

Factores de Riesgo Clásicos y Emergentes Para Enfermedades Cardiovasculares

Patricio López Jaramillo ¹
Camilo Félix ²
Carlos Escudero BB ³
Mónica López ³

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares han experimentado un incremento epidémico en los países del tercer mundo durante las últimas décadas. Las causas son multifactoriales y se asocian con un aumento en la expectativa de vida y con cambios en los hábitos nutricionales y estilos de vida. Los países desarrollados, que hace 40 años sufrieron una situación similar, identificaron y están combatiendo a los factores de riesgo clásicos (hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, inactividad física, dislipidemia, diabetes mellitus). Esto les ha permitido disminuir la prevalencia de accidentes cerebrovasculares y enfermedad cardíaca coronaria.

Sin embargo, los resultados epidemiológicos de estos rígidos programas de control de los factores de riesgo fueron los esperados, por lo que han comenzado a identificar y estudiar los denominados factores de riesgo emergentes (infección, inflamación, hiperhomocisteinemia, déficit de ácido fólico y vitaminas antioxidantes, Síndrome X metabólico, hiperinsulinismo y resistencia a la insulina), los cuales estarían contribuyendo a la génesis y manifestaciones de las enfermedades cardiovasculares.

En Latinoamérica, por sus particulares condiciones étnicas, nutricionales y culturales, se vuelve imprescindible la realización de investigaciones observacionales, clínicas y básicas que permitan definir el peso específico de cada uno de los factores de riesgo clásicos y emergentes en nuestras poblaciones. La necesidad de optimizar los limitados recursos disponibles demanda de estrategias de intervención efectivas, las cuales deben priorizar bajo nuestras propias condiciones sociales, económicas y culturales, aquellos factores de mayor riesgo y que sean posibles de transformarse.

Palabras Clave

Factores de riesgo, enfermedades cardiovasculares, óxido nítrico, infección-inflamación, colesterol, ácido fólico.

¹ M. Sc. en Biología. Ph.D en Ciencias

² MD. M. Sc en Biología

³ Md.

Unidad de Metabolismo Mineral. Facultad de Ciencias Médicas

Universidad Central del Ecuador

Correspondencia Patricio López-Jaramillo MD PhD:

P.O. BOX 17-21-1060, Quito-Ecuador, tel: 593 2 439168,

Fax: 593 2 352284

e-mail: lopezjar@pi.pro.ec

INTRODUCCIÓN

En los Estados Unidos de Norteamérica se experimentó durante 40 años un incremento epidémico de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Posteriormente, la implementación de programas de prevención y tratamiento de las mismas llevó en los siguientes 30 años a una disminución en la mortalidad ocasionada por enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y accidente cerebrovascular (ACV). Sin embargo, la ECC permanece de lejos como la causa líder de la mortalidad en ese país, y es responsable por cerca de una de cada tres muertes¹, el ACV representa del 6% al 7% de todas las muertes y en general las ECV son responsables por cerca del 40 % de todas las muertes en Estados Unidos².

Recientemente Reddy y Yusuf³ llamaban la atención sobre el hecho de que las ECVs se han convertido en una generalizada causa de morbilidad y en la principal causa de mortalidad en la mayoría de los países del mundo^{4,5}. Ecuador no ha escapado de esta tendencia^{6,7}. Así, para 1975, los accidentes cerebrovasculares eran la única ECV que aparecía, en el noveno lugar, como una de las 10 principales causas de muerte. Para 1995, la enfermedad cerebrovascular es la segunda causa, la hipertensión arterial la tercera, la diabetes mellitus la quinta y la ECC la octava. Juntas ocasionan tres veces más muertes que la neumonía que ocupa el primer lugar.

En los países desarrollados se identificaron los principales factores de riesgo para ECVs y se establecieron estrategias efectivas de control, combinándolas con una agresiva educación comunitaria, y con un manejo individualizado y pormenorizado de aquellos individuos identificados como de alto riesgo, lo que ha llevado a una disminución de sus tasas^{8,9}. El impacto en la mortalidad por accidentes cerebrovasculares ha sido más marcado que en la mortalidad coronaria; por ejemplo, en Estados Unidos el descenso de la mortalidad por accidentes cerebrovasculares comenzó 2 décadas más temprano que el descenso de la mortalidad coronaria, manteniendo una mayor tasa de decremento. Durante el período de 1979 a 1989 se observó una caída de aproximadamente un tercio de la mortalidad por accidente cerebrovascular, mientras que la disminución de la mortalidad coronaria fue de 22 %¹⁰.

En nuestro caso el problema se vuelve más grave pues las ECVs afectan a un grupo más joven. Así, para 1990 en los países desarrollados los fallecimientos por ECV en gente de menos de 70 años fue 26.5 %, mientras que en el tercer mundo fue 46.7 %. La contribución de los países subdesarrollados en términos de incapacidad ajustada por años de vida perdida, fue 2.8 veces mayor que la de los países desarrollados¹¹⁻¹⁴.

Estas cifras son una alerta para que en el futuro en

Latinoamérica se establezcan programas de prevención y tratamiento de las ECVs, lo que requiere el desarrollo de dos frentes de acción:

1. Políticas Públicas y de Salud que promuevan acciones de prevención y tratamiento de los factores de riesgo clásicos para los cuales al momento existen abundantes y suficientes evidencias de los claros beneficios que ocasionan su intervención.
2. Implementación de recursos Humanos y Financieros para la realización de investigaciones que evalúen rigurosamente la efectividad de medidas preventivas y de tratamiento de los factores de riesgo emergentes.

SITUACIÓN ACTUAL DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

En todo el mundo las ECVs han experimentado una creciente participación como causa de morbi-mortalidad. Se ha proyectado que entre 1990 y 2020, la proporción de muertes por estas enfermedades se incrementará del 28.9% al 36.3%¹⁵. Este incremento se relaciona con dos fenómenos que se observan en los países en vía de desarrollo: La erradicación de la malnutrición y las enfermedades infecciosas como causa primaria de muerte, lo que lleva a una mayor expectativa de vida y envejecimiento de la población, y el marcado incremento del tabaquismo¹⁶.

La ECC es la primera causa de mortalidad en los Estados Unidos en hombres de 45 años de edad y en mujeres de 65 años, ocasionando 750.000 muertes anuales. Sin embargo, hay alarmantes inicios de que la disminución en las enfermedades cardiovasculares que comenzó en 1960, no solo se ha detenido, sino que ha comenzado nuevamente a aumentar, como lo demuestran las tasas de mortalidad ajustadas por edad de los años 1992 y 1993, el último año del que se tiene toda la información disponible¹⁷.

En relación a las diferencias raciales, las tasas de mortalidad continúan substancialmente elevadas en los negros en relación a los blancos; así, en 1992 la tasa de mortalidad en hombres blancos fue de 190.3/100.000 mientras que en los hombres negros fue 264.1/100.000; y en mujeres blancas fue de 98.1/100.000 contra 162.4/100.000 en mujeres negras¹⁸.

La situación de los factores de riesgo clásicos, muestra un aumento en la prevalencia de tabaquismo¹⁹ y obesidad²⁰ y una disminución de la participación en programas de actividad física²¹, especialmente entre los adolescentes.

En verdad, la explosión de enfermedades cardio-

vasculares que se observa entre gente de mediana edad y ancianos en el tercer mundo, los alarmantes incrementos en las tasas de obesidad, tabaquismo y sedentarismo que se observan en los jóvenes del primer mundo y la emergente pandemia de enfermedades cardiovasculares en el mundo entero, demandan una especial atención de todos los sectores vinculados con la salud.

FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS Y EMERGENTES

Para efectos prácticos de programas de intervención preventiva y de tratamiento, así como para la implementación de investigaciones, dividimos a los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en clásicos, es decir aquellos factores que tanto en estudios experimentales, epidemiológicos, clínicos, observacionales y de intervención, han mostrado definitivamente ser importantes en la aparición y progresión de las ECVs, y cuyo control lleva a claros beneficios en la incidencia de las mismas; y en factores emergentes, aquellos que en estudios básicos, epidemiológicos o clínicos, se muestran como posibles elementos que participan en la génesis de las ECVs, pero que todavía necesitan más estudios para considerarlos definitivamente como factores de riesgo (tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo Clásicos y Emergentes para enfermedades cardiovasculares.

Clásicos	Emergentes
Hipertensión Arterial	Infección
Tabaquismo	Inflamación
Obesidad	Hiperhomocisteinemia
Inactividad Física	Déficit de Acido Fólico
Hipercolesterolemia	Déficit de Vitaminas antioxidantes A, E, C
Diabetes Mellitus	Síndrome X metabólico
	Hiperinsulinismo - Resistencia a la insulina

FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS

Hipertensión Arterial

Investigaciones básicas han sugerido una serie de mecanismos por los cuales un adecuado control de las niveles de la presión arterial producen beneficios en la reducción de incidencia de infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular. Estudios observacionales han demostrado consistentemente un incremento del 40 al 45% en el riesgo de accidente cerebrovascular y de 25 a 30% en el riesgo de infarto de miocardio, asociados a un incremento prolongado de apenas 6 mm Hg en la presión

diastólica²². Los resultados de meta análisis de ensayos clínicos^{23,24} con drogas hipotensoras, administradas a pacientes con hipertensión leve y moderada, demuestran que la disminución en 6 mmHg resulta en un decremento del 40% en el riesgo de accidente cerebrovascular; los beneficios en el IM fueron mucho menos importantes, sin embargo se observó una significativa disminución del 14%²³. Esta disminución se observó en ensayos clínicos de 3 a 5 años de duración. La diferencia en los resultados entre ACV e IM podría deberse a que la disminución en la tensión arterial tiene efectos inmediatos en el ACV, en cambio que para el IM, un evento que es el resultado de años de desarrollo del proceso aterosclerótico, podría demandar un mayor periodo de tratamiento.

Estos ejemplos son una clara demostración de como la investigación básica y la observación prolongada fueron cruciales para definir la asociación entre niveles de presión arterial y mortalidad cardiovascular.

Tabaquismo

Evidencias observacionales y estudios clínicos de casos y controles han proporcionado suficiente información para plantear que el tabaquismo es una causa importante de alteración en la salud. En 1950 los estudios de Doll y Hill en el Reino Unido²⁵ y de Wynder y Graham²⁶ en los Estados Unidos establecieron una clara asociación entre fumadores y cáncer de pulmón, con un riesgo de más de 20 veces entre los fumadores de largo tiempo que el de los no fumadores. Los investigadores británicos propusieron entonces que el tabaquismo era una causa del cáncer, muchos años antes de que se conocieran los mecanismos por los cuales el tabaquismo causa alteraciones en el DNA y promueve el desarrollo del cáncer. En 1964²⁷ el "US Surgeon General" también planteó que el tabaquismo es una causa definitiva de cáncer, años antes de que se conociera el mecanismo biológico por el cual lo produce.

En verdad, si bien la investigación básica es crucial para identificar los mecanismos que explican los factores causales o preventivos, la observación clínica puede directamente contribuir a identificar factores de riesgo asociados a enfermedades específicas en grandes grupos humanos.

La relación entre tabaquismo y ECC se ha estudiado profundamente en los últimos 30 años. Actualmente sabemos que los fumadores tienen alrededor de un 80% de incremento en el riesgo de desarrollar ECC, cifra que involucra los resultados de varios estudios de casos y controles y de estudios transversales que han incluido a millones de personas durante varios años de observación²⁸.

Obesidad

Los efectos de la obesidad en la salud cardiovascular son múltiples, siendo especialmente importantes en la hipertensión. Los riesgos estimados de estudios poblacionales sugieren que el 75% de los casos de hipertensión pueden ser directamente atribuidos a la obesidad²⁹. Sin embargo, los mecanismos precisos por los cuales se desarrolla hipertensión relacionada con la obesidad no están totalmente entendidos. Está bien documentado que la presión sanguínea aumenta con la ganancia de peso y disminuye con la pérdida. Además, se conoce bien que la obesidad activa el sistema nervioso simpático y que lleva a disfunción renal caracterizada por un aumento en la absorción tubular de sodio y un cambio en la presión de natriuresis, eventos claves en la hipertensión del obeso. El aumento de la presión tubular está estrechamente relacionada al sistema nervioso simpático y al sistema renina-angiotensina, como también a cambios estructurales que causan compresión de la médula renal. Los mecanismos compensatorios son vasodilatación renal, hiperfiltración glomerular e incremento de la presión arterial que ayudan a compensar la reabsorción tubular renal y a mantener el balance de sodio en el obeso. Estas adaptaciones llevan a un aumento del estrés en la pared capilar glomerular, activación de los sistemas neuroglomerulares, aumento de lípidos, intolerancia a la glucosa y, eventualmente, glomerulonefrosis y pérdida de la función de la nefrona. Sin embargo, más investigaciones son necesarias para identificar los mecanismos envueltos en la activación del sistema nervioso simpático y en los cambios en la estructura y función renal que se observan en la obesidad.

La obesidad tiene también importantes efectos en el metabolismo lipoprotéico, independientemente del grupo étnico. El aumento de peso determina mayores concentraciones plasmáticas de triglicéridos y LDL-C, y bajos niveles de HDL-C. Todos estos parámetros mejoran con la pérdida de peso. El incremento en el índice de masa corporal (IMC) se asocia también con el apareamiento de LDL-C densa y pequeña, la forma más aterogénica de la LDL.

Todavía son necesarios más estudios para entender mejor la importancia relativa de los cambios de los lípidos relacionados a la obesidad y el potencial de desarrollar ECV.

Existe una fuerte asociación entre obesidad y Síndrome X, un desorden metabólico generalizado, cuyo mejor indicador es la resistencia a la insulina. Es difícil al momento definir la contribución precisa de la obesidad a la resistencia a la insulina, pero la mayoría de análisis sugieren que la obesidad explica al menos en 50% los cambios en la sensibilidad a la insulina en la población general. La resistencia a la insulina se asocia con obesidad, diabetes, dislipidemia, hipertensión, aterosclerosis y a un esta-

do protrombótico. Al momento no conocemos si la resistencia a la insulina tiene acciones proaterogénicas directas, independientes de los otros factores de riesgo. Este punto necesita ser profundizado.

La respuesta de algunos grupos étnicos a la resistencia a la insulina es variable; así por ejemplo, los indios descendientes asiáticos son más susceptibles a presentar resistencia a la insulina que otros grupos étnicos y están en mayor riesgo para desarrollar enfermedad.

De estudios epidemiológicos hemos aprendido que la obesidad es un factor de riesgo importante para enfermedad cardíaca coronaria, en igual proporción que el tabaquismo, la inactividad física y la hipercolesterolemia³⁰.

Modestas reducciones en el peso, del orden del 5% al 10%, pueden disminuir la presión sanguínea y el colesterol total, mejorar la tolerancia a la glucosa en pacientes diabéticos o en pacientes en riesgo, y reducir la apnea obstructiva del sueño. Visto el dramático aumento en la prevalencia de la obesidad, estos pequeños cambios en el peso pueden ser importantes en términos de salud pública.

La Asociación Americana del Corazón utiliza el IMC como un indicador para medir adiposidad. Este se calcula dividiendo el peso en kilogramos para la estatura en metros al cuadrado (Kg/m^2). Un IMC entre 25 y 30 es considerado sobrepeso y sobre 30 es considerado obesidad.

De acuerdo al NHANES III (1988-1991) 65'600.000 adultos norteamericanos (30 millones de hombres y 35.6 millones de mujeres) exceden al peso considerado como saludable, y el Centro Nacional de Estadísticas de Salud de los Estados Unidos basados en datos del NHANES III, mostró los mismos datos alarmantes en niños y adolescentes. El problema con el IMC es que no discrimina la distribución de grasa, lo que especialmente entre mujeres es muy importante, pues si la grasa está en la pelvis antes que en el abdomen, no representa un riesgo adicional para la salud cardiovascular.

Inactividad Física

De acuerdo al reporte del Cirujano General de 1996 en lo relacionado a la Actividad Física y Salud, los bajos niveles de actividad resultan en menos calorías usadas que las consumidas, lo que contribuye a la alta prevalencia de obesidad. Sin embargo, la inactividad es solo la mitad de la ecuación. El consumo calórico y la calidad de los alimentos también son importantes. Las recomendaciones son no comer más de 30% de las calorías totales a partir de grasa, y no más de 10% en forma de grasa saturada (animal). Los americanos, en base a un minucioso trabajo de educación a los consumidores, han disminuido el promedio de 42% de consumo de grasa en la década de

los 60 a un 34% en los 90. La restricción en el consumo de grasa es solo una parte de una dieta saludable. Es importante asociar en los mensajes al público, a más de la restricción calórica especialmente de grasa, la necesidad de consumir más frutas y vegetales, al menos cinco veces al día, como una excelente vía para ayudar a la restricción calórica, alcanzar la sensación de saciedad y proporcionar nutrientes como ácido fólico, vitaminas A, E, C, B6 y B12, que son fundamentales para mantener la salud cardiovascular.

Hipercolesterolemia

Varias líneas de evidencias obtenidas de estudios experimentales con animales, epidemiológicos en poblaciones abiertas y cerradas, utilizando modelos genéticos de dislipidemia familiar, de laboratorio o ensayos clínicos con drogas hipolipemiantes, demuestran consistentemente la relación colesterol - enfermedad cardiovascular.

La mayoría de los pacientes con colesterol elevado tienen también elevadas concentraciones de LDL, pues esta molécula es el transportador sanguíneo del colesterol. El concepto, por tanto, es que la LDL es la lipoproteína aterogénica fundamental ³¹. El "National Cholesterol Education Program" (NCEP) de los Estados Unidos ³² designó específicamente a la LDL-colesterol como el objetivo primario de la terapia hipolipemiente, y varios ensayos clínicos han demostrado la validez de esta recomendación ³³⁻³⁵. En estos estudios se utilizaron los inhibidores de la HMG CoA reductasa, drogas conocidas también bajo el nombre genérico de estatinas, las cuales disminuyen principalmente la LDL. Los resultados demuestran una clara y significativa reducción en la incidencia de eventos coronarios, lo que destaca, una vez más, que las concentraciones altas de LDL son actores principales en el inicio y desarrollo del proceso aterogénico. Además, la observación de que la terapia con estatinas reduce el riesgo para eventos coronarios subsecuentes, aún en pacientes con enfermedad ateroesclerótica severa, destaca el papel de la LDL en etapas tardías de la aterosclerosis ^{34,35}. También se ha demostrado que poblaciones con bajas concentraciones de LDL exhiben baja prevalencia de enfermedad coronaria, aún cuando son comunes otros factores de riesgo como tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus ³⁶. Podemos concluir entonces que una elevada concentración de LDL es clave en la aterogénesis. En la tabla 2 se detallan los niveles de colesterol recomendados por el NCEP. La fundamentación de esta clasificación se basó en observaciones de que pacientes americanos con niveles de colesterol en límites de alto riesgo o con niveles ya de alto riesgo, desarrollaron más enfermedad coronaria que sujetos con niveles deseables; además, rara vez se presentaron cuadros de enfermedad coronaria en sujetos con niveles óptimos ³⁷.

TABLA 2.- Concentraciones recomendadas de colesterol total y LDL colesterol*

Categoría	LDL colesterol(mg/dl)	Colesterol total(mg/dl)
Óptimo	<100	<160
Deseable	100-129	160-199
Límite alto riesgo	130-159	200-239
Alto riesgo	>160	>240

*The National Cholesterol Education Program, USA (1994)³²

Diabetes Mellitus

En Ecuador la diabetes mellitus se convirtió para 1996 en la cuarta causa de muerte con un aceleramiento dramático en los últimos años; así, para 1991 la tasa fue de 11.1 por cien mil habitantes, cifra que sube a 16.2 por cien mil habitantes en 1996.

La diabetes mellitus afecta aproximadamente al 6% de la población americana; sin embargo esta presente en el 30% de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de síndrome coronario agudo ³⁸. Esta observación confirma los resultados de ensayos clínicos que demostraron que los diabéticos presentan una mayor morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares, además de que las tasas de mortalidad durante la fase aguda del IM y en el periodo post-infarto alcanzan cifras tan altas como del 40%, cifra que dobla la tasa de mortalidad observada en pacientes sin diabetes ³⁹⁻⁴².

La diabetes mellitus se asocia con acelerada aterosclerosis y con una incrementada prevalencia de enfermedad cardiovascular, tanto macrovascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, claudicación) como microvascular (nefropatía diabética y retinopatía) ⁴³⁻⁴⁵.

La diabetes de por sí, o asociada a otros factores de riesgo (hipertensión, hipercolesterolemia) altera la función del endotelio vascular vía la crónica hiperglicemia que estos pacientes presentan ⁴⁶, y que llevan a un incremento del estrés oxidativo ⁴⁷. Además, los productos finales de la glicosilación avanzada inactivan óxido nítrico (NO) a través de la generación de radicales libres de oxígeno (O₂·), lo que lleva a disfunción endotelial. La aumentada producción de O₂· y la menor actividad de NO determinan una mayor adhesión y migración de leucocitos a la pared vascular, agregación plaquetaria, expresión de citoquinas proinflamatorias, infiltración de macrófagos en las placas, todo lo cual lleva a mayor vulnerabilidad de la placa y mayor riesgo de IM ⁴⁸ (Fig. 1).

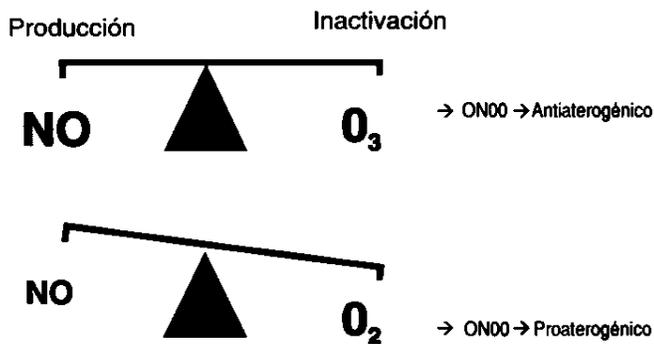


Figura 1.- Balance entre la producción e inactivación de óxido nítrico (NO). Una disminución en la producción o un aumento en su inactivación por un incremento del radical superóxido (O_2^-) llevan a un aumento en las concentraciones de peroxinitrito (ONOO), circunstancia en la cual este compuesto participa en el proceso aterogénico.

FACTORES DE RIESGO EMERGENTES

Como hemos visto, los factores de riesgo clásicos han sido identificados gracias a la investigación básica, clínica, epidemiología observacional y ensayos clínicos bien controlados. Al momento no cabe duda que el incremento en el hábito del tabaquismo, las altas concentraciones de colesterol y la aumentada prevalencia de hipertensión determinan cambios en la prevalencia de eventos cardiovasculares. Otros factores como la obesidad, la inactividad física y la diabetes mellitus están claramente asociados con un aumento en el riesgo de ECV; sin embargo, la evidencia actualmente disponible es menos clara en relación a que cambios en estos factores llevan a una disminución de la frecuencia de ECV ⁴⁹.

Para enfrentar todos estos factores de riesgo existen recomendaciones de Políticas de Salud Pública de diferentes entidades. Al momento se deben redoblar los esfuerzos para implementar las recomendaciones existentes. No cabe duda que se pueden alcanzar importantes logros con el control de estos factores de riesgo clásicos para ECV. Sin embargo, es importante destacar que el "United Kingdom Heart Disease Prevention Project" y otros estudios de cohorte, han demostrado que aproximadamente el 50% de los pacientes con ECVs no presentaron ninguno de los factores de riesgo clásicos establecidos ⁵⁰. Estos resultados claramente sugieren la existencia de otros factores involucrados en la génesis y desarrollo de ECVs, y que al momento están siendo estudiados intensamente en los países desarrollados.

El dramático incremento de ECVs en el tercer mundo nos obliga a que en países como Ecuador y Colombia identifiquemos el peso específico de cada uno de los factores de riesgo, clásicos y emergentes, lo que nos permitirá una utilización más racional de los limitados recursos disponibles para enfrentar la epidemia de ECVs.

INFECCIÓN E INFLAMACIÓN

Resultados de recientes estudios epidemiológicos, básicos y clínicos han llevado a proponer la infección como un nuevo e importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares ⁵¹⁻⁵⁶.

Infección aguda y eventos cardiovasculares

Varios reportes han demostrado que una enfermedad febril o un episodio bacterémico se asocian con un significativo incremento del riesgo de desarrollar un evento cardiovascular agudo, y que estos episodios preceden al evento cardiovascular en algunas semanas. Tillett y cols ⁵⁷ en 1983, reportaron que el número de muertes por enfermedades cardiovasculares aumenta durante y luego de epidemias de influenza, no solamente entre ancianos, sino también entre hombres sanos de mediana edad. Esta asociación también se observó en casos de infecciones bacterianas ⁵⁸. Estudios de casos y controles demostraron que cerca del 4 % de pacientes con bacteremia desarrollaron infarto agudo de miocardio luego de un mes de la aparición de la infección. Además, estos mismos autores observaron que más del 10 % de todos los accidentes cerebro-vasculares se asociaron con una infección bacteriana precedente. La cirugía abdominal se asocia frecuentemente con bacteremia transitoria y/o es fuente de endotoxinas bacterianas a la circulación, que se acompaña de una respuesta inflamatoria sistémica con aumentada producción de citoquinas ⁵⁹. Luego de este tipo de cirugías existe un mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, manteniéndose alta la incidencia de infarto de miocardio por varias semanas ⁶⁰. Todas las observaciones anteriores sugieren que los procesos infecciosos e inflamatorios agudos pueden aumentar temporalmente el riesgo de un evento cardiovascular. En soporte de esta propuesta, hace pocas semanas Meier y cols. ⁶¹ reportaron los resultados de su estudio de población, que incluyó 1922 casos y 7649 controles de similares características, en el cual buscaron la asociación entre riesgo de infarto agudo de miocardio e infección aguda reciente del tracto respiratorio. Ellos encontraron que el riesgo relativo para infarto agudo de miocardio fue 2.7 veces mayor (RR=1.6 - 4.7) en los pacientes que tuvieron un proceso infeccioso respiratorio agudo en los 10 días anteriores al evento cardiovascular. Estos autores sugieren que en personas sin historia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, similares a los pacientes estudiados, las infecciones respiratorias agudas están asociadas con un mayor riesgo para infarto agudo de miocardio por un período de aproximadamente dos semanas.

Procesos infecciosos crónicos y enfermedades cardiovasculares

El reconocimiento reciente de que el *Helicobacter pylori*

contribuye a la génesis de la enfermedad úlcero-péptica ilustró el cómo una enfermedad, cuya causa primaria aceptada generalizadamente, era un exceso en la producción ácido-gástrico, implica un patógeno microbiano.

En los últimos meses dos revisiones, una de Libby y cols.⁵⁴ y otra de Danesh y cols.⁵⁵, han discutido desde varios enfoques y extensamente la relación existente entre infecciones crónicas, causadas principalmente por *Helicobacter pylori* (HP), citomegalovirus (CMV) y *Chlamydia pneumoniae* (*c. pneumoniae*), y enfermedades cardiovasculares. La *c. pneumoniae* es un organismo intracelular que en varios estudios de casos y controles ha sido asociada con enfermedad arterial coronaria, enfermedad aterosclerótica carotídea y accidente cerebro-vascular, ya sea por haberse encontrado la bacteria en la lesión aterosclerótica o por la existencia de seropositividad para anticuerpos; sin embargo, en ese momento no sabíamos con exactitud si se trataba de una inocente asociación o si esta bacteria gram negativa estaba causando daño endotelial, hipercoagulabilidad y activación de macrófagos. Recientemente⁶² el grupo argentino de estudio Roxis, reportó que la administración de roxitromicina, un antibiótico macrólido con propiedades clamícidas y antiinflamatorias, a 102 pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q, redujo al 1 % los indicadores utilizados para evaluar el impacto (muerte coronaria, infarto agudo de miocardio y angina recurrente) en tanto que en el grupo que recibió placebo estos parámetros se presentaron en el 9%. Estos resultados son en extremo motivadores. Anteriormente Gupta y cols.⁶³, en un estudio que incluyó solamente a pacientes con anticuerpos positivos para la bacteria, demostraron que los títulos de anticuerpos se asociaron y fueron predictivos de eventos cardiovasculares (OR 4.2, 95% IC 1.2 a 15.5, $p=0.03$). Además, la utilización de azitromicina, otro antibiótico macrólido anticlamidia, disminuyó el riesgo de eventos cardiovasculares, reducción que se asoció a una disminución en las concentraciones de anticuerpos anticlamidia. Estas observaciones se han visto fuertemente reforzadas con el desarrollo de un modelo animal que permite determinar la causalidad de la *c. pneumoniae* y evaluar el papel de la terapia antibiótica⁶⁴, así, Fong y cols.⁶⁵ reportaron que en 2 de 11 conejos infectados nasalmente por una sola vez con *c. pneumoniae* se observó un rápido desarrollo de lesiones histológicas ateroscleróticas intermedias; en tanto que Muhlestein y cols.⁶⁶ utilizando conejos con infecciones repetidas de *c. pneumoniae* y con un pequeño suplemento de colesterol (0.25%) en la dieta, demostraron que la infección intranasal aceleró el engrosamiento intimal y que la administración de azitromicina previno el aceleramiento del engrosamiento intimal, hallazgos que soportan un papel causal de la infección por *c. pneumoniae* en la aterosclerosis.

A pesar de la importancia de estos estudios, todavía de-

ben considerarse preliminares y como lo sugieren Lip y Beeners⁶⁷ deberán ser confirmados por ensayos clínicos más grandes, controlados con placebo, doble ciego, al azar y que incluyan solamente a pacientes con seropositividad.

En el contexto de la explosión de enfermedades cardiovasculares que se observa en Latinoamérica, es fundamental estudiar en nuestras poblaciones la relación con la infección por *c. pneumoniae*, pues es conocida la mayor prevalencia de títulos altos de anticuerpos anticlamidia en las comunidades afro-caribeñas y de origen asiático⁶⁸; consecuentemente tenemos la obligación de realizar investigaciones en esta área, que incluyan ensayos clínicos con antibióticos.

INFLAMACIÓN

Se ha observado que marcadores de inflamación aguda como la proteína C-reactiva, conteo de células blancas y citoquinas proinflamatorias pueden disparar la transición de un ateroma estable a uno inestable y asociarse con la aparición de un evento cardiovascular⁶⁹⁻⁷¹. Bhagat y Vallance⁷² recientemente demostraron que en voluntarios sanos la exposición breve, por una hora, a las citoquinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral alfa TNF- α , interleuquina 1 beta (IL-1 β) e interleuquina 6 (IL-6), administradas solas o juntas, resultan en una prolongada, aunque reversible, disfunción endotelial. Las dosis de las citoquinas administradas fueron similares a las concentraciones que se observan durante estados inflamatorios recurrentes de infecciones⁷³, infarto agudo de miocardio y angina inestable^{74,75} y fueron suficientes para causar una profunda y prolongada disfunción endotelial.

Interesantemente, el efecto de las citoquinas fue prevenido por la administración de aspirina, lo que sugiere que la actividad de la ciclooxigenasa (COX) contribuye a la disfunción endotelial. Es conocido que la actividad de la enzima COX genera como coproductos radicales libres de oxígeno, los cuales inactivan al NO y contribuyen a la disfunción endotelial. En este contexto son provocativos los estudios en animales que demostraron que la disfunción endotelial que ocurre durante la endotoxemia puede ser recuperada significativamente en presencia de barredores de radicales libres de oxígeno⁷⁶. Estudios realizados en animales demostraron que al inicio del proceso infeccioso-inflamatorio ocurre una activa vasodilatación debido a la aumentada producción de NO y prostanoídes vasodilatadores, producción catalizada por las isoformas inducibles de NO y de ciclooxigenasa, las cuales son expresadas en las células endoteliales en respuesta a la acción de las citoquinas proinflamatorias. El NO en grandes cantidades puede inhibir la respiración mitocondrial y dañar el DNA, además, en presencia de radical superóxido, que aparece como un coproducto de la res-

puesta inflamatoria, forma peroxinitrito, sustancia que, dependiendo de su concentración y de los niveles de óxidos nítricos, puede revertirse a NO o causar daño tisular por un proceso de nitrosación proteica, inhibir la respiración mitocondrial o dar lugar a la formación de otros radicales tóxicos como el radical hidroxilo. Parece entonces que la disfunción endotelial transitoria ocasionada por la infección-inflamación estaría relacionada con la excesiva producción de NO y prostaglandinas, resultante de la activación de las enzimas inducibles en el propio endotelio, lo que lleva a una alteración permanente en la producción basal de estas sustancias por sus enzimas constitutivas, por un tiempo prolongado. En este contexto se explicaría los efectos protectivos, en modelos experimentales, de la administración de dosis antiinflamatorias de aspirina, glucocorticoides o antioxidantes. Luego de que la etapa inicial de vasodilatación aguda producida por la infección-inflamación se ha resuelto, la incapacidad del endotelio para producir NO y prostaciclina se mantiene por un tiempo mayor, lo que lleva a que exista un desbalance en la producción endotelial de mediadores, prevaleciendo la de aquellos que ocasionan vasoespasmo y trombosis ⁷⁷ (Fig. 2).

En soporte de esta propuesta son muy importantes los hallazgos de Ridker y cols ⁷⁸, quienes demostraron que los efectos beneficiosos de la administración de aspirina en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, son específicos para aquellos pacientes que presentan concentraciones elevadas de proteína C-reactiva, y de que concentraciones elevadas de este marcador de inflamación sistémica se asocian con la presencia de trombosis arterial, pero no venosa. Estos autores sugieren que los efectos antiinflamatorios de la aspirina pueden ser importantes en la acción reductora del riesgo de infarto de miocardio en pacientes con altos niveles de proteína C reactiva.

Ultimamente ha tomado gran interés la propuesta de que la proteína C-reactiva (PCR), un marcador de inflamación, predice la aparición de eventos cardiovasculares en hombres y mujeres aparentemente sanos ⁷⁸⁻⁸⁰. Así, en el estudio prospectivo "Physician's Health Study" las concentraciones plasmáticas elevadas de PCR se asociaron con un aumento al doble del riesgo de ACV, 3 veces en el riesgo de IM y 4 veces en el riesgo de enfermedad vascular periférica. En el "Women's Health Study" se demostró que los niveles de PCR fueron significativamente más altos ($p < 0.0001$) en mujeres que sufrieron un primer evento cardiovascular durante los 3 años de seguimiento del estudio, en relación a aquellas mujeres que no tuvieron problemas cardiovasculares. Además, las mujeres con los niveles más altos de PCR presentaron un incremento de 5 veces el riesgo de sufrir cualquier evento cardiovascular y 7 veces el riesgo de sufrir específicamente IM o ACV. Los riesgos estimados relacionados con los niveles de PCR fueron independientes de la presencia o no de otros factores de riesgo, y los modelos de predicción de ECV que incluyeron las concentraciones de PCR fueron mejores que aquellos que no las incluyeron. Estos resultados han llevado a plantear que la PCR es un fuerte factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular. También se ha demostrado que la concentración plasmática de PCR mejora el valor predictivo del riesgo de ECV de los niveles plasmáticos de colesterol total y HDL-colesterol; así, pacientes con elevados niveles de PCR y colesterol tienen un mayor riesgo de presentar IM que aquellos que presentan solamente una de las alteraciones ⁸¹. También se han asociado las concentraciones de PCR con un mayor riesgo de eventos coronarios fatales entre fumadores de alto riesgo ⁸², con enfermedad coronaria en ancianos ⁸³ y con eventos coronarios recurrentes en pacientes con enfermedad coronaria previamente conocida ⁸⁴⁻⁸⁶.

En conclusión, los resultados existentes al momento sugieren que la infección aguda y crónica, y el proceso inflamatorio resultante, se constituyen en un factor de riesgo adicional para el desarrollo de ECV. Además, la infección-inflamación aparece como uno de los mecanismos que desencadenan los procesos que conducen a la presentación de un evento cardiovascular. Más estudios son necesarios para confirmar estas excitantes observaciones.

VITAMINAS ANTIOXIDANTES

Los trabajos iniciales que vincularon las vitaminas antioxidantes (vitaminas A, C y E) a la aterosclerosis fueron estudios descriptivos en poblaciones europeas y norteamericanas. Posteriormente estudios de casos y controles demostraron que pacientes con angina pectoris presentaban menores concentraciones plasmáticas de vitamina E y de vitamina C en leucocitos, dato este que fue considerado predictivo de ECC evidenciada por angiografía ⁸⁷.

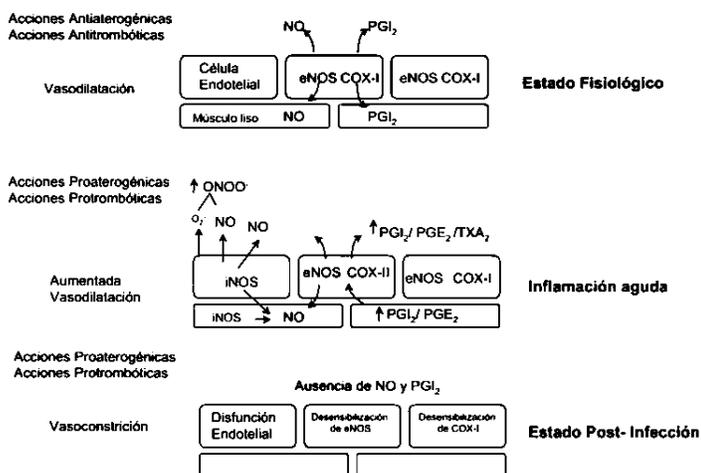


Figura 2. Mecanismos por los cuales el proceso infeccioso-inflamatorio ocasiona disfunción endotelial.

Al momento se han completado 4 estudios clínicos de gran escala para evaluar el impacto de la suplementación con beta-caroteno para la prevención de la ECV⁸⁸⁻⁹¹. Los resultados de estos estudios no soportan las promisorias evidencias que se obtuvieron de investigaciones experimentales, de estudios descriptivos y de observaciones analíticas⁹². Sin embargo, es necesario puntualizar que esos estudios se realizaron en poblaciones bien nutridas, quedando por determinarse si en poblaciones deficientes de b caroteno, el efecto puede ser diferente, en mayor relación con las observaciones básicas.

Algunos ensayos clínicos ya finalizados o actualmente en seguimiento, están averiguando el efecto de otras vitaminas antioxidantes (C y E), siendo los resultados obtenidos hasta el momento muy promisorios especialmente para la vitamina E. Así, el "Cambridge Heart Antioxidant Study", que incluyó a 2002 pacientes con evidencias angiográficas de ECC y recibieron de 400 a 800 UI/día de a tocoferol, reportó una reducción del 77% en la frecuencia de infarto de miocardio en relación al grupo placebo, durante los 2 años de seguimiento⁹³.

En verdad, al momento existen evidencias sugestivas de una asociación inversa entre frecuencia de ECC e ingesta dietética de vitaminas antioxidantes, y son sugestivos los ensayos clínicos que han utilizado suplementos de vitamina E y b carotenos. Estos estudios han suplementado vitaminas antioxidantes a poblaciones con adecuada ingesta alimentaria. Queda por determinar cual es el efecto de la suplementación con vitaminas antioxidantes en poblaciones deficientes de micronutrientes.

ÁCIDO FÓLICO, VITAMINAS DEL COMPLEJO B Y HOMOCISTEINA

En los últimos años se reportó la existencia de una asociación entre niveles plasmáticos elevados de homocisteína y mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica; de igual manera se destacó la importancia de la ingesta de ácido fólico en la reducción de los niveles de homocisteína. Recientemente⁹⁴ el Proyecto Europeo de Acción Concertada⁹⁵ demostró consistentemente la importancia de la homocisteína como un factor de riesgo cardiovascular y los efectos protectivos del ácido fólico y también del fosfato de piridoxal (vitamina B6). En este estudio se examinaron 750 pacientes menores de 60 años, que en los 12 meses previos sufrieron de enfermedad coronaria, cerebrovascular o vascular periférica, y a 800 controles sanos; se observó que los hombres que presentaron las concentraciones de homocisteína en el quintil más alto tuvieron un riesgo significativamente mayor (2.2; 95% CI 1.6 a 2.9) de presentar ECVs; además, los niveles de folato y vitamina B6 fueron significativamente menores en los pacientes con ECVs que en los controles; igual tendencia, aunque no alcanzó significación, se observó para los niveles plasmáticos de vitamina B12. Sin embargo, de lo intere-

sante de estos datos, que confirman trabajos anteriores en otras poblaciones⁹⁶⁻⁹⁹, todavía existe controversia pues en el análisis de los niveles plasmáticos de homocisteína en importantes estudios como el "Physicians Health Study"¹⁰⁰ y el MRFIT¹⁰¹ no se observó ninguna asociación.

Se ha propuesto que los niveles deseables de homocisteína en plasma deben estar por debajo de 9 o 10 mmol/L¹⁰², los cuales son poco probables de alcanzarse solamente con el contenido de folato en la dieta, por lo que la suplementación parece ser necesaria. Así, en 14 estudios de intervención⁹⁶ se demostró que la administración de 650 a 10.000 mg de suplementos de ácido fólico producen una substancial reducción de la homocisteína plasmática, la cual alcanzó una meseta con la ingesta de 400 mg/día de folato y cuando los niveles séricos de ácido fólico fueron mayores a 15 mmol/L¹⁰³. Desde el punto de vista nutricional son importantes las observaciones de que la homocisteína aumenta cuando los niveles de folato, vitamina B12 y vitamina B6 disminuyen^{104,105}, y de que siempre que existen concentraciones altas de homocisteína hay deficiencia de estas vitaminas¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

La homocisteína es un aminoácido que contiene sulfuro, que se forma durante el metabolismo de la metionina y cuya presencia reduce la biodisponibilidad del NO en modelos celulares y animales^{109,110}. Recientemente Tawakol y cols¹¹¹ observaron que aumentos leves y moderados de homocisteína en el plasma de pacientes ancianos se asociaron con una alteración de la vasodilatación dependiente de endotelio, evaluada por la medición del diámetro de la arteria branquial ante el estímulo fisiológico de la hiperemia reactiva; sin embargo la respuesta vasodilatadora de frente a la infusión de trinitroglicerina no estuvo alterada. Estos resultados sugieren que la hiperhomocisteinemia reduciría la síntesis de NO. Por otro lado, también se conoce que la homocisteína incrementa la generación de radicales libres derivados de oxígeno como el superóxido y el peróxido de hidrógeno, los cuales inactivan al NO¹¹²⁻¹¹⁴. Además, la homocisteína aumenta la peroxidación lipídica, proceso que altera la expresión de la óxido nítrico sintetasa (NOS) endotelial y que directamente degrada al NO¹¹⁵⁻¹¹⁷. Por tanto, es posible que la homocisteína afecte la producción de NO y contribuya a una mayor degradación del mismo.

Celermajer y cols¹¹⁸ reportaron alteración de la función endotelial en niños con severas elevaciones de las concentraciones de homocisteína plasmática por presentar homocisteinuria homocigota, una rara enfermedad genética. En verdad, el apareamiento de la hiperhomocisteinemia como un nuevo factor de riesgo para ECV abre la posibilidad de que la utilización de medidas terapéuticas para bajar los niveles de homocisteína, sean interesantes intervenciones nutricionales de prevención de ECV. La terapia con ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12 puede reducir las concentraciones de

homocisteína en un lapso de 3 meses en la mayoría de pacientes, y son baratas, seguras y efectivas ^{119,120}.

El paso siguiente es demostrar consistentemente que la reducción de la homocisteína plasmática mejora no solo la función endotelial y la producción y acción de NO, sino que contribuye a la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares.

SÍNDROME X, HIPERINSULINISMO Y RESISTENCIA A LA INSULINA

El síndrome metabólico ¹²¹ tiene una etiología multifactorial y se expresa por la combinación de obesidad, especialmente troncular, inactividad física, alta ingesta de colesterol en la dieta, edad avanzada y varios factores genéticos. Todos estos factores coexisten frecuentemente en nuestras poblaciones y deben ser enfrentados desde el punto de vista de la Salud Pública, con acciones educativas, informativas y de comunicación, que persigan prevenir el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares y el dramático impacto que en los últimos años tienen en la mortalidad de nuestra gente. La siguiente etapa en la prevención de los eventos cardiovasculares debe focalizarse en el control del síndrome metabólico a través de la promoción de hábitos saludables (dieta adecuada, ejercicio, antitabaquismo).

LA PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LATINOAMÉRICA

De frente al comportamiento epidémico de las ECVs en Latinoamérica nos enfrentamos al reto de encontrar y definir estrategias de prevención efectivas ¹²² que no necesariamente deben ser aquellas que se han mostrado útiles en los países desarrollados, tanto en la prevención primaria ³⁴ como en la prevención secundaria ^{35,123}. Para nosotros es fundamental considerar los aspectos sociales, económicos, étnicos y culturales que nos hacen diferentes a las poblaciones del hemisferio norte donde se han desarrollado los estudios anteriormente citados. Es imprescindible en nuestros países optimizar los limitados recursos disponibles para salud a través de un adecuado conocimiento de las peculiaridades epidemiológicas de la región, así como de una adecuada evaluación del impacto de las estrategias a implementarse en el beneficio clínico, en la morbi-mortalidad poblacional y en la relación costo-beneficio ¹²⁴.

La población Latinoamericana tiene diferentes orígenes étnicos con una mezcla muy variada entre inmigrantes europeos, africanos, asiáticos y nativos americanos, lo que ha determinado particularidades no solo genéticas sino también de hábitos nutricionales y de estilos de vida. En verdad, Latinoamérica tiene un perfil epidemiológico propio, lo que nos obliga a profundizar en el conoci-

to de estas particularidades y no asumir la existencia de los mismos factores de riesgo que los identificados en los países desarrollados del hemisferio norte. Por esto la importancia de realizar estudios observacionales para definir el peso específico de los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares en las poblaciones latinoamericanas. Al momento son muy pocos y muy puntuales los estudios disponibles, en el caso de algunos países son inexistentes, y esta información es básica para la toma de decisiones en cuanto a estrategias de prevención o tratamientos farmacológicos.

Como planteado por Schargradsky, Escobar y Escobar a nombre de la Sociedad Interamericana de Cardiología hace pocas semanas ¹²², los esfuerzos tienen que centrarse primordialmente en promover hábitos nutricionales y de estilos de vida saludables para lo cual la investigación epidemiológica es esencial. Ellos plantean que la realización de estudios epidemiológicos cardiovasculares observacionales constituyen una prioridad en Latinoamérica, pues estos permitirán obtener información de estrategias que permitan prevenir las ECVs y promover la salud manteniendo o modificando los estándares culturales que lo ameriten de nuestra población.

Al momento el estudio Factores de Riesgo Coronario en América del Sur (FRICAS) ha obtenido resultados en Argentina, y se espera pronto los de otros países ¹²⁵. En ese país se observó que la hipertensión duplica el riesgo de IM en la población masculina (RR=2.26) y triplica en la población femenina (RR=3.15). El tabaquismo duplica el riesgo de IM en el hombre (RR=2.23) y cuadruplica en la mujer (RR=3.79). Si se considera un tabaquismo de más de 25 cigarrillos por día el riesgo de un IM se quintuplica en el hombre (RR=5.10) e incrementa más de nueve veces en la mujer (RR=9.11). El fumador pasivo tiene un riesgo de 70% más que el no fumador (RR=1.76).

Los niveles de colesterol plasmático mostraron una relación positiva y gradual con el desarrollo de IM tanto en hombres como en mujeres. Así, la hipercolesterolemia de más de 246 mg/dL triplicó el riesgo en los hombres (RR=2.90) y cuadruplicó en mujeres (RR=4.15).

La diabetes mellitus aumentó en 50% el riesgo de IM en hombres (RR=1.56) y lo duplicó en mujeres (RR=2.37). La obesidad y el sobrepeso incrementó en 50% el riesgo (RR=1.49) en hombres pero no tuvo efecto en las mujeres. La historia familiar de eventos cardiovasculares duplicó el riesgo de IM (RR=2.18) en ambos sexos ¹²⁶⁻¹²⁸.

Desafortunadamente este estudio no considera los factores de riesgo emergentes como marcadores de inflamación, homocisteína, ácido fólico, etc, los cuales pueden ser particularmente importantes en la región.

A MANERA DE CONCLUSIONES

Hace pocos días Larry Husten escribió en su interesante

artículo en Lancet¹²⁹ que en 1960 la típica víctima de un "ataque cardíaco" era un ejecutivo de clase media de Estados Unidos o Europa. En esa época, las enfermedades cardiovasculares eran casi desconocidas en el mundo en desarrollo. Actualmente el típico paciente con un ataque cardíaco es el chofer de taxi de Moscú o el obrero de Bombay. Nosotros podemos insistir en un hecho anecdótico y empírico pero que ejemplifica lo que está ocurriendo en el Ecuador: "Hace más de 20 años cuando realizamos nuestra residencia rotativa en el Hospital Eugenio Espejo de Quito, el pobre hospital de la gente pobre de la ciudad y sus alrededores, no tuvimos la oportunidad de ver ni un solo caso de infarto agudo de miocardio; hoy es el pan de todos los días"¹³⁰.

La combinación de los factores de riesgo clásicos y emergentes que hemos discutido, está alterando los patrones globales de comportamiento de las ECV, con un comportamiento epidémico en los países del tercer mundo. En Ecuador hemos experimentado un incremento de la expectativa de vida y un marcado incremento de los factores de riesgo clásicos, sin ningún elemento compensatorio disponible ya sea en términos de promoción de hábitos de vida saludables o de disponibilidad y acceso a un adecuado sistema de atención clínica especializada.

El continuo deterioro de nuestra economía es un factor de estrés, al igual que los continuos sobresaltos políticos y la inseguridad social. No conocemos cuanto el estrés está influyendo en la epidemia de enfermedades cardiovasculares, pero creemos que al igual que la contaminación medioambiental, deben ser factores importantes que necesitan ser considerados y estudiados.

La situación de las enfermedades cardiovasculares en Latinoamérica seguirá deteriorándose si no tomamos una actitud seria y comprometida todos los sectores sociales, políticos, académicos, comunicadores, salud, educación, etc.

SUMMARY

Cardiovascular diseases have experienced an epidemic increase in underdeveloped countries during the last decades. The causes are multifactorial and they are associated to a higher expectation of life, different changes in nutritional habits and life styles. The developed countries which suffered a similar situation 40 years ago, identified the classic risk factors and they are fighting them: (High blood pressure, Tobaccosim, Obesity, Physical inactivity, Hyperlipidemia, Diabetes Mellitus). This has allowed to decrease the prevalence of cerebrovascular accident and coronary disease.

However, the epidemiologic results of the strict programs of control over the risk factors were not the expected ones; for this reason, new risk factors called emergent factors (Infection, Inflammation, Homocystinuria; Folic acid and Antioxidant vitamins deficiency, X metabolic Syndrome, Hyperinsulinism, Insulin Resistance) are contributing to the origin and clinical manifestations of cardiovascular diseases.

In Latin America because of its particular etnical, nutritional, and cultural conditions it becomes essential the realization of clinical and basic investigations that allow to define «the specific weight» of each one of the classic and emergent risk factors in our poblations. The necessity of improving the limited available resources, requires effective strategies of intervention that must have as a priority the risk factors to be transformed.

KEY WORDS: Risk factors, Cardiovascular diseases, Infection-Inflammation, Cholesterol, Folic acid.

BIBLIOGRAFIA

- Henkens C. Increasing burden of Cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998; 97: 1095-1102.
- Statistical Abstract of United States: 1995. Washington, DC: US Department of Commerce, 1995.
- Reddy K, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998; 97: 596-601.
- López AD. Assessing the burden of mortality from cardiovascular disease. *World Health Stat Q* 1993; 46: 91-96.
- Murray CJL, López AD. Global Comparative Assessments in the Health Sector. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994.
- Ministerio de Salud Pública, OPS/OMS. Situación de la Salud en el Ecuador. Indicadores Básicos por Provincias 1997.
- Ministerio de Salud Pública, Ecuador. Indicadores de Morbi-mortalidad. 1975.
- Thom TJ, Epstein FH, Feldman JJ, et al. Total Mortality and Mortality From Heart Disease, Cancer, and Stroke From 1950 to 1987 in 27 Countries: Highlights of Trends and Their Interrelationships Among Causes of Death. Washington, DC: US DHHS PHS, National Institutes of Health, 1992. NIH publication No. 92-3088.
- Whelton PK, Brancati FL, Appel LJ, Klag MJ. The challenge of hypertension and atherosclerotic cardiovascular disease in economically developed countries. *High Blood Press* 1995; 4: 36-45.
- Feinleib M, Ingster L, Rosenberg H, et al. Time trends, cohort effects and geographic patterns in stroke mortality: United States. *Am Epidemiol* 1993; 3: 458-465.
- Pearson TA, Jamison DT, Tergo-Gauderies J. Cardiovascular disease. In: Jamison DT, Mosley WH. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. New York, NY: Oxford University Press, 1993.
- Omran AR. The epidemiologic transition: a key of the epidemiology of population change. *Millbank Memorial Fund Q* 1971; 49: 509-538.
- World Bank. *World Development Report: Investing in Health*. New York, NY: Oxford University Press, 1993.
- Reddy KS. Cardiovascular disease in India. *World Health Stat Q* 1993; 46: 101-107.
- Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: A comprehensive Assessment of Mortality and Disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1996.
- Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: Summary. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1996.
- Total Population Death Rate for CVD, by Age, per 100 000, US, 1979-1993. Dallas, Tex: American Heart Association, 1996.
- Health, United States, 1994. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics, 1995.
- Johson LD, Beckman JG, O'Malley PM. Cigarette Smoking continues to rise among American Teenagers in 1996. *Ann Arbor, Mich: University of Michigan News and Information Services*, December 19, 1996.
- Troiano RP, Fregal KM, Kuczmarski RJ, et al. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1084-1091.
- Physical Activity and Health: A report of the surgeon General. Atlanta, Ga: US Department of Health and Human Services, Centers for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. 1: prolonged differences in blood pressure-prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiologic context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
- Hebert PR, Moser M, Mayer J, et al. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. *Arch Inter Med* 1993; 153: 578-581.
- Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *BMJ* 1950; 2: 739-748.
- Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma: a study of 684 proved cases. *JAMA* 1950; 143: 329-336.
- Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington, DS: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, 1964. PHS publication No. 1103.

28. Hennekens CH, Buring J, Mayrent SL. Smoking and aging in coronary heart disease. In: Bosse R, Rose C. Smoking and Aging. Lexington, Mass: DC Heath, 1984: 95-115.
29. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity. Impact on Cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 98: 1472-1476.
30. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association Call to Action: Obesity as a major Risk Factor for Coronary Heart Disease. *Circulation* 1998; 97: 2099-2100.
31. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
32. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329-1445.
33. Barret-Connor E. Lowering Cholesterol in Patients with coronary heart disease. Are we ready yet? *Circulation* 1997; 96: 4124-4125.
34. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
35. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
36. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose R, et al. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11: 462-471.
37. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-2828.
38. Nesto R, Zarich S. Acute myocardial infarction in Diabetes Mellitus: Lessons learned from ACE inhibition. *Circulation* 1998; 97: 12-15.
39. Jacoby R, Nesto R. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 736-744.
40. Aronson D, Rayfield E, Cheseboro J. Mechanism determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 296-306.
41. Partamian J, Bradley R. Acute myocardial infarction in 258 cases of diabetes. *N Engl J Med* 1965; 273: 455-461.
42. Woodfield S, Lundergan C, Reiner J, et al. Angiographic finding and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: The GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1661-1669.
43. National Diabetes Data Group. Diabetes in America: Diabetes Data Compiled 1984. Bethesda, Md.: National Institute of Health, 1985. NIH publication 85-1468.
44. Ruderman NB, Haudenschild C. Diabetes as an atherogenic factor. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 26: 373-412.
45. Merine TJ. Diabetic retinopathy: a synthesis of perspectives. *N Engl J Med* 1990; 322: 978-983.
46. Williams S, Goldfine A, Timimi F, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in human in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695-1701.
47. Guigliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: the role of oxidative stress? *Metabolism* 1995; 44: 363-368.
48. López-Jaramillo P. Disfunción Endotelial y Enfermedad Aterosclerótica. En: López-Jaramillo P. Bioquímica del Endotelio Vascular: Implicaciones Fisiológicas y Clínicas. Cuarta Edición. Quito: Ed Lithoprint, 1998: 65-81.
49. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326: 1406-1416.
50. Heller RF, Chinn S, Tunstall Pedoe HD, Rose G. How well can we predict coronary heart disease? Finding in the United Kingdom Heart Disease Prevention Project. *BJM* 1984; 288: 1409-1411.
51. Syrjanen J, Valtonen VV, Livanainen M, et al. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 1156-1160.
52. Pesonen E, Siitonen O. Acute myocardial infarction precipitated by infections disease. *Am Heart J* 1981; 101: 512-513.
53. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am J Cardiol* 1984; 53: 481-482.
54. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and reestenosis. An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96: 4095-4103.
55. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.
56. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997; 349: 1391-1392.
57. Tillett HE, Smith JW, Gooch CD. Excess deaths attributed to influenza in England and Wales: age at death and certified cause. *Int J Epidemiol* 1983; 12: 344-52.
58. Valtonen V, Kuikka A, Syjanen J. Thrombo-embolic complications in bacteraemic infections. *Eur Heart J* 1993; 14 (suppl K): 20-23.
59. Baigrie RJ, Lamont PM, Whiting S, Morris PJ. Portal endotoxin and cytokin responses during abdominal aortic surgery. *Am J Surg* 1993; 166: 248-51.
60. Mamode N, Cobbe S, Pollock JG. Infarcts after surgery. *BMJ* 1995; 310: 1215-1216.
61. Meier CR, Jick SS, Derby LE, et al. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 1467-1471.
62. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997; 350: 404-407.
63. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, et al. Elevated Chlamydia pneumoniae and coronary heart disease. *BMJ* 1997; 514: 1778-1779.
64. Moazed TC, Kuo C, Patton DL, et al. Experimental rabbit models of Chlamydia pneumoniae infection. *Am J Pathol* 1996; 148: 667-676.
65. Fong IW, Chiu B, Viira E, et al. Rabbit model for Chlamydia pneumocoe infection. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 48-52.
66. Muhlestein J, Anderson J, Hammond E, et al. Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998; 97: 633-636.
67. Lip G, Beevers G. Can we treat coronary artery disease with antibiotics? *Lancet* 1997; 350: 378-379.
68. Cook PJ, Honeybourne D, Wise R, Davies P. Chlamydia pneumoniae antibody titres are significantly associated with Afro-Caribbean and Asian origin. *Eur Respir J* 1996; 9(suppl 23): 326s.
69. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
70. Brody JI, Pickering NJ, Capuzzi DM, et al. Interleukin-1 alpha as a factor in occlusive vascular disease. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 8-13.
71. Kanda T, Hirac Y, Oshima S. Interleukin-8 as a sensitive marker of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 304-307.
72. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory Cytokines Impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997; 96: 3042-3047.
73. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 771-778.
74. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 748-755.
75. Tashiro H, Shimokawa H, Yamamoto K, et al. Monocyte-related cytokines in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1995; 130: 446-452.
76. Siegfried MR, Ma XL, Lefler AM. Splanchnic vascular endothelial dysfunction in rat endotoxemia: role of superoxide radicals. *Eur J Pharmacol* 1992; 212: 171-176.
77. López-Jaramillo P. Infección, Inflamación y Disfunción Endotelial. En: López-Jaramillo P. Bioquímica del Endotelio Vascular: Implicaciones Fisiológicas y Clínicas. Cuarta Edición. Quito-Ecuador: Ed Lithoprint, 1998: 107-116.
78. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
79. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-428.
80. Ridker P, Buring J, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular event among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-733.
81. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens C. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-2011.
82. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relationship of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-547.
83. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-1127.

84. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. A prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
85. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-641.
86. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839-844.
87. López-Jaramillo P. Papel de la vitaminas antioxidantes y otros nutrientes en la preservación de la función endotelial. En: López-Jaramillo P. *Bioquímica del Endotelio Vascular: Implicaciones Fisiológicas y Clínicas*. Cuarta Edición. Quito: Ed Lithoprint, 1998: 129-138.
88. Fraumeni JF, Zhang YH, Li B. Nutrition intervention trial in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1483-1492.
89. Alpha-tocopherol, Beta carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancer in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-1035.
90. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-1155.
91. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145-1149.
92. Hennekens CH, Gaziano JM, Manson JE, Buring JE. Antioxidant vitamin-cardiovascular disease hypothesis is still promising, but still unproven: the need for randomized trials. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1337S-1380S.
93. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781-786.
94. Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 437-443.
95. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
96. Beresford SAA, Boushey CJ. Homocysteine, folic acid, and cardiovascular disease risk. In: Bendich A, Deckerbaum RJ. *Preventive Nutrition: The Comprehensive Guide for Health Professionals*. Totowa, NJ: Humana Press, 1997: 193-224.
97. Verhoef P, Kok FJ, Kruyssen ACM, et al. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1997; 17: 989-995.
98. Wald NUJ, Watt HC, Law MR. Homocysteine and ischaemic heart disease: results of a prospective study with implications on prevention. *Arch Int Med*. In press.
99. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-236.
100. Chasan-Taber KL, Selhub J, Rosenberg IH, et al. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of myocardial infarction in physicians. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 136-143.
101. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, et al. Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1997; 17: 1947-1953.
102. Omenn GS, Beresford SAA, Motulsky AG. Preventing Coronary Heart Disease. B Vitamins and Homocysteine. *Circulation* 1998; 97: 421-424.
103. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-2698.
104. Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis Jr (de). *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function*. New York, NY: Marcel Dekker Inc, 1992: 182-236.
105. Mayer EM, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517-527.
106. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, et al. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 1988; 81: 466-474.
107. Braststrom LE, Israelsson B, Lindgarde F, Hultberg B. Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine B-synthase deficiency. *Metabolism* 1988; 37: 175-178.
108. Robinson K, Mayer EL, Miller D, et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate: common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2825-2830.
109. Stamler JS, Osborn JA, Jaraji O, et al. Adverse effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308-318.
110. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet induced hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 24-29.
111. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119-1121.
112. Upchurch GR, Welch GN, Rande N, et al. The effect of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *FASEB J* 1995; 9: A876.
113. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5-7.
114. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986; 77: 1370-1376.
115. Blom HJ. Lipid peroxidation and susceptibility of low-density lipoprotein to in vitro oxidation in hyperhomocysteinemia. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 149-154.
116. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 319-324.
117. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelium-derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 10-18.
118. Celemajer DS, Sorenson KE, Ryalls M, et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 854-858.
119. Franken DG, Boers GH, Blom HJ, et al. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in vascular disease patients. *Arterioscler Tromb* 1994; 14: 465-470.
120. Naurath HJ, Joosten E, Rizler R, et al. Effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplementation in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet* 1995; 346: 85-89.
121. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993; 92: 141-146.
122. Shepherd J, Cubbe S, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
123. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Study Group (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
124. Escobar E. Prevención de enfermedades cardiovasculares y protección cardiovascular: Una perspectiva latinoamericana. *Cardiol Rev* 1996; 1(suppl en Español): 49-54.
125. Ciruzzi M, Rodlosnik J, Pramparo P, et al. Factores de riesgo para infarto agudo de miocardio en Argentina. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64(suppl II): 9-40.
126. Schargrödsky HE, Rozlosnik J, Ciruzzi M, et al. Cigarette smoking and acute myocardial infarction: a case-control study from Argentina: tobacco control. *Br Med J Publishing Group* 1995; 2: 127-131.
127. Ciruzzi M, Pramparo P, Esteban O, et al. Case-control study of passive smoking at home and risk of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 797-803.
128. Ciruzzi M, Schargrödsky H, Rozlosnik JH, et al. Frequency of family story of acute myocardial infarction in patient with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 122-127.
129. Husten L. Global epidemic of cardiovascular disease predicted. *Lancet* 1998; 352: 1530.
130. López-Jaramillo P. Las enfermedades cardiovasculares en los países subdesarrollados: La epidemia del fin del siglo. En: López-Jaramillo P. *Bioquímica del Endotelio Vascular: Implicaciones Fisiológicas y Clínicas*. Cuarta Edición. Quito: Ed Lithoprint, 1998: 1-10.