



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL:

**Valoración del riesgo
cardiovascular en los pacientes
con Enfermedad Ósea de Paget
(EOP) en Salamanca**

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. D. Luís Corral Gudino

Dr. D. Javier del Pino Montes

Dr. D. Rogelio González Sarmiento

DOCTORANDA:

Judit García Aparicio

Dr. D. Luís Corral Gudino, Profesor Asociado Honorífico del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.

Dr. D. Javier del Pino Montes, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.

Dr. D. Rogelio González Sarmiento, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado "Valoración del Riesgo Cardiovascular en los Pacientes con Enfermedad Ósea de Paget (EOP) en Salamanca.", que presenta la doctoranda D^a. Judit García Aparicio, ha sido realizado bajo su codirección en el Departamento de Medicina, y reúne, a su juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, se expide el presente certificado en Salamanca a 27 de octubre de 2009.

Dr. D. Luís Corral Gudino Dr. D. Rogelio González Sarmiento Dr. D. Javier del Pino Montes

*A mi madre, que seguro que
estará muy orgullosa.*

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Javier del Pino, Rogelio González y Luís Corral por haber confiado en este proyecto y en mí para desarrollarlo, cuando yo tenía dudas. Por haber constituido un equipo de trabajo coordinado y haberme apoyado constantemente. A Javier le agradezco sobretodo que me llamara campeona cuando yo veía el partido perdido.

Mi especial agradecimiento a Luís, por su dedicación, por su tiempo, por su estadística, por sus correcciones, por el cariño y delicadeza al hacerlas, por hablar en inglés, por “darme gas” y el disco de las flores azules y por hacerme tía en breve. Mi querido Luís, este trabajo es tan tuyo como mío.

A mi Ana H, por no dejar que me viniera abajo, por leerse mi tesis, por decirme “hola” siempre que lo necesité, por darme las buenas noches. Espero que no dejes nunca de hacerlo...

A Manuel y Esther, por su trabajo impecable en el laboratorio y por su paciencia al explicarme el “ABC” de los estudios genéticos.

Al equipo de enfermeras del la consulta del Servicio de Reumatología y Enfermedades Sistémicas del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, ¡qué habría hecho yo sin vuestra colaboración!

Al Dr. J.A. Navajo y la Sección de Proteínas del Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, por su accesibilidad y disposición para facilitarme el estudio serológico. A Carmen y a Amador por tantas y tantas muestras congeladas y procesadas.

Al Dr. Tomás A. Vega y a la Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación de la Consejería de Sanidad de Castilla y León, por proporcionarme diligentemente los datos necesarios para completar el trabajo.

Y por supuesto a mi familia, compañeros de trabajo y amigos, de acá y de allá, que me han acompañado, me han animado y siempre me han demostrado su cariño, ¿por qué será?

ÍNDICE

	Pag.
ABREVIATURAS	15
ÍNDICE DE FIGURAS	17
ÍNDICE DE TABLAS	19
PREÁMBULO	23
INTRODUCCIÓN	25
1. ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET.	25
1.1. Fisiopatología.....	25
1.2. Epidemiología.....	28
1.3. Clínica.....	28
1.4. Diagnóstico.....	29
1.5. Tratamiento.....	30
2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ASOCIADA A ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET.	33
3. MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET....	34
4. MORTALIDAD EN ESPAÑA: PRINCIPALES CAUSAS.....	38
5. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: DEFINICIÓN E INCIDENCIA.....	40
5.1. Definición de enfermedad cardiovascular.....	40
5.2. Incidencia.....	40
6. RIESGO CARDIOVASCULAR.....	41
6.1. Cálculo del riesgo cardiovascular.....	41
6.2. Estrategias y recomendaciones de salud cardiovascular.....	41
6.2.1. Estrategias internacionales.....	42
6.2.2. Estrategias en EEUU.....	42
6.2.3. Estrategias en Europa.....	43
6.2.3.1. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE).....	45
6.2.3.2. Modelo cualitativo. Riesgo añadido.....	48
7. CÁLCULO DE RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL.....	50
8. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	51
8.1. Factores de riesgo no modificables.....	51
8.1.1. Edad, sexo, historia familiar.....	51

8.1.2. Factores genéticos.....	51
8.1.2.1. Fenotipos.....	51
8.1.2.2. Genotipos.....	52
8.2. Factores de riesgo modificables.....	52
8.2.1. Hábito de fumar.....	52
8.2.2. Dislipemia.....	52
8.2.3. Obesidad.....	53
8.2.4. Síndrome metabólico.....	55
8.2.5. Hipertensión arterial.....	55
8.2.6. Diabetes mellitus.....	56
8.2.7. Insuficiencia renal.....	57
8.2.8. Microalbuminuria.....	57
8.2.9. Frecuencia cardiaca.....	58
8.2.10. Actividad física.....	58
8.2.11. Factores psicosociales.....	58
8.3. Factores emergentes.....	59
9. NUEVOS MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA.....	61
9.1. Ecografía carotídea.....	61
9.2. Cuantificación del calcio parietal coronario.....	61
9.3. Índice tobillo / brazo.....	62
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	65
OBJETIVOS.....	67
PACIENTES Y MÉTODO.....	69
1. PACIENTES.....	69
2. CONTROLES.....	69
2.1. Población control para el estudio clínico.....	69
2.2. Población control para estudio genético.....	70
3. DEFINICIONES.....	71
3.1. Pacientes con enfermedad ósea de Paget.....	71
3.2. Actividad de la enfermedad ósea de Paget.....	71
3.3. Pacientes con enfermedad cardiovascular.....	71
3.4. Enfermedad coronaria.....	71
3.5. Enfermedad cerebrovascular.....	71
3.6. Sujetos de alto riesgo cardiovascular.....	71

4. VARIABLES RECOGIDAS.....	72
4.1. Hábito de fumar.....	72
4.2. Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.....	72
4.3. Ejercicio realizado.....	72
4.4. Hipertensión arterial.....	72
4.5. Diabetes mellitus.....	72
4.6. Dislipemia.....	73
4.7. Síndrome metabólico.....	73
5. VARIABLES CALCULADAS.....	74
5.1. Extensión de la enfermedad ósea de Paget.....	74
5.2. Índice de masa corporal.....	74
5.3. Insuficiencia renal.....	74
5.4. Escala SCORE.....	74
5.5. Ecuación de Framingham.....	74
5.6. Escala REGICOR.....	74
5.7. Riesgo cardiovascular añadido.....	74
6. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	75
6.1. Aspectos éticos.....	75
6.2. Financiación	75
7. MÉTODO.....	77
7.1. Entrevista.....	77
7.2. Recogida de datos.....	77
7.2.1. Datos de filiación.....	77
7.2.2. Datos clínicos.....	77
7.2.3. Técnicas realizadas.....	78
7.2.4. Variables calculadas.....	79
7.3. Determinaciones en suero.....	79
7.3.1. Proteína C reactiva de alta sensibilidad (Hs-PCR).....	79
7.3.2. Lipoproteína (a) (Lp(a)).....	80
7.3.3. Colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.....	80
7.3.4. Triglicéridos, creatinina sérica, glucemia basal venosa y fosfatasa alcalina.....	81
7.4. Estudio Genético.....	81
7.4.1. Extracción de ácido desoxirribonucleico (ADN).....	81

7.4.1.1.	Obtención de células mononucleadas de la sangre.....	81
7.4.1.2.	Purificación del ADN con fenol-CIAA (cloroformo/alcohol isoamílico 24:1 v/v).....	81
7.4.1.3.	Grado de contaminación proteica del ADN.....	82
7.4.2.	Amplificación de ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa.....	82
7.4.3.	Discriminación alélica mediante digestión con enzimas de restricción	83
7.4.4.	Discriminación alélica mediante PCR a tiempo real	84
7.4.5.	Polimorfismos estudiados.....	85
7.4.5.1.	El gen de la Interleucina 6: Polimorfismo -174 G>C (rs1800795)	85
7.4.5.2.	El gen de la 5, 10- Metileno Tetrahidrofolato Reductasa (MTHFR): Polimorfismo 677 C>T (rs801133).....	88
7.4.5.3.	El gen del Receptor Gamma Activado por un Proliferador de Peroxisoma (PPAR-Gamma): Polimorfismo 34 C>G (rs1801282)	91
7.4.5.4.	El gen de la Endotelina 1: Polimorfismo 594 G>T (rs5370)	93
8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	95
	RESULTADOS	97
1.	DESCRIPCIÓN DE LA SERIE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET.....	97
1.1.	Descripción clínica y epidemiológica.....	97
1.2.	Descripción de los factores de riesgo cardiovascular.....	99
1.2.1.	Factores de riesgo no modificables.....	99
1.2.1.1.	Edad y Sexo.....	99
1.2.1.2.	Antecedentes familiares y menopausia.....	99
1.2.1.3.	Genéticos.....	100
1.2.2.	Factores de riesgo modificables.....	101
1.2.2.1.	Hipertensión arterial.....	101
1.2.2.2.	Diabetes mellitus.....	104
1.2.2.3.	Lipoproteínas.....	104
1.2.2.4.	Síndrome metabólico.....	104
1.2.2.5.	Sobrepeso y obesidad.....	105

1.2.2.6.	Hábito de fumar y consumo de alcohol.....	106
1.2.2.7.	La actividad física.....	107
1.2.3.	Factores de riesgo emergentes.....	107
1.2.3.1.	Proteína C reactiva de alta sensibilidad (Hs-PCR).	107
1.2.3.2.	Lipoproteína a.....	108
1.3.	Valoración de aterosclerosis subclínica.....	108
1.3.1.	Índice tobillo / brazo.....	108
1.4.	Cálculo del riesgo cardiovascular total.....	108
1.5.	Enfermedades cardiovasculares desarrolladas.....	113
1.6.	Comparación del riesgo cardiovascular total entre subgrupos de pacientes con enfermedad ósea de Paget.....	114
1.7.	Comparación de los diferentes genotipos entre los subgrupos dentro de los pacientes con enfermedad ósea de Paget.....	116
2.	COMPARACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ENTRE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET Y LA POBLACIÓN GENERAL.....	118
3.	COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES GENOTIPOS DETERMINADOS EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET Y LA POBLACIÓN GENERAL.....	129
	DISCUSIÓN.....	131
1.	DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LA MUESTRA DE ESTUDIO EN RELACIÓN A LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET	131
2.	DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	132
3.	VALORACIÓN DE ATROSCLEROSIS SUBCLÍNICA.....	133
4.	CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL.....	134
5.	ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES DESARROLLADAS.....	135
6.	COMPARACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL ENTRE SUBGRUPOS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET	136
7.	COMPARACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ENTRE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET Y LA POBLACIÓN GENERAL.....	136

8. VALORACIÓN DEL ESTUDIO GENÉTICO.....	139
9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	142
10. RESUMEN.....	143
11. DIRECTRICES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES.....	144
CONCLUSIONES	145
BIBLIOGRAFÍA	147
ANEXO I: Riesgo cardiovascular total	169
ANEXO II: Definiciones	181
ANEXO III: Hoja de recogida de datos	187
ANEXO IV: Divulgación de los resultados	189

ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

A: Adenina

AHA: American Heart Association

ATPI: Primer Informe del Comité de Expertos sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adulto

ATPII: Segundo Informe del Comité de Expertos sobre tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos

ATPIII: Actualización del Panel de Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos

C: Citosina

c-HDL: Colesterol unido a Lipoproteínas de baja densidad

c-LDL: Colesterol unido a Lipoproteínas de Alta Densidad

CSF-M: Factor Estimulador de Colonias Macrofágicas

EOP: Enfermedad ósea de Paget

ECV: Enfermedad Cardiovascular

ECVs: Enfermedades Cardiovasculares

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

ESH: Sociedad Europea de Hipertensión

EDTA: Ácido etilendiamino-tetraacético

FA: Fosfatasa alcalina

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular

FRET: Fluorescence Resonance Energy Transfer

G: Guanina

Hs-PCR: Proteína C Reactiva de Alta Sensibilidad

HTA: Hipertensión arterial

IC: Índice de confianza

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IL-1B : Interleukina 1 β

IL-6 : Interleukina-6

IMC: Índice de Masa Corporal

ITB: Índice Tobillo-Brazo

ISH: International Society of Hypertension

ITB: Índice Tobillo-Brazo

LNC: Joint Nacional Comite

Lp(a): Lipoproteína (a)

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MTHFR: Gen de la 5, 10- metileno tetrahidrofolato reductasa

NF: Factor Nuclear

NHLB: American National Heart, Lung, and Blood Institute

NIH: Instituto Nacional de Salud Norteamericano

NCEP: National Cholesterol Education Program

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPG: Osteoprotegerina

PA: Presión Arterial

PC: Perímetro de la Cintura

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

PLA2: Fosfolipasa A2

PPARG: Receptor Gamma Activado por un Proliferador de Peroxisoma

RANK: Receptor Activador del Factor Nuclear κ B

RANKL: Ligando del Receptor Activador del Factor Nuclear κ B

RCC: Cociente entre la Circunferencia de Cintura / Caderas

RCV: Riesgo Cardiovascular

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

T: Timina

^{99m}Tc: Tecnecio 99

TD: Tensión arterial diastólica

TG: Triglicéridos

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

TS: Tensión arterial sistólica.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Primer paciente diagnosticado de Osteitis deformante (enfermedad ósea de Paget).

Figura 2. Efectos del PPAR-Gamma sobre la diferenciación de las células óseas.

Figura 3. Radiografía simple en la enfermedad ósea de Paget.

Figura 4. Gammagrafía ósea con ^{99m}Tc en la enfermedad ósea de Paget.

Figura 5. Esperanza de vida al nacimiento en la comunidad autónoma de Castilla y León.

Figura 6. Tabla SCORE para poblaciones de alto riesgo: Colesterol T.

Figura 7. Tabla SCORE para poblaciones de alto riesgo: c-HDL.

Figura 8. Tabla SCORE para poblaciones de bajo riesgo: Colesterol T.

Figura 9. Tabla SCORE para poblaciones de bajo riesgo: c-HDL.

Figura 10. Tablas elaboradas según estudio REGICOR. Estimación de riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada (Varones- no diabéticos).

Figura 11. Tablas elaboradas según estudio REGICOR. Estimación de riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada (Varones-diabéticos).

Figura 12. Tablas elaboradas según estudio REGICOR. Estimación de riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada (Mujeres- no diabéticas).

Figura 13. Tablas elaboradas según estudio REGICOR. Estimación de riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada (Mujeres- diabéticas).

Figura 14. Tabla SCORE para cálculo de riesgo relativo.

Figura 15. Clasificación del riesgo cardiovascular total según modelo cualitativo.

Figura 16. Distribución del Índice de Masa Corporal.

Figura 17. Definición de síndrome metabólico según criterio de la ATPIII.

Figura 18. Definición de síndrome metabólico según IDF.

Figura 19. Clasificación y definición de hipertensión arterial según las guías de 2007 de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC).

Figura 20. Índice anatómico de Renier.

Figura 21. Tabla de riesgo cardiovascular del estudio Framingham, por categorías.

Figura 22. Detección de la fluorescencia para el polimorfismo IL-6 (- 174 G>C [rs1800795])

Figura 23. Electroforesis de la amplificación del gen de la MTHFR.

Figura 24. Fragmentos detectados tras a digestión del Gen de la MTHFR según el polimorfismo 677 C>T [rs801133].

Figura 25. Detección de la fluorescencia para el polimorfismo PPAR-Gamma (34 C>G [rs1801282]).

Figura 26. Detección de la fluorescencia para el polimorfismo Endotelina 1 (594 G>T [rs5370]).

Figura 27. Correlación entre la ecuación de Framingham y SCORE.

Figura 28. Correlación entre la ecuación de Framingham y REGICOR.

Figura 29. Correlación entre SCORE y REGICOR.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Supervivencia de los pacientes de la serie salmantina de EOP, según año de nacimiento.

Tabla 2. Edad de fallecimiento de los pacientes con EOP según el año de nacimiento y sexo.

Tabla 3. Distribución por edad y sexo de la población a estudio y la población control.

Tabla 4. Descripción clínica de los pacientes de la serie con EOP.

Tabla 5. Distribución del número de huesos afectados (según gammagrafía ósea e Índice anatómico de Renier) y sexo

Tabla 6. Distribución del número de complicaciones en función del sexo.

Tabla 7. Factores de riesgo no modificables: distribución por edad y sexo de la muestra en estudio.

Tabla 8. Polimorfismo -174 G>C del gen de la IL-6.

Tabla 9. Polimorfismo 677 C>T del gen de la MTHFR.

Tabla 10. Polimorfismo 34 C>G del gen del PPAR-Gamma.

Tabla 11. Polimorfismo 594 G>T del gen de la Endotelina.

Tabla 12. Diagnósticos previos de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes mellitus.

Tabla 13. Distribución de los pacientes hipertensos según grados y sexo.

Tabla 14. Distribución de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica por grupos de edad.

Tabla 15. Distribución del perfil lipídico en la muestra de pacientes con EOP.

Tabla 16. Distribución del perfil lipídico según los puntos de corte recomendados por la Guía Europea de Prevención Cardiovascular, en su adaptación española.

Tabla 17. Perímetro abdominal, distribución por sexos.

Tabla 18. Las medidas antropométricas Las medidas antropométricas en su distribución entre hombres y mujeres.

Tabla 19. Distribución del IMC categorizado.

Tabla 20. Distribución del hábito de fumar.

Tabla 21. Distribución del consumo de alcohol.

Tabla 22. Índice tobillo / brazo en función del sexo.

Tabla 23. Distribución de riesgo cardiovascular según SCORE.

Tabla 24. Distribución del riesgo cardiovascular según la ecuación de Framingham.

Tabla 25. Distribución del riesgo según ecuación corregida de Framingham (REGICOR).

Tabla 26. Estratificación cualitativa del riesgo cardiovascular.

Tabla 27: Insuficiencia renal en relación con diabetes mellitus.

Tabla 28: Insuficiencia renal en relación con hipertensión arterial.

Tabla 29. Comparación del riesgo cardiovascular total entre pacientes con EOP y los casos familiares.

Tabla 30. Correlaciones ente la actividad de la enfermedad y el Riesgo Cardiovascular Total.

Tabla 31. Correlaciones ente la actividad de la enfermedad y determinaciones serológicas.

Tabla 32. Relación entre los genotipos estudiados y los pacientes de RCV elevado.

Tabla 33. Relación entre los genotipos estudiados y los pacientes con ECV.

Tabla 34. Comparación de los principales factores de riesgo cardiovascular entre pacientes con EOP y población general.

Tabla 35. Comparación de los pacientes con diabetes mellitus entre la población de EOP y población general, en función del sexo.

Tabla 36. Comparación de las cifras de TAS y TAD en función de los límites para el diagnóstico de hipertensión arterial, entre pacientes con EOP y población general.

Tabla 37. Comparación de los pacientes hipertensos, según grados de hipertensión arterial, entre la población con EOP y población general.

Tabla 38. Comparación de los pacientes hipertensos, según distribución por sexos, entre la población con EOP y población general.

Tabla 39. Comparación del perfil lipídico entre los pacientes de la población con EOP y controles, considerando los puntos de corte recomendados por la Guía Europea de Prevención Cardiovascular, en su adaptación española.

Tabla 40. Comparación del IMC entre la población con EOP y población general.

Tabla 41. Comparación del hábito de fumar entre la población con EOP y población general.

Tabla 42. Comparación de (fumadores y ex fumadores) con no fumadores entre la población con EOP y control, en función del sexo.

Tabla 43. Comparación del riesgo cardiovascular total entre la población con EOP y la población control.

Tabla 44. Comparación de los grupos de alto riesgo, calculados por las diferentes escalas, entre la población con EOP y la población control.

Tabla 45. Comparación del hábito de fumar de los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala SCORE, entre los pacientes con EOP y los de la población control.

Tabla 46. Comparación del porcentaje de diabéticos entre los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala SCORE, de la población con EOP y población control.

Tabla 47. Comparación del hábito de fumar de los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante ecuación de Framingham, entre los pacientes con EOP y los de la población control.

Tabla 48. Comparación del porcentaje de diabéticos entre los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante ecuación de Framingham, de la población con EOP y población control.

Tabla 49. Comparación del hábito de fumar de los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala REGICOR¹, entre los pacientes con EOP y los de la población control.

Tabla 50. Comparación del porcentaje de diabéticos entre los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala REGICOR¹, de la población con EOP y población control.

Tabla 51. Comparación del hábito de fumar de los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala REGICOR², entre los pacientes con EOP y los de la población control.

Tabla 52. Comparación del porcentaje de diabéticos entre los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala REGICOR², de la población con EOP y población control.

Tabla 53. Comparación del hábito de fumar de los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala REGICOR³, entre los pacientes con EOP y los de la población control.

Tabla 54. Comparación del porcentaje de diabéticos entre los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala REGICOR³, de la población con EOP y población control.

Tabla 55. Comparación de los genotipos y alelos del polimorfismo -174 G>C del gen de la IL-6.

Tabla 56. Comparación de los genotipos y alelos del polimorfismo 677 C>T del gen de la MTHFR.

Tabla 57. Comparación de los genotipos y alelos del polimorfismo 34 C>G del gen del PPAR-Gamma.

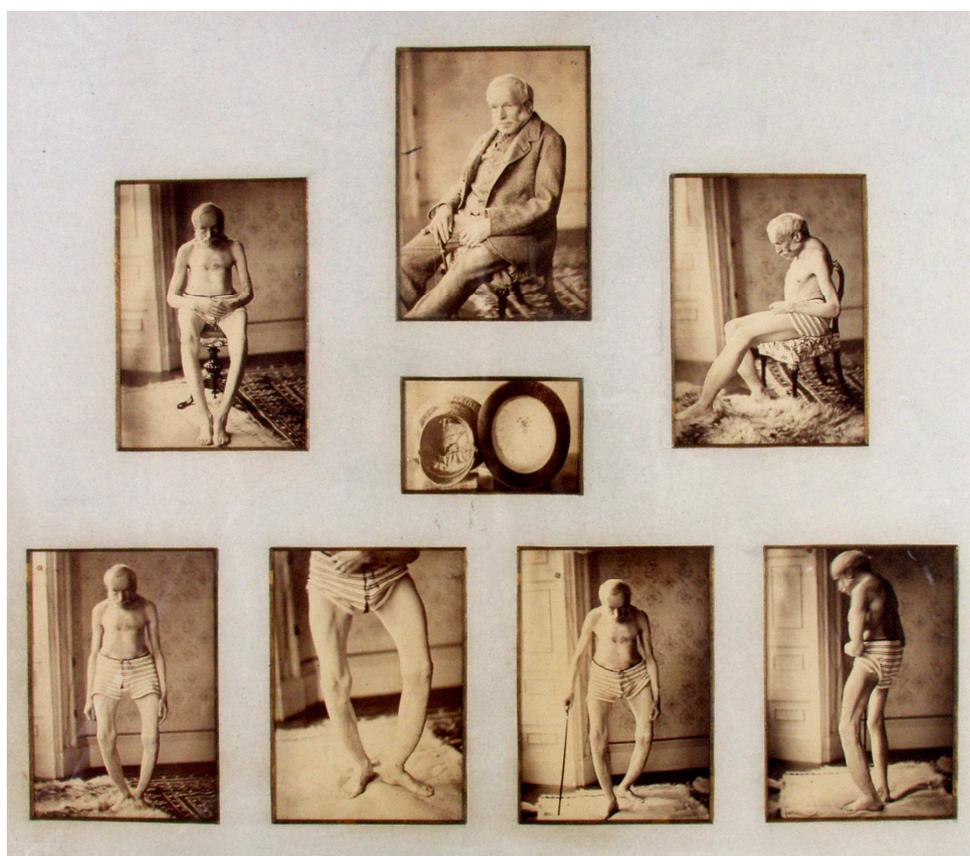
Tabla 58. Comparación de los genotipos y alelos del polimorfismo 594 G>T del gen de la Endotelina 1.

PREÁMBULO

¿Quién le iba a decir a Sir James Paget, Bart., D.C.L., LL.D., F.R.S. en noviembre de 1876, cuando publicaba su trabajo “*Chronic Inflammation of Bones (Osteitis Deformans)*”, que la Universidad de Salamanca, en octubre de 2009 custodiaría una tesis doctoral titulada "Valoración del Riesgo Cardiovascular en los Pacientes con enfermedad ósea de Paget (EOP) en Salamanca."?

¿Quién le iba a decir al Dr. Paget cuando tomó estas fotografías, seis meses antes de que su primer paciente falleciera a los 65 años de edad por un osteosarcoma, que la edad media de los varones de la serie salmantina de enfermedad ósea de Paget iba a ser de 70 años y la edad de fallecimiento superaría los 80 años? (*Figura 1*)

Figura 1. Primer paciente diagnosticado de Osteitis deformante (enfermedad ósea de Paget). Fotografía tomada en 1876, seis meses antes de fallecer. (Fotografía obtenida de: Paget J. *On a form of chronic inflammation of bones (Osteitis deformans)* St. Bartholomew's hospital. Disponible en: <http://iaphomepage.org/int302/no302pg2.html>)



Desde hace unos 15 años, se han ido recogiendo los casos de enfermedad ósea de Paget diagnosticados en el área sanitaria de Salamanca, hasta constituir una serie ampliamente documentada (epidemiología, clínica, tratamiento y seguimiento). Son pacientes seguidos, muy estrechamente, a lo largo de los años, a través de la consulta, de manera que hemos podido comprobar su evolución clínica, los beneficios de las diferentes líneas de tratamiento, las enfermedades que han ido desarrollando, y también los fallecimientos registrados.

Hemos visto cómo la población ha ido envejeciendo y en nuestra experiencia clínica, sin bien hasta este momento no cuantificada, hemos tenido la idea intuitiva de que los fallecimientos eran escasos y la morbilidad asociada poco significativa. Apoyados en nuestra experiencia y en los datos, que otros autores han aportado, y que sugieren que la enfermedad de Paget podría ser un factor protector para que los pacientes alargaran su vida, surge el proyecto de este trabajo de tesis. De este modo se propuso estudiar las diferentes enfermedades cardiovasculares, los factores de riesgo y el cálculo del riesgo cardiovascular de estos pacientes, para poder compararlos con la población general.

Ha sido un trabajo arduo, que ha salvado pequeños y grandes escollos, hasta poder ver la luz; pero que ha contado con la colaboración amable y desinteresada de una población, los pacientes con enfermedad ósea de Paget, en su mayoría ancianos, -con dificultades para la movilización y desplazamiento-, que no ha dudado, en prestarse a la realización de los exámenes y las exploraciones pertinentes, para que este estudio saliera adelante. Para ellos mi más sincera gratitud.

INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET.

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es una entidad metabólica ósea de etiología desconocida con distribución esquelética focal, que cursa con un gran aumento del recambio óseo, caracterizado por una resorción muy activa a la vez que se superpone una formación de igual intensidad, aunque desorganizada. Como resultado se obtiene un tejido óseo de estructura anárquica y propiedades mecánicas alteradas –hueso plexiforme-.

1.1. Fisiopatología.

La EOP es principalmente una enfermedad de los osteoclastos, aunque también exista una actividad osteoblástica excesiva, como se refleja en el aumento de la fosfatasa alcalina¹. Los osteoclastos aumentan en número y tamaño y aparecen inclusiones intracelulares de material probablemente vírico que algunos autores han identificado como paramixovirus²⁻⁴.

El hueso adulto es un tejido dinámico en el que se establece un equilibrio entre la destrucción ósea y la formación, presentando distintos grados de actividad en las diferentes regiones del esqueleto, y controlado por los factores locales que forma el microambiente óseo. La secuencia de eventos que forman parte del remodelado óseo puede dividirse en dos partes: Activación de los precursores osteoclásticos (células *Stem* hematopoyéticas) que se transforman en osteoclastos encargados de la resorción ósea y desarrollo de los osteoblastos (procedentes de células mesenquimales) para la formación de la matriz osteoide que será posteriormente mineralizada. Ambos procesos están interrelacionados ocurriendo de forma simultánea⁵.

La activación local de los precursores osteoclásticos a nivel local es un gran desconocido. No obstante, se han descrito varios elementos necesarios para la diferenciación del osteoclasto⁶, entre los que se incluyen factores de transcripción -PU.1, c-Fos, Factor Nuclear κ B1 (NF κ B1) y NF κ B2-, factores de crecimiento -Ligando del Receptor Activador

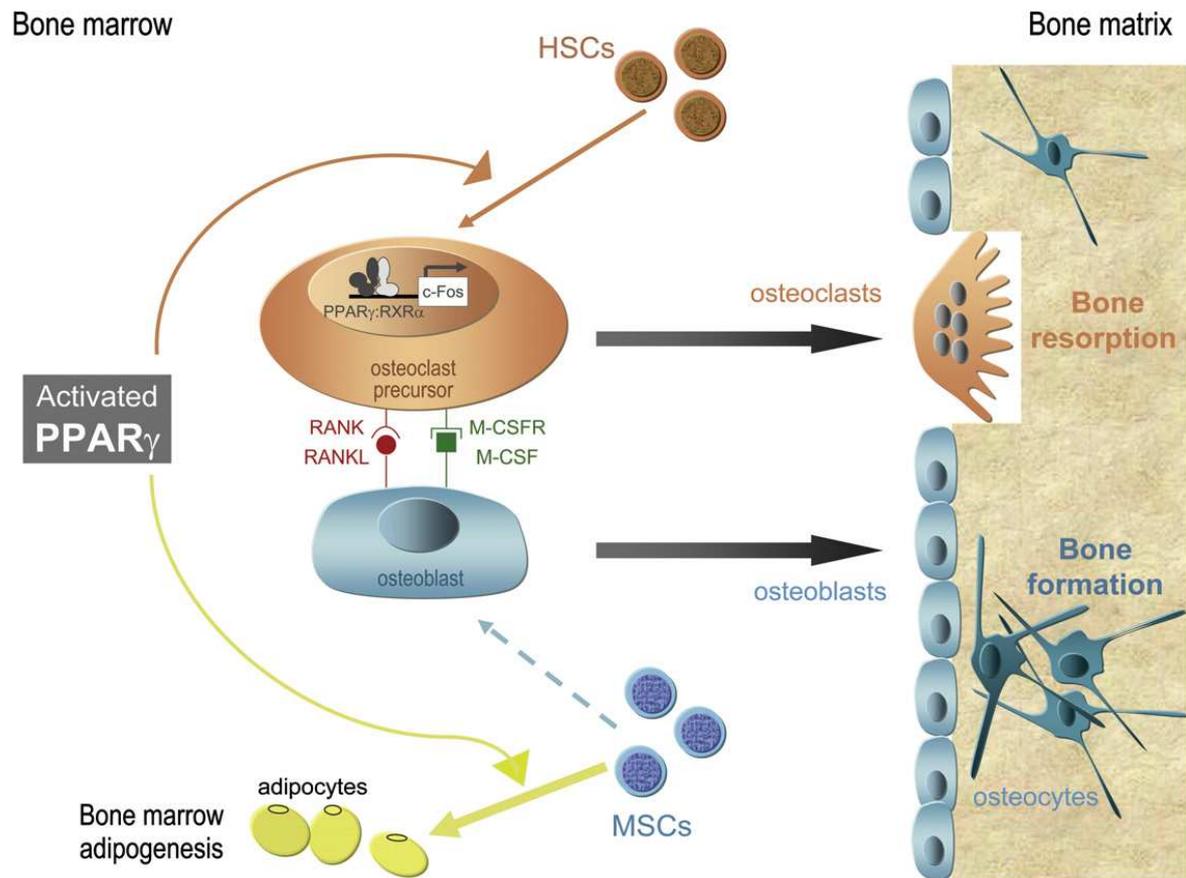
del NF κ B (RANKL) y factor estimulador de colonias macrofágicas (CSF-M)- o el Receptor Activador del NF κ B (RANK). Destacan por su importancia en el desarrollo del osteoclasto tres miembros de la familia de receptores relacionados con el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y de proteínas similares al TNF: RANK, RANKL y osteoprotegerina (OPG). Recientemente se ha identificado un nuevo elemento que actuaría favoreciendo la osteoclastogénesis, el Receptor Gamma Activado por un Proliferador de Peroxisoma (PPAR-Gamma)⁷.

Para que el precursor hematopoyético complete su diferenciación es preciso que interaccione con precursores osteoblásticos, los cuales expresan RANKL y CSF-M. La presencia conjunta de ambos factores es necesaria y suficiente para la maduración del precursor osteoclástico⁸.

Para el desarrollo posterior de esta tesis es importante destacar, que los estudios realizados en ratones ponen de manifiesto que la activación del PPAR-Gamma por fármacos, como la rosiglitazona, promueven la diferenciación del osteoclasto a partir de las células *Stem* hematopoyéticas. En los modelos animales, sobre ratones, la pérdida del PPAR-Gamma genera osteopetrosis⁷. De igual modo, el PPAR-Gamma inhibe la osteogénesis tras competir por la activación de los adipocitos y las células mesenquimales progenitoras del osteoblasto a favor de los adipocitos e inhibiendo, por tanto, la diferenciación del osteoblasto^{9;10}. (*Figura 2*)

Se ha podido comprobar en estudios realizados en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con rosiglitazona (activador del PPAR-Gamma) la inexplicable aparición de mayor tasa de fracturas óseas y en modelos animales, el descenso de la osteoclastogénesis y consecuente pérdida de masa ósea¹¹.

Figura 2: Efectos del PPAR-Gamma sobre la diferenciación de las células óseas.
 (Gráfico obtenido de: Wahli W. *PPAR gamma: ally and foe in bone metabolism. Cell Metab* 2008; 7:188-190).¹²



1.2. Epidemiología.

La EOP es, después de la osteoporosis, el trastorno óseo más frecuente. La distribución geográfica no es uniforme, ya que existe mayor prevalencia en países europeos¹³, o con población procedente de Europa, como es el caso de Australia¹⁴. En la década de los 80, se llevaron a cabo varios estudios epidemiológicos en El Reino Unido donde se recogieron prevalencias medias de la enfermedad del 6,2% en varones y 3,9% en mujeres^{15;16}. En Nueva Zelanda, la prevalencia es de un 4% aproximadamente, si bien, está disminuyendo en los últimos años¹⁷. En España no existen estudios completos, pero los datos aportados por algunos investigadores cifran la prevalencia entorno al 1% en zonas como Valencia o La Coruña¹³ y el 1,7% en zonas de alta prevalencia como la comarca de Vitigudino en Salamanca¹⁸.

La mayoría de las series publicadas señalan mayor prevalencia en varones¹⁹ e incremento de la misma con la edad. En una serie de 889 pacientes del Reino Unido la enfermedad fue diagnosticada después de los 60 años en el 70% de los pacientes²⁰. La prevalencia puede llegar a alcanzar el 20%, en algunas series, en sujetos de más de 80 años²¹.

Otro factor epidemiológico destacable es la fuerte tendencia a la agregación familiar. Datos procedentes de diferentes estudios indican que hasta un 15% de los pacientes conocen al menos un familiar cercano que padece la misma enfermedad^{22;23}. Se diseñó un estudio específicamente para investigar la frecuencia de los casos familiares en zonas de alta prevalencia de Inglaterra, en el que se comprobó que el 40% de los casos tenía, al menos un familiar en primer grado, que también padecía la enfermedad¹⁹. El análisis de los árboles genealógicos descarta un patrón de herencia recesiva; sin embargo, propugna un mecanismo multifactorial sobre una susceptibilidad genética, en el que estaría implicado el gen del sequestosoma 1²⁴.

1.3. Clínica.

La enfermedad es asintomática entre un 30% y un 80% de los casos^{25;26}, sospechándose el diagnóstico, tras la realización de una radiografía o análisis rutinario. Los huesos que se afectan con mayor frecuencia son la pelvis (58%-80%), la columna lumbar (40%), el fémur (32%) y el cráneo (23%-30%). Un 60% de las enfermedades son poliostóticas, con una media de 3 lesiones por paciente y con afectación asimétrica²⁶.

Las manifestaciones más frecuentes son: El dolor óseo -durante la fase lítica- que a menudo se describe por la noche, con independencia de los movimientos y sin que exista una clara correlación con la gravedad de la lesión; y la deformidad –formación de hueso desorganizado que determina mayor plasticidad y facilita la deformidad-²⁷.

^aExisten una serie de complicaciones relacionadas con la propia enfermedad:

- Fracturas, ya que el hueso pagético transmite mal las cargas. Las fracturas se suelen localizar en áreas expuestas a mayor presión mecánica –convexidad externa del fémur y anterior de la tibia o pelvis y en la parte central de las vértebras-²⁸.
- Artrosis, que es una de las causas más frecuentes de dolor. Afecta fundamentalmente a las caderas –coxopatía pagética-, rodillas y hombros, señalándose una incidencia para las mismas de un 47,4%, 14,8% y 8,6% respectivamente²⁹.
- Como consecuencia del aumento de tamaño de los huesos se pueden originar complicaciones neurológicas, por fenómenos compresivos. Tras la afectación del cráneo se pueden producir síndromes del tronco cerebral o hidrocefalia normotensiva³⁰. Sin embargo lo más frecuente es que se produzca la afectación de los pares craneales a su paso por la base del cráneo, concretamente la afectación del VIII par, que ocurre en un 12%-50%, produciendo sordera³¹.
- La degeneración sarcomatosa de una lesión pagética constituye la complicación más terrible de la enfermedad. Ocurre más frecuentemente en los varones, con edades superiores a los 50 años y enfermedad poliostótica. La frecuencia es menor del 1%. La estirpe más frecuente es el osteosarcoma³².

1.4. Diagnóstico.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante el hallazgo de lesiones óseas características en radiografía simple, unido o no a la sintomatología –previamente detallada- y alteraciones analíticas –concentraciones séricas elevadas de fosfatasa alcalina (FA) ósea y de hidroxiprolina en orina-³³. Las lesiones radiológicas incluyen ensanchamiento de la cortical ósea, cambios escleróticos y áreas osteolíticas³⁴.

(Figura 3)

La gammagrafía ósea con Tecnecio 99 (^{99m}Tc) es más sensible que la radiografía simple para la detección de lesiones óseas, siendo capaz de detectar hasta 50% más lesiones

^a Las complicaciones cardiovasculares se detallarán en el apartado 2 de la introducción.

que la radiografía convencional³⁵, por lo tanto esta técnica se emplea tanto para el diagnóstico como para el estudio de extensión. (*Figura 4*)

1.5. Tratamiento.

Existe controversia a la hora de establecer las indicaciones de tratamiento. Las directrices están basadas en opiniones de expertos, consideraciones teóricas, estudios observacionales y ensayos terapéuticos a corto plazo. En la guía publicada en 2006 se establecieron, por consenso, una serie de indicaciones absolutas y otras relativas³⁶.

Indicaciones absolutas: Los casos con enfermedad extensa, deformidades óseas, invasión de la columna vertebral por encima de la segunda vértebra lumbar –riesgo de estenosis del canal medular-, presentación de complicaciones neurológicas, presencia de dolor y pacientes que van a ser sometidos a intervenciones sobre huesos afectados, para minimizar el sangrado.

Indicaciones relativas: en aquellos casos donde no existe indicación absoluta de tratar pero la actividad de la enfermedad -determinada por marcadores bioquímicos- es manifiesta.

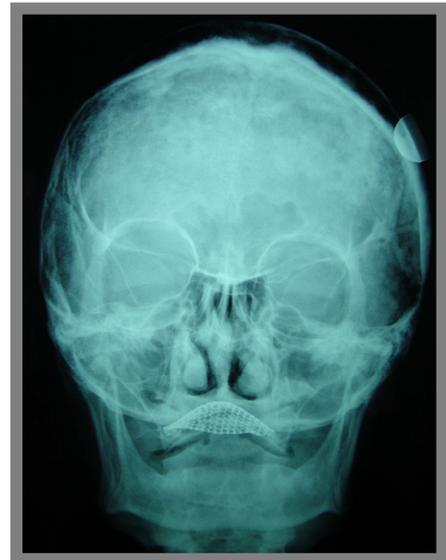
Los objetivos del tratamiento son: la remisión clínica y remisión biológica -normalización de la FA- por lo que se emplea como marcador de monitorización.

El tratamiento médico, actualmente se realiza con bifosfonatos, que son análogos sintéticos de los pirofosfatos con alta potencia antirresortiva en el ciclo del remodelado óseo. Las indicaciones quirúrgicas son: atroplastia total o parcial de la cadera y rodilla por artropatía pagética y laminectomía en la estenosis del canal medular.

Figura 3. Radiografía simple en la enfermedad ósea de Paget. Imágenes procedentes de los pacientes de la serie salmantina de EOP objeto de esta tesis.



Cráneo (lateral)



Cráneo (frontal)

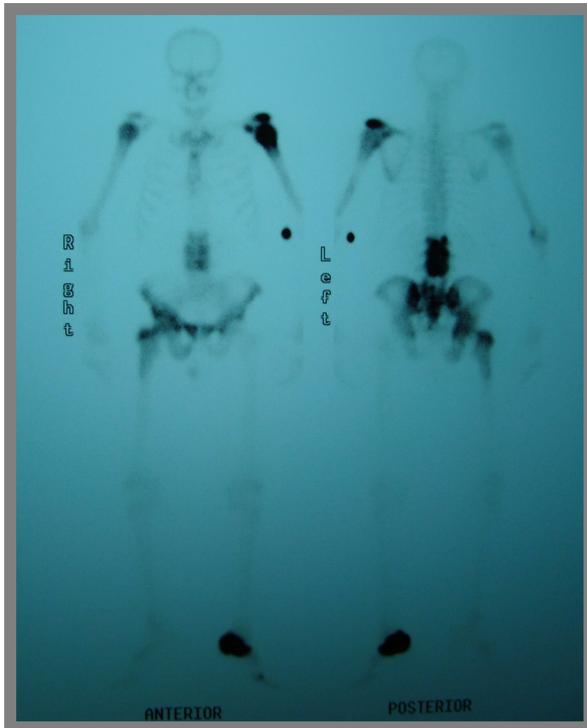


Pelvis (frontal)



Tibia (lateral)

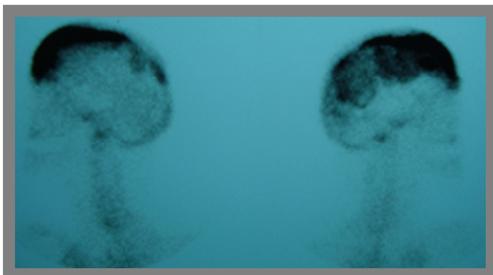
Figura 4. Gamamgrafía ósea con ^{99m}Tc en la enfermedad ósea de Paget. Imágenes procedentes de los pacientes de la serie salmantina de EOP objeto de esta tesis.



Enfermedad poliostótica:
afectación de hombros,
columna lumbar (L2-L5), sacro,
ambos ilíacos, fémur proximal
derecho, calcáneo



Pelvis



Cráneo: laterales y frontal



**Tercio proximal y distal de tibia
derecha. Tercio proximal de fémur
derecho**

2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ASOCIADA A ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET.

Clásicamente se ha descrito el desarrollo de insuficiencia cardiaca, de predominio derecho, con gasto cardiaco elevado, como consecuencia del secuestro sanguíneo ocasionado por las fístulas arteriovenosas generadas en los huesos afectados –muy vascularizados- cuando la enfermedad es muy extensa y activa. Sin embargo son poco frecuentes en la práctica³⁷, pese a estar descritas en series antiguas³⁸. La relación entre la posibilidad de desarrollo de insuficiencia cardiaca, con gasto cardiaco elevado y disminución de las resistencias periféricas arteriales y la propia extensión y actividad de la enfermedad, se puso de manifiesto en el estudio de Morales-Piga³⁹, tras comparar los ecocardiogramas de pacientes con EOP recientemente diagnosticados y población control. Se comprobó la tendencia a la reducción de las resistencias periféricas, que progresivamente iba incrementando el gasto cardiaco, directamente relacionado con la actividad de la enfermedad.

En los pacientes con EOP se detecta cardiomegalia entre el 30% y el 65% de los casos³⁸ y anomalías en los trazados electrocardiográficos⁴⁰ –signos de hipertrofia e isquemia cardiaca- con mayor o menor repercusión clínica.

La calcificación de la válvula aórtica en la EOP es más frecuente que en la población sana⁴¹, si bien la traducción clínica no está del todo demostrada⁴².

En la revisión rutinaria de las radiografías de los pacientes con EOP, se observan calcificaciones arteriales de tipo arteriosclerótico –placas de calcio de grosor y tamaño variado, localizadas en diferentes zonas de forma discontinua– y calcificaciones lineales, continuas llamadas mediales, en aorta, arterias ilíacas y femorales-. Aunque el número de calcificaciones encontrado es superior a la población sin EOP de la misma edad, se desconoce la significación patológica exacta⁴³.

3. MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET.

La EOP se diagnostica habitualmente en pacientes con edad adulta, siendo raro diagnósticos por debajo de los 40 años. Todos los estudios señalan que la prevalencia aumenta en las últimas décadas de la vida²⁰. Se desconoce el motivo de esta distribución en relación con la edad, aunque se han propuesto la influencia de factores genéticos e infecciosos. Este hecho, por otro lado, ha llevado a pensar que la EOP podría ser un factor protector para que estos pacientes vivieran más tiempo^{44;45}.

Esta hipótesis, sin embargo, no fue corroborada por el que hasta hace poco tiempo, era el único estudio realizado acerca de la mortalidad en EOP. En ese trabajo se concluía que la mortalidad en estos pacientes era superior a la de la población general. Fue un estudio retrospectivo, realizado en Inglaterra y País de Gales, en el que se incluyó un elevado número de pacientes con EOP -2.465- diagnosticados entre 1988 y 1999. Se concluyó que la supervivencia a 5 años de los pacientes con EOP era de 67% frente al 72% observada en el resto de la población con las mismas características epidemiológicas⁴⁶.

Recientemente se ha publicado un estudio de morbi-mortalidad asociada a EOP en una cohorte de 236 pacientes, seguida desde 1950 a 1994, y su comparación con la población de la misma área geográfica, Minnesota⁴⁷. En este estudio, la supervivencia de los pacientes de la serie de EOP es superior a la esperada -al compararlo con la población general- siendo las causas de fallecimiento por orden de frecuencia: enfermedades cardiovasculares (ECVs), cáncer, enfermedades respiratorias y enfermedades gastrointestinales. Todas las causas se observaron en proporciones inferiores a las esperadas en la población control, aunque ninguno de estos descensos obtuviera significación estadística. La limitación de este estudio es claramente el escaso número de pacientes incluidos aunque el seguimiento es prolongado, 44 años.

^bLa cohorte de EOP de Salamanca consta de 297 pacientes, seguidos a lo largo de los últimos 15 años. En este tiempo se han confirmado 72 fallecimientos. Al hacer una comparación entre los años de supervivencia de cada uno de los fallecidos y la esperanza de vida atribuida, según su año de nacimiento, en base a los datos del

^b Datos actualmente en fase de publicación.

Instituto Nacional de Estadística⁴⁸, se observa una clara superación de la esperanza de vida esperada para ellos. (Tablas 1 y 2). (Figura 5)

Tabla 1. Supervivencia de los pacientes de la serie salmantina de EOP según año de nacimiento.

AÑO DE NACIMIENTO	Vivos n (%) (hombre/ mujer)	Fallecidos n (%) (hombre/ mujer)
Antes de 1900	0 (0%)	3 (100%) (0 / 3)
1901-1910	4 (28,6%) (4 / 0)	10 (71,4%) (6 / 4)
1911-1920	21 (38,2%) (7 / 14)	34 (61,8%) (20 / 14)
1921-1930	87 (79,1%) (48 / 39)	23 (20,9%) (12 / 11)
1931-1940	58 (96,7%) (34 / 24)	2 (3,3%) (1 / 1)
1941-1950	33 (100%) (19 / 14)	0 (0%) --
1951-1960	7 (100%) (5 / 2)	0 (0%) --
1961-1970	3 (100%) (2 / 1)	0 (0%) --
Después de 1971	2 (100%) (1 / 1)	0 (0%) --
TOTAL	215	72

La serie de EOP de Salamanca está compuesta por 297 pacientes. Se tiene constancia del fallecimiento de 72 y de la supervivencia de 215 en las fechas en las que se realizó este estudio. Hay un grupo de 10 pacientes en los que no se ha podido averiguar su estado.

Tabla 2. Edad de fallecimiento de los pacientes con EOP según el año de nacimiento y sexo.

AÑO DE NACIMIENTO	Hombres <i>Media</i> <i>(IC 95 %)</i> <i>n</i>	Mujeres <i>Media</i> <i>(IC 95 %)</i> <i>n</i>	Total <i>Media</i> <i>(IC 95 %)</i> <i>n</i>
Antes de 1900	--	100,6 (95,7 – 105,5) 3	100,6 (95,7 – 105,5) 3
1901-1910	90,3 (86,4 – 99,1) 6	90,2 (84,3 – 96,1) 4	90,3 (85,1 – 95,4) 10
1911-1920	84,8 (75,4 – 94,1) 20	86,7 (81,0 – 92,3) 14	85,6 (77,4 – 93,7) 34
1921-1930	78,8 (71,7 – 85,8) 12	79,7 (72,3 – 87,0) 11	79,2 (73,6 – 84,7) 23
1931-1940	63,0 * 1**	71,0* 1**	67,0 (55,9 – 78,0) 2
Después de 1941	--	--	--
TOTAL	83,2 (70,6 – 95,8) 39	85,6 (71,4 – 94,8) 33	84,3 (70,8 – 97,7) 72

**El importante descenso de la edad de fallecimiento se ve sesgada por la existencia de solo un hombre y una mujer fallecidos. En la serie de pacientes con EOP de los nacidos entre 1931 y 1940, aún viven 34 hombres y 24 mujeres.*

*** No se calcula intervalo de confianza por haber solo un paciente*

Figura 5. Esperanza de vida al nacimiento en la comunidad autónoma de Castilla y León. Tablas de mortalidad calculadas a partir de las cifras definitivas de defunciones del Movimiento Natural de la Población del año 2005, publicadas en octubre de 2007 por el Instituto Nacional de Estadística. (*Instituto Nacional de estadística. INEbase. Disponible en: <http://www.ine.es/>*)

Esperanza de vida al nacimiento

Años	Total	Varones	Mujeres	Diferencia
1901	34,76	33,85	35,70	1,85
1911	41,73	40,92	42,56	1,64
1921	41,15	40,26	42,05	1,79
1931	49,97	48,38	51,60	3,22
1941	50,10	47,12	53,24	6,12
1951	62,10	59,81	64,32	4,51
1961	69,85	67,40	72,16	4,76
1971	72,36	69,57	75,06	5,49
1971*	71,98	69,17	74,69	5,52
1976	73,34	70,40	76,19	5,79
1981	75,62	72,52	78,61	6,09
1986	76,52	73,27	79,69	6,42
1991	76,94	73,40	80,49	7,09
1996	78,11	74,53	81,70	7,17
2001	79,44	76,07	82,82	6,75
2005	80,23	76,96	83,48	6,52

4. MORTALIDAD EN ESPAÑA: PRINCIPALES CAUSAS.

Tras consultar los datos publicados a 30 de enero de 2008, por el Instituto Nacional de Estadística, en España se produjeron 371.478 defunciones, en el año 2006. La tasa bruta de mortalidad se situó en 843 fallecidos por cada 100.000 habitantes, lo que supuso una disminución del 4,1% respecto al año 2005. En Castilla y León la tasa fue de 1.054 por cada 10.000 habitantes, siendo la tercera más elevada de todo el territorio español.

Las ECVs fueron la primera causa de muerte (32,5% del total de defunciones), seguido de los tumores (27,4% del total de fallecimientos), que de forma progresiva van aumentando en porcentaje, de las enfermedades del sistema respiratorio (10,6% del total de defunciones), de la enfermedades del sistema digestivo (5,2%) y de las causas externas de mortalidad -accidentes de tráfico y suicidios- (4,2%).

En la distribución por sexo, las ECVs son la primera causa de muerte en las mujeres, mientras que en los hombres ocupan el primer puesto los tumores. En otros grupos de causa de muerte también se observan diferencias por sexo. Así, los fallecimientos por causas externas son más frecuentes en los varones. Por el contrario, las defunciones originadas por patologías, que afectan al sistema nervioso -la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson-, los trastornos mentales -la demencia- y las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas -la diabetes mellitus- son más elevadas en mujeres.

Dentro de las ECVs, las isquémicas del corazón -infarto agudo de miocardio y angina de pecho- fueron la primera causa de muerte entre los hombres. Por su parte, las enfermedades cerebrovasculares fueron la principal causa entre las mujeres.

Las tasas de mortalidad por ECV aumentan con la edad, son más altas en los varones, en personas de nivel socioeconómico inferior y en los países de Europa central y del este. Existen importantes gradientes socioeconómicos en la morbi-mortalidad de las ECVs dentro de los países europeos, que pueden explicarse parcialmente por las diferencias en los factores de riesgo convencionales, como tabaquismo, hipertensión arterial, nivel de colesterol sanguíneo o de glucemia. Sin embargo, deben existir otros factores, menos conocidos, entre los que destacan los genéticos, que contribuyan a marcar esas diferencias.

La mortalidad total por ECV ha descendido desde 1970 en los países de Europa occidental, en relación fundamentalmente con los cambios en los hábitos de vida. En Europa central y oriental ha empezado a descender sólo en los últimos años⁴⁹. A su vez, la incidencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular también ha descendido en las mismas zonas, aunque paradójicamente, en España, se ha detectado un ligero incremento⁵⁰.

Más concretamente, en Castilla y León, el conjunto de enfermedades del sistema circulatorio ocupa la primera causa de mortalidad, con un porcentaje cercano al 35% de todas las defunciones que acontecen en nuestra comunidad autónoma. En el año 2002, la tasa de mortalidad para el conjunto de estas enfermedades fue de 351 por 100.000 habitantes (superior en las mujeres –388- respecto a los hombres -313-). El infarto agudo de miocardio causó en ese año una media de 66 muertes por cada 100.000 habitantes (en los varones 77 por 100.000 y en las mujeres 55 por 100.000). Otras enfermedades isquémicas del corazón supusieron 37 fallecidos por cada 100.000 habitantes. La enfermedad cerebrovascular ocasionó cerca de 100 fallecidos por 100.000 habitantes, siendo la causa específica de muerte más frecuente. Por franjas de edad, la mortalidad por enfermedad cerebrovascular es más frecuente en los hombres entre 75 y 84 años, y en mujeres con 85 años o más. En cuanto a la isquemia cardiaca, es más frecuente entre 75 y 84 años, tanto en hombres como en mujeres.

La edad media de fallecimiento, en el año 2006, fue de 76,37 años. La edad media de fallecimiento por enfermedades cardiovasculares fue de 80,45 años y por tumores 71,78 años.

5. LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: DEFINICIÓN E INCIDENCIA.

5.1. Definición de Enfermedad Cardiovascular.

Las ECVs comprenden: la enfermedad coronaria (infarto de miocardio, angina de pecho y muerte súbita cardíaca), la enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular e isquemia cerebral transitoria, independientemente del origen aterotrombótico o hemorrágico), la enfermedad arterial periférica y el fallo cardíaco congestivo, bajo el que subyace habitualmente la aterosclerosis, que se desarrolla silenciosamente a lo largo de años y que suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas.

5.2. Incidencia.

Las ECVs constituyen un problema de salud de primer orden en todo el mundo, suponen 16,7 millones de muertes al año, son una fuente importante de discapacidad y contribuyen en gran medida al aumento de los costes de la asistencia⁵¹. En Europa son la primera causa de muerte⁵² y, en España, originan el 35% de las defunciones⁵³.

Las ECVs fueron la principal causa de los ingresos hospitalarios en los países de la Unión Europea en el año 2002, con una tasa media de 2.557 cada 100.000 habitantes. De ellos 675/100.000 fueron causados por cardiopatía isquémica y 375/100.000 por ictus cerebrales. Más de la mitad se originaron por otras formas de enfermedad cardíaca crónica, entre las que destacaba la insuficiencia cardíaca. Los estudios epidemiológicos señalan, que en los países desarrollados sólo un pequeño porcentaje de los casos de insuficiencia cardíaca se debe a valvulopatías o a miocardiopatías, mientras que la mayor parte de ellos se relaciona con diferentes formas de cardiopatía isquémica y con la generada tras la exposición a factores de riesgo tales como hipertensión arterial, diabetes y obesidad. El coste total estimado fue de 168.757 millones de euros en el año 2003⁵⁴.

Los datos de la encuesta de morbilidad hospitalaria de 2002 registraron más de 40.000 altas por enfermedad del sistema circulatorio en residentes en Castilla y León, con una tasa estimada de 1.625 altas por cada 100.000 habitantes. El infarto agudo de miocardio ocasionó 3.779 altas y la enfermedad cerebrovascular 7.378, con tasas de 152 y 297 por 100.000 residentes, respectivamente⁵⁵.

6. RIESGO CARDIOVASCULAR.

6.1. Cálculo del riesgo cardiovascular.

La ECV generalmente se vincula a la combinación de varios factores de riesgo, algunos de ellos ligados estrechamente con hábitos de vida modificables, y otros no modificables.

La evolución en el tiempo desde la exposición a un factor de riesgo hasta la presentación de un evento clínico viene precedida por una fase de lesión estructural asintomática. Se puede identificar al paciente de elevado riesgo cardiovascular mediante la evaluación de la lesión asintomática de los órganos diana. En este sentido, es importante la detección precoz de los factores de riesgo y el cálculo del riesgo cardiovascular (RCV) global individual, que determina, de forma más exacta, las situaciones de alarma y permite la intervención preventiva y terapéutica de forma más efectiva.

Se han propuesto diversos modelos para realizar la estimación del RCV. El primero de ellos, sencillo, consiste en cuantificar los factores de riesgo de forma individual. Sin embargo, se ha comprobado que los factores se potencian entre sí dando lugar a un RCV superior a la suma de todos ellos, por lo que es más correcto emplear otras herramientas^{56;57}.

A lo largo del tiempo se han ido desarrollando diferentes métodos basados en diferentes estudios y avalados por diversas sociedades científicas, que finalmente han quedado plasmados en guías de práctica clínica y de prevención de la ECV. Las directrices y recomendaciones varían en función del ámbito geográfico al que hacen referencia.

6.2. Estrategias y recomendaciones de salud cardiovascular.

En este apartado haremos un breve resumen histórico de las recomendaciones difundidas por las sociedades científicas de referencia, desde los inicios de la preocupación científica por el abordaje del RCV hasta nuestros días, a nivel internacional y en las dos áreas geográficas de mayor interés, Estados Unidos y Europa; haciendo énfasis en esta última puesto que son las recomendaciones seguidas e implementadas en España.

6.2.1. Estrategias internacionales.

La primera reunión de las Conferencias Internacionales de Salud Cardiovascular, se celebró en 1992, con la representación de países de todo el mundo y de una amplia variedad de disciplinas científicas, que dio origen a “*La Declaración de Victoria*”, donde se estableció un marco político y de acción, a nivel internacional, en materia de prevención de riesgo cardiovascular⁵⁸.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) había publicado en 1982 el primer informe sobre “*Prevención de la Cardiopatía Coronaria*” con el fin de impulsar el desarrollo de programas de prevención y lucha contra las ECVs⁵⁹. Posteriormente, en 1986, publicó un informe sobre “*La Prevención y Lucha contra la Hipertensión Arterial, y la Cardiopatía Isquémica y Reumática*”⁶⁰.

Consciente de la importancia de la dieta en la aparición de enfermedades no transmisibles, la OMS publicó en 1990 un documento sobre “*La Dieta, Nutrición y prevención de Enfermedades Crónicas*”⁶¹, que fue actualizado en 2003⁶².

La propia OMS se ocupa desde hace décadas de la hipertensión arterial, con recomendaciones específicas para control de este factor de riesgo. En 1958 el Comité de Expertos de Enfermedades Cardiovasculares e Hipertensión Arterial analizó y clasificó los criterios diagnósticos⁶³, que han sido revisados periódicamente. En 1994, el Comité de Expertos en Control de la Hipertensión examinó la epidemiología, las estrategias de prevención y el tratamiento, con el objetivo de incorporar el control de la hipertensión a los programas para reducir el riesgo cardiovascular total⁶⁴.

En los años 1999 y 2003, la OMS, junto a la Sociedad Internacional de Hipertensión, elaboraron recomendaciones para el manejo de la hipertensión arterial y para la estimación del RCV, insistiendo en que el abordaje terapéutico de la hipertensión debe realizarse conjuntamente con el tratamiento de otros factores de riesgo^{65;66}.

6.2.2. Estrategias en los Estados Unidos.

En 1988 se publicó, en los Estados Unidos, el primer informe del Comité de Expertos sobre detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en el adulto “*National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*” (ATPI)⁶⁷, auspiciado por el Instituto Nacional de Salud

Norteamericano (NIH). Propuso un enfoque clínico sistemático para el tratamiento de las concentraciones séricas elevadas de colesterol en adultos. Posteriormente, en 1990, se publicó *“El Informe del Comité de Estandarización de Laboratorio”*, en el que se hicieron recomendaciones para mejorar la exactitud de las determinaciones del colesterol. En 1991, *“El Informe del Comité de Población”* y el *“Informe del Comité Pediátrico”* propusieron un enfoque de salud pública⁶⁸. Estos cuatro informes conformaron la *“Estrategia del National Cholesterol Education Program”* (NCEP) para el control de la hipercolesterolemia.

En 1993, se publicó el segundo Informe del *“National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults”* (ATPII)⁶⁹, que actualizó las recomendaciones anteriores. En 2001, se publicó la tercera actualización (ATPIII)⁷⁰. Entre las características nuevas aportadas por el mismo destaca la consideración de diferentes factores de riesgo como contribuyentes a la ECV y la utilización de las proyecciones de Framingham respecto al riesgo de infarto de miocardio a 10 años, para clasificar a los pacientes con múltiples factores de riesgo. Se considera a la diabetes mellitus como equivalente de riesgo de cardiopatía isquémica y se hace énfasis en la detección de los pacientes que cumplen criterios para padecer síndrome metabólico. En el año 2005, se publicó la última revisión de la ATPIII⁷¹ que aún no ha sido modificada.

A su vez, se han ido originando informes relativos al control de la hipertensión, elaborados por el Joint Nacional Comité (JNC) –en 2003 se publicó el séptimo informe–⁷².

Merecen mención, asimismo, las recomendaciones publicadas por la Asociación Norteamericana del Corazón sobre salud cardiovascular en la infancia⁷³, las directrices para la prevención primaria de la ECV⁷⁴ o el documento elaborado conjuntamente por las Sociedades Norteamericanas del Cáncer y de Diabetes sobre la prevención del cáncer, las ECVs y la diabetes⁷⁵.

6.2.3. Estrategias en Europa.

En cuanto a las recomendaciones en el ámbito europeo, se han publicados numerosos documentos de recomendaciones para el cálculo del riesgo cardiovascular, prevención de

las ECVs y para el control de sus principales factores de riesgo, elaborados *ad hoc* por las sociedades científicas europeas y nacionales.

El primero de ellos se remonta al año 1987, cuando la Sociedad Europea de Arteriosclerosis elaboró el documento de estrategias para la prevención de la cardiopatía isquémica, que fue actualizado en 1992⁷⁶.

Las recomendaciones europeas actualmente en vigencia tienen su origen en 1994, cuando se publicaron por primera vez como fruto del esfuerzo conjunto de tres sociedades científicas: La Sociedad Europea de Cardiología, La Sociedad Europea de Aterosclerosis y la Sociedad Europea de Hipertensión⁷⁷. Estas primeras recomendaciones ya incluían un matiz diferente a los informes de las sociedades americanas, NCEP o JNC, centradas en el control de los factores de riesgo (hipercolesterolemia e hipertensión respectivamente), mientras que las sociedades europeas se dirigían a la prevención de la cardiopatía isquémica, principal causa de muerte en los países del centro y norte de Europa. Además de establecer una prioridad en la prevención de la enfermedad coronaria, estas recomendaciones, hacían énfasis en la valoración del RCV global-total que permitía una aproximación más real individuo. Se tenía en cuenta, que la etiología de la enfermedad coronaria es multifactorial, que los factores de riesgo tienen efectos multiplicativos y que el enfoque debe ir dirigido al individuo y no a los factores aislados. Para estimar el riesgo total de padecer un evento coronario a los 10 años se empleó el riesgo coronario calculado derivado del estudio Framingham.

En 1998 se publicaron las segundas recomendaciones europeas⁷⁸, sumándose a su elaboración la Sociedad Europea de Medicina General / Medicina de Familia, La Red Europea del Corazón y La Sociedad Internacional de Medicina Conductual. Siguieron priorizando la prevención de la enfermedad coronaria en la práctica clínica y utilizando las conclusiones del estudio de Framingham para la valoración del riesgo coronario total.

Las terceras recomendaciones europeas de prevención cardiovascular se publicaron en 2003⁷⁹. Se sumaron las aportaciones de dos sociedades médicas más, La Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes y la Federación Internacional de Diabetes Europa. El objetivo de este documento fue resumir, desde una perspectiva clínica, los principales aspectos sobre la prevención de la ECV en general. Hasta este momento los pacientes

con ECV conocida y los de alto riesgo eran los únicos grupos dianas para indicar las acciones preventivas. Sin embargo, se comprobó que en números absolutos, la mayoría de los fallecimientos por ECV se producían en los grupos de riesgo moderado o bajo, puesto que eran más numerosos. La novedad clave que introducen estas recomendaciones, respecto a las anteriores, es que tiene en cuenta a este grupo de riesgo moderado - bajo y pasa de considerar la prevención de la cardiopatía isquémica de forma aislada, a la prevención cardiovascular en su conjunto. Para ello, en lugar de utilizar el riesgo coronario derivado del estudio Framingham, se propone emplear el riesgo de muerte cardiovascular obtenido del proyecto “*Systematic Coronary Risk Evaluation*”.

6.2.3.1. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)⁸⁰.

En este estudio se estima el riesgo de muerte cardiovascular por enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y otras enfermedades vasculares arterioscleróticas, a partir de distintas cohortes de doce países europeos, tres de ellas españolas. Se incluyeron a 205.178 sujetos examinados inicialmente entre 1970 y 1988. Se registraron 7.934 muertes por causa cardiovascular -5.652 por cardiopatía isquémica-. Con estos datos, se elaboraron tablas para el cálculo del RCV en países con riesgo elevado y con riesgo bajo, entre los que se encuentra España, en función del colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). (*Figuras 6, 7, 8 y 9 –Anexo I-*)

El modelo para estimar el riesgo basado en sistema SCORE posee varias ventajas en comparación con otros utilizados en guías previas:

- El sistema SCORE deriva de una gran base de datos de estudios prospectivos europeos y predice cualquier tipo de evento aterosclerótico mortal (eventos cardiovasculares mortales a lo largo de 10 años).
- Incluye los siguientes factores de riesgo: sexo, edad, tabaco, presión arterial sistólica y uno de los dos siguientes: colesterol total o razón colesterol total / colesterol HDL.
- El umbral de alto riesgo se establece en $\geq 5\%$, en lugar de $\geq 20\%$ empleado en las tablas que calculaban eventos coronarios (basadas en estudio Framingham)
- Permite elaborar tablas de cálculo de riesgo específicas para cada país, cuando se dispone de datos de mortalidad fiables.
- Contiene tablas que permiten calcular el riesgo relativo de padecer ECV, que pueden ser útiles en algunos casos particulares.

- Estima el riesgo cardiovascular de pacientes con edades comprendidas entre 20 y 30 años, con bajo riesgo calculado, pero con destacadas alteraciones en la cuantificación de factores de riesgo aislados, proyectando su perfil a los 60 años de edad.

El modelo SCORE también presenta algunas limitaciones:

- Las tablas discriminan perfectamente a los individuos con alto riesgo ($\geq 5\%$) y con bajo riesgo ($< 2\%$) cardiovascular, pero no tanto a los individuos con riesgo intermedio (entre 2% y 5%).
- Los factores de riesgo considerados en la elaboración de las tablas excluyen a otros tales como los antecedentes familiares, la diabetes mellitus y la cuantificación de triglicéridos, fibrinógeno y otra serie de marcadores de riesgo cardiovascular emergentes en estos momentos.
- La aplicación de las tablas en edades menores de 40 años extrapolados a mayores de 60 años, en ocasiones sobreestima el RCV total y favorece la indicación de tratamiento prematuramente.
- La aplicación de las tablas del SCORE a varones de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo, basándonos sólo en la edad y sexo, incluso cuando el resto de factores de riesgo sea relativamente bajo, en comparación con la función de Framingham, por lo tanto obliga adoptar medidas de prevención mucho más enérgicas⁸¹.

Las cuartas recomendaciones europeas para la prevención de la enfermedad cardiovascular se publicaron en septiembre de 2007 y en su elaboración han participado nueve sociedades científicas: Sociedad Europea de Cardiología, Asociación Europea para la Prevención y Rehabilitación Cardiovascular, Consejo de Enfermería Cardiovascular, Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, Federación Internacional de Diabetes de Europa, Iniciativa de Accidentes Cerebrovasculares Europea, Sociedad Internacional de Medicina del Comportamiento, Sociedad Europea de Hipertensión, Sociedad Europea de Medicina de Familia / Práctica General, Red Europea del corazón, y Sociedad Europea de Aterosclerosis⁸².

Las aportaciones más relevantes con respecto a las guías previas son:

- Orientación más detallada hacia los profesionales de la salud, que son los encargados de asesorar sobre la prevención.
- Exhaustiva clasificación de los niveles de evidencia científica de cada una de las recomendaciones.
- Concluye que todos los sistemas de valoración del riesgo, incluido el SCORE, sobrestiman el riesgo en los países que han experimentado una reducción de la mortalidad por ECV y subestiman el riesgo en los que la mortalidad ha aumentado. Por lo tanto, desde el Grupo de Trabajo se insta al desarrollo de Guías Nacionales y se recomienda la recalibración de las tablas SCORE y otras, en función de la mortalidad y la distribución de los factores de riesgo de cada país. Una de las tablas recalibradas a partir del estudio Framingham para la medición del riesgo coronario en España se desarrolló tras el estudio REGICOR⁸³. *(Figuras 10, 11, 12 y 13 –Anexo I-)*
- Cambio de nomenclatura. En la guía de 2003, un riesgo de muerte por ECV a los 10 años del 5% o más se consideró, de forma arbitraria “riesgo alto”, en la nueva guía pasa a denominarse “riesgo aumentado”.
- La resolución de las terceras recomendaciones sobre el problema de personas jóvenes con alto riesgo relativo (algún factor de riesgo aislado especialmente elevado) y bajo riesgo absoluto (calculado por las tablas SCORE) se resolvió con la extrapolación del riesgo a la edad de 60 años. Sin embargo, esta interpretación podría favorecer el uso excesivo de tratamientos farmacológicos en personas jóvenes. En las actuales guías el problema se soluciona con el uso de una tabla simple de riesgo relativo que debe utilizarse conjuntamente con la tabla SCORE de riesgo absoluto. *(Figura 14 –Anexo I-)*

- La reevaluación de los datos del SCORE ha revelado que puede haberse subestimado el impacto de la diabetes declarada por el paciente en la valoración del riesgo. Se establece por tanto, que el RCV de un hombre diabético es dos veces el que correspondería por la tabla SCORE convencional y cuatro veces si es mujer.
- Se establece que el riesgo cardiovascular es continuo y no existe un punto exacto a partir del cual un fármaco, o una medida, deba ser indicada automáticamente.
- Se establecen prioridades en la práctica clínica para la prevención de ECV:
 - Pacientes con ECV aterosclerótica establecida.
 - Individuos asintomáticos con riesgo de ECV debido a: múltiples factores de riesgo que producen un aumento del riesgo total de ECV ($\geq 5\%$ de riesgo de muerte por ECV a 10 años); diabetes tipo 1 y 2 con microalbuminuria y aumento notable de factores de riesgo individuales, especialmente cuando se asocian a daño de órgano diana.
 - Familiares cercanos de individuos con ECV aterosclerótica prematura o que presentan riesgo particularmente elevado.
- Se aboga por el cálculo del “riesgo cardiovascular total” que se define como la probabilidad de que una persona tenga un episodio cardiovascular aterosclerótico en un plazo definido. El método que mejor cumple esta función es el de las tablas SCORE.
- Sin duda el riesgo total (suma de episodios fatales y no fatales) es más elevado que el riesgo calculado de forma rutinaria. Por lo tanto se están empezando a desarrollar estudios encaminados a cuantificar los episodios “no fatales”. A este respecto, el principal contribuyente ha sido el estudio FINRISK⁸⁴, que comprende datos sobre episodios “no fatales” definidos según el proyecto MONICA⁸⁵.

6.2.3.2. Modelo Cualitativo. Riesgo añadido.

Como recomendaciones europeas específicas sobre factores de riesgo en 2003 la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología, publicaron sus propias guías sobre el manejo de la hipertensión arterial, donde se incluían las directrices para el cálculo del RCV y la identificación de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV)⁸⁶.

Recientemente se revisó y publicó La Guía Europea de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial 2007⁸⁷, vigente en el momento actual, donde además de la consideración de cada uno de los factores de riesgo contribuyentes al

desarrollo de la ECV, se aborda el cálculo del RCV total y su estratificación desde el punto de vista cualitativo. Este modelo, cualitativo, clasifica el riesgo cardiovascular en “promedio”, “bajo”, “moderado”, “alto” y “muy alto”, realizando una predicción aproximada de morbilidad y mortalidad cardiovascular en los 10 años siguientes, que es análoga al nivel de riesgo cardiovascular total creciente estimado con los modelos Framingham⁸⁸ y, sobre todo, con el modelo SCORE⁸⁰. La variante propuesta por esta sociedad añade otro término: el “riesgo adicional”, que se utiliza para resaltar que en todas las categorías el riesgo relativo es superior al riesgo medio. Aunque el uso de una clasificación por clases proporciona datos que, en principio, son menos precisos que los obtenidos con las ecuaciones basadas en variables continuas, este enfoque posee la ventaja de la simplicidad. *(Figura 15 –Anexo I-)*

El manejo clínico de la hipertensión debe relacionarse con la cuantificación del RCV total. Este concepto se basa en el hecho de que solo una pequeña parte de la población hipertensa presenta exclusivamente elevación de la presión arterial, y la gran mayoría asocia otros FRCV adicionales⁸⁹. Así, se ha observado una relación entre la magnitud de la elevación de la presión arterial y la de las alteraciones del metabolismo de la glucosa y los lípidos⁹⁰. Además, cuando son concurrentes, la hipertensión arterial y los factores de riesgo metabólicos se potencian entre sí y dan lugar a un RCV total que es superior a la suma de sus componentes⁵⁷.

7. CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL.

Para la estimación del RCV total se propone el uso preferente del modelo SCORE, frente al empleo del modelo cualitativo o las tablas de Framingham, menos útiles en nuestro medio.

Todos los modelos disponibles para la valoración del RCV tienen limitaciones que deben ser tenidas en cuenta.

- Los modelos del RCV total no consideran la duración de la exposición a un factor de riesgo o a una enfermedad, y su cuantificación suele basarse, tan sólo, en algunos factores de riesgo, mientras que se presta escasa atención a otras variables ligadas a la evolución cardiovascular (como la actividad física y el estrés).
- El fundamento de la estimación del RCV total es orientar el mejor uso posible de unos recursos limitados para prevenir la enfermedad cardiovascular y establecer un umbral de riesgo cardiovascular por debajo del cual se desaconseja el tratamiento. Es preciso tener presente que este límite es arbitrario.
- Los modelos de RCV están intensamente afectados por la edad de los pacientes. Dicho efecto es tan significativo que en los adultos jóvenes (en especial las mujeres) es improbable que se alcance un grado de riesgo elevado a pesar de que haya más de un FRCV. En cambio, en la mayoría de los varones ancianos (los de más de 70 años), serán clasificados como riesgo total elevado. La consecuencia es que la mayor parte de los recursos se concentran en los individuos de mayor edad, cuya supervivencia previsible será relativamente corta a pesar de las intervenciones aplicadas, y se presta poca atención a los individuos de menos edad, con un riesgo relativo elevado, que tras años de exposición, desarrollarán un aumento del riesgo y la posibilidad de acortar su esperanza de vida.

8. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

A lo largo de los años se han identificado una serie de FRCV que han sido denominados como clásicos (hipercolesterolemia, hipertensión arterial, hiperglucemia...) a los que se han sumado, posteriormente, otros más novedosos (niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (Hs-PCR), Interleucina-6 (IL-6), microalbuminuria...) denominados factores de riesgo emergentes.

Por otro lado, los factores de riesgo cardiovascular, tradicionalmente, se dividen en modificables y no modificables.

8.1. Factores de riesgo no modificables.

8.1.1. El sexo, la edad y la historia familiar.

Se considera factor de riesgo, en el caso de los varones, una edad superior a 55 años y en mujeres, a 65 años⁹¹. Por lo que respecta a los antecedentes familiares de ECV prematura se acepta, como factor de riesgo, el antecedente de la misma en un familiar de primer grado, si es varón antes de los 55 años y si es mujer antes de los 65 años⁸². Algunos estudios han demostrado que el riesgo de padecer cardiopatía isquémica en los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz, varía entre 1,5 y 1,7 y es independiente del resto de factores clásicos de riesgo de cardiopatía isquémica. El riesgo aumenta a medida que se incrementa el número de miembros de la familia con cardiopatía isquémica y cuanto más temprana sea la edad de desarrollo de la misma⁹².

8.1.2. Factores genéticos.

8.1.2.1. Fenotipos.

Los fenotipos involucrados en la fisiopatología de la cardiopatía isquémica, como principal enfermedad cardiovascular, tienen importancia a la hora de valorar el riesgo vascular de un paciente, aunque obviamente ésta no es una práctica de uso extendido.

Entre estos fenotipos (determinaciones séricas cuatificables) se encuentran las apoproteínas⁹³ y lipoproteína (a) [Lp(a)] plasmática⁹⁴. Algunos estudios demuestran que la concentración elevada de Lp(a) puede aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica hasta en un 1,6, un efecto de magnitud equivalente al del tabaquismo⁹⁵. Los resultados

de diversos estudios apuntan hacia otros factores de riesgo emergentes, como la molécula de adhesión intercelular (ICAM), la IL-6, La fosfolipasa A2 (PLA2), y otros⁹⁶.

8.1.2.2. Genotipos.

Existen una serie de factores genéticos, que al interactuar con los ambientales contribuyen a incrementar el riesgo de ECV⁹⁷. Los polimorfismos de algunos genes “candidatos” ya han sido investigados por su relación con las características de la cardiopatía isquémica y las ECVs, como son: genes involucrados en el metabolismo lipídico (la apolipoproteína E, la apolipoproteína B, la lipoproteinlipasa y la proteína de transferencia del éster de colesterol CET), la coagulación (el inhibidor 1 del activador del plasminógeno, la glucoproteína IIb/IIIa y el factor V) y diferentes aspectos de la función endotelial (la óxido nítrico sintetasa endotelial, la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), el receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma (PPAR-gamma) y la endotelina)⁹⁸.

8.2. Factores de riesgo modificables.

8.2.1. Hábito de fumar.

Existe una clara evidencia del efecto adverso del tabaco sobre la salud, siendo el tabaquismo el responsable de aproximadamente el 50% de las muertes evitables⁹⁹. La mitad de dichas muertes son debidas a ECV. El riesgo de infarto de miocardio es mucho más alto entre los fumadores que entre los no fumadores, y el de muerte súbita está aumentado más de 10 veces en los varones y más de 5 veces en las mujeres que fuman¹⁰⁰. El efecto del tabaco se encuentra en relación con la cantidad de tabaco consumida y con la duración del hábito tabáquico. A su vez, los efectos del tabaquismo en la ECV interactúan sinérgicamente con otros factores de riesgo, como la edad, el sexo, la hipertensión arterial y la diabetes¹⁰¹. Se ha demostrado que también el tabaquismo pasivo aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica¹⁰².

Los beneficios de abandonar el tabaquismo se han publicado de forma extensa¹⁰³, algunas de las ventajas son casi inmediatas, otras requieren más tiempo.

8.2.2. Dislipemia.

La asociación entre niveles de colesterol y ECV está influida por la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular asociados a la dislipidemia. La presencia de diabetes o

de niveles altos de triglicéridos, o de niveles bajos de colesterol HDL agrava los efectos del colesterol total, aunque sus cifras estén tan sólo ligeramente elevadas. La consideración de este hecho es fundamental para la estimación del RCV total.

La relación entre el aumento del colesterol plasmático y la enfermedad vascular aterosclerótica cumple todos los criterios de causalidad. La evidencia de que la reducción del colesterol plasmático disminuye el riesgo es igualmente inequívoca. Cuanto mayor es el riesgo, mayor es el beneficio. Una reducción del 10% del colesterol total en plasma se asocia a una reducción del 25% en la incidencia de enfermedad arterial coronaria después de 5 años, y una reducción del c-LDL de 1 mmol/l (~ 40 mg/dl) se acompaña de una disminución del 20% en los episodios de cardiopatía isquémica¹⁰⁴. A pesar de que la relación entre la reducción de la concentración de colesterol y el riesgo es muy estrecha, los datos de los estudios clínicos todavía no permiten establecer un objetivo concreto que alcanzar en la concentración del c-HDL. El aumento de los triglicéridos plasmáticos alerta sobre la necesidad de buscar otros factores que pueden tener relación con lo que se ha llamado síndrome metabólico.

Según las Sociedades Europeas de Hipertensión (ESH) y de Cardiología (ESC)⁸² se han consensuado los objetivos de tratamiento para reducir el RCV: cifras de colesterol total por debajo de 5,0 mmol/l (190 mg/dl), c-LDL < 3,0 mmol/l (115 mg/dl), niveles de c-HDL, en varones > 1 mmol/l (40 mg/dl) y en mujeres > 1,2 mmol/l (46 mg/dl) y triglicéridos < 1,7 mmol/l (150 mg/dl).

En las recomendaciones adaptadas a España, el colesterol total debería ser menor a 5,2 mmol/l (200 mg/dl) y el c-LDL menor de 3,4 mmol/l (130 mg/dl)¹⁰⁵.

En sujetos con más alto riesgo, sobre todo aquellos con ECV aterosclerótica previa y en diabéticos los objetivos de tratamiento son más estrictos: colesterol total < 4,5 mmol/l (~ 175 mg/dl), con opción de < 4 mmol/l (~ 155 mg/dl) si es factible; y c-LDL < 2,5 mmol/l (~ 100 mg/dl), con opción de < 2 mmol/l (~ 80 mg/dl) si es factible.

8.2.3. Obesidad.

Estudios llevados a cabo en países occidentales han mostrado una relación directa entre obesidad y mortalidad por ECV⁷⁹. La obesidad se está convirtiendo en una epidemia mundial tanto en niños como en adultos¹⁰⁶. La grasa, y en concreto la grasa visceral intraabdominal, es un “órgano endocrino” metabólicamente activo capaz de sintetizar y

liberar al torrente sanguíneo una gran variedad de péptidos y compuestos no peptídicos que pueden participar en la homeostasis cardiovascular. Así, el incremento en el volumen de la grasa se asocia a un aumento de la secreción de ácidos grasos libres, a hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipemia¹⁰⁷ y por lo tanto a un incremento del riesgo cardiovascular. Por otro lado, los efectos mecánicos del sobrepeso influyen en las causas no cardiovasculares de morbilidad y mortalidad.

Estudios recientes han demostrado que la distribución regional del tejido adiposo puede ser más importante que el peso corporal total para determinar el RCV. En particular, se ha demostrado que el exceso de grasa central (abdominal visceral) tiene estrecha relación con el riesgo metabólico y cardiovascular¹⁰⁸. Este hecho ha originado un interés creciente en las determinaciones antropométricas del riesgo. Existen abundantes datos disponibles para el Índice de Masa Corporal (IMC), el cociente entre la circunferencia de cintura / caderas (RCC) y, más recientemente, para el perímetro de la cintura (PC). Este tipo de medidas de riesgo son baratas y se encuentran disponibles universalmente.

El IMC se utiliza para definir grupos de peso corporal según las clasificaciones propuestas por la OMS y el NIH. Es la relación del peso corporal en kg, con respecto a la estatura en m². En los adultos, el sobrepeso se define como un aumento del IMC entre 25 y 29,9 kg/m² y la obesidad, como un IMC ≥ 30 kg/m²¹⁰⁹. El aumento del IMC está en estrecha relación con el incremento del riesgo de ECV¹¹⁰. (Figura 16 –Anexo II-)

La relación entre el aumento del PC o de la RCC y el mayor riesgo de que se desarrolle ECV, se ha demostrado en estudios de casos y controles¹¹¹. En general, estos trabajos han demostrado que determinar el PC además del IMC proporciona información adicional para la valoración del riesgo de ECV.

Tanto el informe de la OMS sobre obesidad¹⁰⁹ como el del panel de expertos sobre obesidad del NHLBI¹¹² recomiendan el uso del PC como indicador adicional de los factores metabólicos de riesgo, dentro de cada categoría de IMC. De todas las definiciones existentes los puntos de corte de la OMS son los más ampliamente aceptados en Europa. Así, se recomiendan dos niveles de actuación. El nivel de actuación 1 (PC ≥ 94 cm en varones y PC ≥ 80 cm en mujeres) representa el umbral a partir del cual no se debe ganar más peso. El nivel de actuación 2 (PC ≥ 102 cm en varones y PC ≥ 88 cm en mujeres) representa el umbral a partir del cual se debe

recomendar una reducción del peso corporal. Los puntos de corte se han calculado basándose en la población blanca, pero está claro que es necesario establecer distintos puntos de corte para las determinaciones antropométricas en otras razas¹¹³.

8.2.4. Síndrome metabólico.

El síndrome metabólico describe un conjunto de FRCV en individuos con obesidad, su diagnóstico es importante, sobretodo, en sujetos no diabéticos, como indicador de un aumento del riesgo de que se desarrollen diabetes tipo 2 y ECV.

La obesidad central es uno de los factores utilizados en la definición del síndrome metabólico, cuya frecuencia es muy elevada, tanto en EEUU (25%) como en las zonas de nuestro país en las que se ha estudiado⁶⁷. En una muestra de 578 adultos de la comunidad canaria, la prevalencia fue del 24,4%, siendo más alta a medida que aumentaba la edad¹¹⁴.

Las dos definiciones del síndrome metabólico más aceptadas son la formulada por el NCEP-ATP III y su revisión recomendada por la American Heart Association (AHA)¹¹⁵ y el NHLBI⁷⁰ y la definición creada por el Panel de Consenso de la Federación Internacional de Diabetes (IDF)¹¹⁶. Es importante señalar que las prevalencias obtenidas con cada una de estas definiciones no son similares y los individuos identificados con síndrome metabólico son diferentes. La prevalencia del síndrome metabólico es claramente superior con la revisión del AHA/NHLBI de la definición del NCEP-ATP III que con la definición original del NCEP-ATP III y la definición de la IDF. Este hecho debe atribuirse fundamentalmente a un valor de corte más bajo para la alteración de la glucemia en ayunas en las dos definiciones nuevas, aunque en la de la IDF también contribuye el énfasis que se ha puesto en la obesidad central definida por valores de corte estrictos.

(Figuras 17 y 18 -Anexo II-)

8.2.5. Hipertensión arterial.

La definición y clasificación vigente de los valores de presión arterial (PA), según puntos de corte arbitrarios, quedaron definidas en la guía de 2003 ESH/ESC⁷² y modificadas en la de 2007¹¹⁷. Se considera factor de riesgo, para el cálculo del RCV total a partir de la categoría “hipertensión grado 1”. *(Figura 19 –Anexo II-)*

Desde un punto de vista histórico, se ha hecho mayor hincapié en la presión arterial diastólica que en la sistólica, como factor predictivo de los episodios de morbimortalidad de origen cardiovascular¹¹⁸. Sin embargo, un número elevado de estudios observacionales ha puesto de manifiesto que la morbimortalidad de origen cardiovascular tiene una relación continua con la presión arterial sistólica y diastólica. La mortalidad por cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares aumenta de forma progresiva y lineal a partir de unas cifras tan bajas como 115 mmHg de presión arterial sistólica y 75 mmHg de presión arterial diastólica¹¹⁹. Además, los datos longitudinales obtenidos a partir del estudio de Framingham indican que los valores de PA en rango 130-139/85-89 mmHg se asocian a un aumento de más de 2 veces en el riesgo relativo de ECV, comparado con PA inferiores a 120/80 mmHg¹²⁰.

En los últimos años, la relación directa, entre el RCV y la presión arterial sistólica y diastólica se ha complicado por los resultados de estudios observacionales, según los cuales, en ancianos, el riesgo es directamente proporcional a la presión arterial sistólica¹²¹. No se han definido valores de corte prácticos que separen la presión diferencial normal, de la anormal, a diferentes edades.

La hipertensión arterial es uno de los factores que más ampliamente contribuyen a determinar el riesgo cardiovascular total y a desarrollar, tanto ECV clínicamente establecida, como ECV subclínica o daño de órganos diana (un estadio intermedio en el continuo del riesgo cardiovascular). Por su relación con la ECV y la alta prevalencia de la misma en la población¹²², la OMS emitió en el 2002 un informe en el que citaba a la hipertensión arterial como la primera causa de muerte¹²³.

8.2.6. Diabetes mellitus.

Siguiendo las directrices de las sociedades científicas internacionales¹²⁴, los criterios diagnósticos de diabetes mellitus son:

- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada).
- Glucemia en ayunas (al menos durante 8 horas) ≥ 126 mg/dl.
- Glucemia ≥ 200 mg/dl pasadas 2 horas tras la sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

La diabetes mellitus es un factor de riesgo para padecer enfermedad coronaria e ictus¹²⁵. Diversos estudios prospectivos han mostrado que la diabetes tipo 2 contribuye a

aumentar de 2 a 4 veces la mortalidad por dichas enfermedades¹²⁶. Basándose en esos estudios en la guía europea de 2007 de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular⁸², se ha sugerido considerar el riesgo de ECV en los sujetos con diabetes tipo 2 similar al de los pacientes que han padecido un infarto de miocardio previamente. Recientemente, se ha observado que niveles elevados de hemoglobina glucosilada, incluso en rango de valores actualmente considerados como normales, incrementan el RCV¹²⁷.

8.2.7. Insuficiencia renal.

Existe actualmente una clara evidencia de que los sujetos con insuficiencia renal expresada por un filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/ $1,73$ m² presentan un incremento del RCV, habiéndose observado una relación inversa entre el nivel del filtrado glomerular y el riesgo de ECV y de mortalidad total¹²⁸. ^cLa determinación del aclaramiento de creatinina se complica por la necesidad de recoger la orina de 24 horas, por lo que en la práctica clínica se ha sustituido por su estimación mediante la fórmula de Cockcroft-Gault¹²⁹ o mediante las fórmulas desarrolladas y validadas en el estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)¹³⁰

La importancia del descenso del filtrado glomerular estimado, como factor de riesgo cardiovascular, ha sido confirmada recientemente por los resultados del estudio llevado a cabo en más de 1 millón de personas, en California, en el cual se observa asociación entre la reducción del filtrado glomerular estimado y el riesgo de muerte, eventos cardiovasculares y hospitalización¹³¹.

8.2.8. Microalbuminuria.

Según las ESH y ESC, la microalbuminuria se define como la tasa de excreción de albúmina urinaria entre 30 a 300 mg/24 horas o, expresada en forma de cociente, de la cantidad de albúmina / creatinina ≥ 22 mg/g, en hombres y ≥ 31 mg/g, en mujeres, en una muestra de orina aislada⁸⁶. Existe una importante variabilidad intrasujeto e intersujeto, con un coeficiente de variación del 30% al 35%. También se ve modificada por el ejercicio físico y las infecciones urinarias. Por ello, para aceptar que la microalbuminuria existe se requiere que sea detectada en al menos dos de tres determinaciones.

^c La concentración de creatinina sérica por sí sola no debe utilizarse para valorar el grado de función renal, pues podría infravalorar el grado de insuficiencia renal, especialmente en ancianos por su menor masa muscular.

Diversos estudios han confirmado el papel de la microalbuminuria como FRCV independiente de ECV¹³². Numerosos trabajos prospectivos han demostrado que la presencia de microalbuminuria es un potente predictor de eventos cardiovasculares, incluso con cifras inferiores a las utilizadas habitualmente como umbral patológico^{133;134}. Su prevalencia en sujetos normotensos es del 4%, mientras que en la HTA ligera aumenta hasta el 6%-10%¹³⁵.

8.2.9. Frecuencia cardiaca.

Se ha demostrado que el aumento de la frecuencia cardiaca está asociado a un incremento del riesgo de mortalidad por ECV y desarrollo de ECV en la población general, hipertensa y diabética y en aquellos individuos con enfermedad arterial coronaria preexistente¹³⁶. La mayoría de los estudios epidemiológicos han demostrado que esta relación es estrecha, gradual e independiente de otros factores, incluidas la PA y la actividad física. El riesgo de muerte súbita en los varones está especialmente asociado a una frecuencia cardiaca elevada en reposo¹³⁷.

No existen estudios clínicos disponibles que hayan investigado el efecto de reducir la frecuencia cardiaca en relación con el RCV.

8.2.10. Actividad física.

Un estilo de vida sedentario se asocia al doble de riesgo de muerte prematura y a un aumento del riesgo de ECV¹³⁸. Evitar el sedentarismo, durante la vida adulta, puede alargar la esperanza total de vida y la esperanza de vida libre de ECV entre los 1,3 y los 3,5 años¹³⁹.

El entrenamiento físico ejerce una amplia variedad de efectos beneficiosos en el curso de la aterosclerosis y reduce un 20-25% la mortalidad total¹⁴⁰.

8.2.11. Factores psicosociales.

Cada vez existe más evidencia científica de que los factores psicosociales (nivel socioeconómico bajo, aislamiento social, falta de apoyo social, el estrés y la depresión) contribuyen, de forma independiente, al riesgo de cardiopatía isquémica¹⁴¹. Además de aumentar el riesgo de un primer episodio y de empeorar el pronóstico en los casos de cardiopatía isquémica establecida, estos factores pueden actuar como barreras para el cumplimiento terapéutico y los esfuerzos para mejorar el estilo de vida.

8.3. Factores de riesgo emergentes.

En este grupo se incluyen factores de riesgo heterogéneos, algunos de ellos en fase de investigación activa y no todos aceptados por las sociedades científicas. Están relacionados con diferentes sistemas biológicos, como los que regulan la funcionalidad plaquetaria, la coagulación, la fibrinólisis, la función endotelial y la respuesta inflamatoria, y su mecanismo de acción no es del todo conocido. Además de su potencial utilidad en la predicción del riesgo de ECV a largo plazo, se han demostrado estrechas relaciones entre marcadores inflamatorios y obesidad o diabetes, lo que refuerza el interés por su investigación científica.

La incorporación de los factores de riesgo emergentes a la predicción del RCV en la práctica clínica habitual es aún discutida, puesto que han de cumplir una serie de criterios, que por el momento, ninguno de ellos ha podido conseguir. Poder ser aplicables a todos los episodios cardiovasculares clínicos relevantes; demostrar la capacidad de predecir eventos cardiovasculares a corto, intermedio o largo plazo; conseguir estandarizar las determinaciones; establecer el grado de correlación con el resto de factores de riesgo conocidos y la mejorar la predicción general de RCV ya existente⁸².

Estudios patológicos y epidemiológicos han sentado evidencia de que distintos marcadores circulantes de la inflamación activa y de la hemostasia se encuentran en estrecha relación con la aparición del infarto de miocardio^{142;143}. Otros estudios han demostrado que el primer infarto de miocardio y el primer accidente cerebrovascular son mucho más comunes después de una infección urinaria o respiratoria¹⁴⁴. Algunos estudios epidemiológicos prospectivos han vinculado a la IL-6 con la insuficiencia cardíaca⁹⁶ y la cardiopatía isquémica¹⁴⁵. Recientes trabajos han demostrado que la predicción del riesgo de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular puede mejorarse con la adición de estos nuevos factores de riesgo a modelos de riesgo que incluyan todos los factores de riesgo establecidos¹⁴⁶.

Se ha llevado a cabo un gran número de metanálisis y de estudios epidemiológicos observacionales, sobre todo para la Proteína C Reactiva (Hs-PCR)^{147;148}, los cuales aportan datos sobre la posible utilidad en la práctica clínica futura, aunque las evidencias científicas son aún pobres.

La publicación de estudios donde se pone de manifiesto que el efecto antiinflamatorio de las estatinas, con reducción de los niveles de Hs-PCR, se asocia a una disminución de la incidencia de ECV¹⁴⁹⁻¹⁵¹, ha contribuido a que algunas sociedades como Sociedad Americana de Cardiología¹⁵² y Las Sociedades de Hipertensión y Cardiología Europeas¹⁵³, hayan propuesto la utilización de la Hs-PCR, como un criterio más para la valoración del RCV.

9. NUEVOS MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA.

Todas las guías recomiendan la estimación del RCV individual total, pero desafortunadamente el poder predictivo de las ecuaciones no es óptimo, ya que muchos sujetos desarrollan eventos cardiovasculares, sin estar etiquetados como portadores de alto riesgo. Es por esto que se avanza en la estimación del riesgo mediante la detección directa de la aterosclerosis en diferentes lechos vasculares con pruebas de imagen.

Entre las nuevas técnicas para la detección de la aterosclerosis subclínica, las de mayor utilidad son: la medición del Índice Tobillo–Brazo, la Ecografía Carotídea, la Tomografía Computarizada para la detección del calcio coronario y la Resonancia Magnética de alta resolución.

9.1. Ecografía carotídea.

La ecografía en modo B de la arteria carótida extracraneal ha demostrado ser un método incruento, económico y fiable en la determinación de la aterosclerosis carotídea. Puesto que la aterosclerosis es una enfermedad sistémica, que afecta a la mayor parte de las arterias de mediano y gran calibre del organismo, se ha propuesto esta exploración como marcador de la carga aterosclerótica de un individuo y de su RCV a medio plazo¹⁵⁴.

La medición del grosor de la íntima media y la detección de un valor elevado del mismo es útil para identificar a los individuos con un RCV alto, especialmente en sujetos mayores de 45 años con RCV calculado (SCORE, ecuación de Framingham) intermedio¹⁵⁵ o en aquellos con un factor de riesgo extremo, como la hipercolesterolemia familiar, la hipertensión arterial grave o el tabaquismo¹⁵⁶.

9.2. Cuantificación del calcio parietal coronario.

Numerosas observaciones anatomopatológicas demuestran una estrecha relación entre el depósito del calcio y la presencia de lesiones ateroscleróticas en diferentes territorios vasculares¹⁵⁷. Existe evidencia de la relación directamente proporcional entre el depósito de calcio parietal coronario, medido mediante tomografía axial computarizada, y la magnitud de la aterosclerosis coronaria, especialmente en los grupos de población de mediana edad¹⁵⁸. En combinación con los modelos estadísticos vigentes (SCORE, ecuación de Framingham), la cuantificación del calcio parietal coronario, mejora la

predicción del riesgo coronario a 10 años en sujetos asintomáticos con riesgo intermedio¹⁵⁹.

9.3. Índice tobillo / brazo.

Es una prueba incruenta, sencilla, de bajo coste, con fácil reproductibilidad y muy útil para la detección de la enfermedad arterial periférica asintomática¹⁶⁰. Para la determinación del Índice tobillo / brazo (ITB) se utiliza un ecógrafo doppler portátil y un esfigmomanómetro de mercurio calibrado. Se determina la presión arterial sistólica en las arterias tibial posterior y pedia de ambos miembros inferiores y en las arterias braquiales de ambos miembros superiores. Un ITB < 0,9 posee una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% para identificar una obstrucción > 50% en el territorio vascular de los miembros inferiores¹⁶¹. Un ITB < 0,9 es diagnóstico de enfermedad arterial periférica, a pesar de que más del 80% de los sujetos carezcan de manifestaciones clínicas¹⁶².

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta simultáneamente a distintos territorios vasculares. Sin embargo, en los estudios realizados, se observa que los sujetos con ITB disminuido muestran una elevada prevalencia de enfermedad coronaria y, en menor medida, de enfermedad cerebrovascular¹⁶³.

Numerosos estudios prospectivos han relacionado un ITB disminuido (< 0,9) con mayor mortalidad total, a expensas de mortalidad cardiovascular fundamentalmente^{164;165}, y mayor incidencia de ictus cerebral^{166;167}. Asimismo, el ITB predice la incidencia de complicaciones vasculares en pacientes asintomáticos con diabetes mellitus¹⁶⁸.

Por otro lado, se observa un dato difícil de explicar, los sujetos con ITB > 1,4 o incomprendible, tienen el mismo RCV global calculado que los individuos con ITB disminuido. De ahí que el término 'ITB patológico' incluya sujetos con ITB < 0,9 y > 1,4^{169;170}. La prevalencia de un ITB patológico en poblaciones de edad avanzada es significativa y se ha demostrado su relación con la incidencia de complicaciones vasculares y de muerte.

A pesar de que el NCEP-ATP III afirma, en base a los estudios antes detallados, que un ITB disminuido es diagnóstico de enfermedad arterial periférica y que incrementa el riesgo de padecer un evento coronario, actualmente ninguna de las guías para el cálculo del RCV recomiendan la medición de ITB, como herramienta para calcularlo. La medida del

ITB podría ser útil en situaciones seleccionadas en las cuales modificaría la actitud terapéutica o el manejo:

- Sujetos mayores de 60 años con riesgo vascular intermedio, para mejorar su estimación, puesto que uno de cada diez individuos, según NCEP-ATP III¹⁷¹ y uno de cada once, según SCORE¹⁵⁴, posee un ITB patológico. En pacientes diabéticos, uno de cada cinco tienen ITB patológico.
- Sujetos con riesgo mayor al 20% con la ecuación de Framingham y en pacientes diabéticos sin enfermedad vascular diagnosticada, ya que en ambos casos uno de cada siete individuos muestran un ITB patológico. En estos casos, un ITB patológico no cambiaría la actitud terapéutica pero sí podría indicar la necesidad de estudiar una posible aterosclerosis coronaria o cerebrovascular asintomática.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La enfermedad ósea de Paget es una patología que ve incrementada su prevalencia a medida que avanza la edad de los pacientes, siendo máxima en las últimas décadas de la vida. Existe una corriente de opinión que propugna que esta enfermedad podría tener un factor protector que aumentaría la supervivencia, sin embargo, hasta el momento, esto no ha podido ser confirmado. Los estudios de mortalidad realizados aportan información contradictoria, sin embargo en algunos de ellos se ha puesto de manifiesto la amplia superación de la esperanza de vida detectada en los pacientes con enfermedad ósea de Paget.

En relación a la mortalidad, se debe tener en cuenta que la principal causa de muerte en Europa la constituyen las enfermedades cardiovasculares. Existe controversia con respecto a la prevalencia de las enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares en los pacientes con enfermedad ósea de Paget.

Ante estas premisas que no aclaran si ciertamente los pacientes con enfermedad ósea de Paget tienen más o menos enfermedades cardiovasculares, el debate abierto acerca de la esperanza de vida y teniendo en cuenta la observación clínica de los enfermos que componen la serie salmantina de Enfermedad de Paget, con alta supervivencia y posiblemente baja morbilidad, se planteó la siguiente hipótesis de trabajo a desarrollar en esta tesis:

“Los pacientes con enfermedad ósea de Paget de la serie de Salamanca podrían tener menor riesgo cardiovascular y menos enfermedades cardiovasculares que el resto de la población”.

OBJETIVOS

1. Cuantificación del Riesgo Cardiovascular Total en los pacientes con enfermedad ósea de Paget.
 - a. Estratificación cuantitativa.
 - b. Estratificación cualitativa.
2. Cuantificación de los factores de riesgo: clásicos, emergentes, modificables y no modificables.
3. Cuantificación de las enfermedades cardiovasculares desarrolladas por los pacientes con enfermedad ósea de Paget a lo largo de los años de seguimiento.
4. Establecer comparación del riesgo cardiovascular estimado mediante las diferentes escalas con la población castellano-leonesa sin enfermedad ósea de Paget.
5. Comparar las prevalencias calculadas de los factores de riesgo cardiovascular entre la población de pacientes con enfermedad ósea de Paget y la población castellano-leonesa.
6. Comprobar la relación entre los diferentes polimorfismos de los genes: IL-6, gen de MTHFR, gen de PPAR-Gamma y gen de la endotelina con el riesgo cardiovascular de los pacientes de la serie de enfermedad ósea de Paget y con la población en general.
7. Establecer la relación entre los niveles séricos de lipoproteína a y Hs-PCR con el riesgo cardiovascular de los pacientes de la serie de enfermedad ósea de Paget.

OBJETIVOS

PACIENTES Y MÉTODO

1. PACIENTES.

Se realizó entrevista clínica y recogida de datos referentes al riesgo cardiovascular a 120 individuos, no seleccionados^d, según orden de llegada a las consultas rutinarias, pertenecientes a la serie de (EOP) de Salamanca que consta de 297 pacientes. Los pacientes provenían de las consultas externas de los Servicios de Enfermedades Sistémicas- Autoinmunes y Reumatología y de Medicina Interna, del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Siete pacientes fueron retirados del estudio por estar ya incluido en el mismo algún familiar en primer grado, por lo que finalmente la muestra fue de 113 pacientes.

Se tomaron muestras de sangre periférica para la realización de estudios genéticos en 106 casos y para la realización de estudios serológicos en 90 pacientes.

2. CONTROLES.

2.1. Población control para el estudio clínico.

Los controles se obtuvieron del estudio sobre riesgo vascular, titulado “Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Castilla y León”, publicado en 2005 por la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León¹⁷². Se trata de un estudio transversal, observacional y descriptivo, llevado a cabo en una muestra de 4.012 individuos de la población de nuestra comunidad autónoma, con un diseño bietápico, estratificado por área sanitaria y tipo de zona (rural – urbana). Las unidades primarias de muestreo fueron los médicos de atención primaria y las secundarias las personas adscritas a cada cupo de usuarios⁵⁵.

Se seleccionaron 226 personas, sin EOP, con igual distribución por sexo, edad y procedencia (rural-urbana) que la población con EOP objeto de estudio en esta tesis.

^d Limitados por tiempo -un año de recogida de datos-.

2.2. Población control para estudio genético.

Se obtuvieron 151 muestras de ADN de personas sin enfermedad EOP diagnosticada, la mayoría con el diagnóstico de dolor neuropático, representativas de la población general en cuanto a factores de riesgo cardiovascular y procedentes del Laboratorio de Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca.

3. DEFINICIONES.

3.1. Pacientes con enfermedad ósea de Paget.

Pacientes diagnosticados de EOP por criterios gammagráficos o elevación de FA ósea.

3.2. Actividad de la enfermedad ósea de Paget.

Se consideró EOP activa en los casos en que los niveles séricos de FA se encontraban por encima del límite superior de la normalidad, según el umbral establecido en cada momento por el laboratorio correspondiente, determinándose el número de veces en que el parámetro superaba ese límite.

3.3. Pacientes con enfermedad cardiovascular.

Incluye los pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía isquémica periférica o insuficiencia cardíaca.

3.4. Enfermedad coronaria.

Incluye infarto de miocardio en fase aguda y crónica y angina de pecho.

3.5. Enfermedad cerebrovascular.

Incluye accidente isquémico transitorio y el ictus cerebral independientemente de si la etiología es isquémica o hemorrágica.

3.6. Sujetos de alto riesgo cardiovascular.

Son aquellos que tiene un riesgo alto de desarrollar un evento cardiovascular mortal en un plazo de 10 años. Según la guía europea sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular, son⁸²:

- Pacientes con ECV aterosclerótica establecida (enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular).
- Individuos asintomáticos que presentan:
 - Varios factores de riesgo que dan lugar a un riesgo cardiovascular global \geq al 20% con el método de Framingham, \geq al 5% con SCORE o según REGICOR \geq al 20%, \geq al 15% o al \geq al 10% -según los diferentes autores-¹⁷³
 - Valores muy elevados de un sólo factor de riesgo: colesterol total \geq 8 mmol/l (320 mg/dl), colesterol LDL \geq 6 mmol/l (240 mg/dl) y presión arterial \geq 180/110 mmHg.
 - Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, con microalbuminuria.

4. VARIABLES RECOGIDAS.

4.1. Hábito de fumar.

- Fumadores: Aquellos pacientes que han fumado al menos 1 cigarrillo en los 6 meses anteriores a la entrevista.
- No fumadores: los pacientes que no habían fumado en los 10 últimos años.
- Ex fumadores: los que habían consumido tabaco en el periodo comprendido entre 6 meses y los 10 años anteriores.

4.2. Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

Existencia de familiares en primer grado con enfermedad coronaria, o muerte súbita en varones menores de 55 años y en mujeres menores de 65 años.

4.3. Ejercicio realizado.

Cuantificado en horas semanales, considerando, sin distinción, caminar o correr.

4.4. Hipertensión arterial.

Estratificada por grados de acuerdo con el Séptimo Informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, y la Guía 2007 de la Sociedad Española de Hipertensión¹⁷⁴:

- Hipertensión arterial de grado 1: Tensión arterial sistólica (TS): 140-159 (mmHg) y/o Tensión arterial diastólica (TD): 90-99 (mmHg)
- Hipertensión arterial de grado 2: TS: 160-179 (mmHg) y/o TD: 100-109 (mmHg)
- Hipertensión arterial de grado 3: TS \geq 180 (mmHg) y/o \geq TD 110 (mmHg)

4.5. Diabetes mellitus.

Siguiendo las directrices actuales¹⁷⁵, adoptamos en nuestro estudio como criterios diagnósticos de diabetes mellitus:

- Glucemia al azar \geq 200 mg/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada).
- Glucemia en ayunas (al menos durante 8 horas) \geq 126 mg/dl.
- Glucemia \geq 200 mg/dl a las 2 horas tras la sobrecarga oral con 75 grs de glucosa.

4.6. Dislipemia.

Según la Guía Europea para la Prevención Cardiovascular 2008 en su adaptación española se considera dislipemia¹⁰⁵:

Cifras de colesterol total ≥ 200 mg/dl o cifras de c-LDL ≥ 130 mg/dl o c-HDL, en varones ≤ 40 mg/dl y en mujeres ≤ 46 mg/dl o triglicéridos ≥ 150 mg/dl.

4.7. Síndrome metabólico.

Según las definiciones de la NCEP-ATP III y IDF detalladas en la introducción. (*Figuras 17 y 18 -Anexo II-*)

5. VARIABLES CALCULADAS.

5.1. Extensión de la enfermedad ósea de Paget.

El grado de extensión de la EOP se calcula de acuerdo a la distribución del índice Anatómico de Renier¹⁷⁶. (Figura 20 -Anexo II-)

5.2. Índice de masa corporal.

Peso en kilogramos (kg) dividido por la talla en metros, al cuadrado (m²).

5.3. Insuficiencia renal.

Se procede a la estimación del filtrado glomerular según la ecuación elaborada a partir del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)¹³⁰

Se considera insuficiencia renal a partir de filtrado glomerular < 60 ml/min¹⁷⁷.

5.4. Escala SCORE.

Utilizamos la tabla SCORE para países de bajo riesgo, según el nivel de colesterol total. De acuerdo con las recomendaciones de la Guía Europea para la Prevención Cardiovascular 2008⁸². (Figura 8 -Anexo I-)

5.5. Ecuación de Framingham.

Tablas para el modelo general de los acontecimientos coronarios de Framingham utilizando la ecuación publicada por Grundy⁸⁸. (Figura 21 -Anexo I-)

5.6. Escala REGICOR.

Utilizamos las tablas de cálculo de RCV basadas en datos de la prevalencia poblacional de los factores de riesgo observados en el estudio REGICOR¹⁷⁸. (Figuras 10, 11, 12 y 13 -Anexo I-)

5.7. Riesgo cardiovascular añadido.

Se empleó la tabla de estratificación del RCV elaborada por la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología⁸⁷. (Figura 15 -Anexo I-)

6. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se diseñó un estudio observacional, transversal, de casos y controles, en el que se incluyeron de forma sucesiva los pacientes con EOP captados desde las consultas, a lo largo de 1 año. El muestreo se estableció de forma aleatoria, siguiendo los listados de las consultas sucesivas programadas, sin ningún criterio de exclusión, a excepción de la negativa del paciente a participar. En total se incluyeron 113 pacientes con EOP.

Se seleccionó la población control, para el estudio clínico, en base a la misma distribución, en cuanto a la procedencia rural o urbana, sexo y edad que la población problema. Se incluyeron el doble de individuos 226, como se indica en la siguiente tabla. (*Tabla 3*). Se seleccionó una población control, anónima, para el estudio genético, de 151 individuos.

Se diseñó una primera fase de entrevista y recogida de datos clínicos, junto con las muestras biológicas. Posteriormente se proyectó una segunda fase de trabajo de laboratorio (realización de los análisis serológicos y genéticos). Finalmente se procesaron los resultados de ambas fases.

6.1. Aspectos éticos.

La entrevista clínica, así como la recogida de las muestras biológicas, se llevó a cabo previo consentimiento informado, según Ley 41/2002, 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente, derechos y deberes en materia de información y documentación clínica; Ley 8/2003, 8 de abril, sobre derechos y deberes de las personas en relación con la salud en Castilla y León; Ley de protección de datos de carácter personal 15/1999, de 13 de diciembre y las regulaciones del comité de ética del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

6.2. Financiación.

El trabajo, fundamentalmente de laboratorio, ha sido financiado por el PROGRAMA DE APOYO A PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DE BIOMEDICINA DE LA JUNTA DE CASTILLA-LEÓN. (Número de Expediente: 185/A/07).

Tabla 3. Distribución por edad y sexo de la población a estudio y la población control.

	Serie de EOP	Control	
SEXO (HOMBRES / MUJERES)			
n	67 / 46	134 / 92	
%	59,3 / 40,7	59,3 / 40,7	p = 1,000
EDAD CATEGORIZADA			
< 40			
n (%)	2 (1,8)	4 (1,8)	
40 – 44			
n (%)	1 (0,9)	2 (0,9)	
45 – 49			
n (%)	0 (0)	1 (0,4)	
50 – 54			
n (%)	3 (2,7)	7 (3,1)	
55 – 59			
n (%)	8 (7,1)	23 (10,2)	
60 – 64			
n (%)	17 (15,0)	35 (10,2)	p = 0,317
65 – 69			
n (%)	25 (22,1)	49 (21,7)	
70 – 74			
n (%)	31 (27,4)	64 (28,3)	
75 – 79			
n (%)	16 (14,2)	24 (10,6)	
80 – 84			
n (%)	6 (14,2)	12 (5,3)	
85 – 89			
n (%)	3 (2,7)	3 (1,3)	
90 – 94			
n (%)	1 (0,9)	2 (0,9)	
N	113	226	

7. MÉTODO.

7.1. Entrevista.

A los 113 pacientes, incluidos en el estudio, se les citó en consulta, mediante citación oficial del Hospital (correo postal), previo contacto telefónico personal para explicar el motivo de la entrevista, independiente de las revisiones rutinarias programadas, la voluntariedad de la misma y la documentación que debían aportar (registro de tensión arterial en las semanas previas, informes clínicos, tratamiento realizado).

Los pacientes eran citados cada 30 minutos, adecuando el día y hora según su disponibilidad para acudir al hospital. La consulta estaba dotada de médico (doctoranda de esta tesis) y enfermera, que colaboró de forma voluntaria. Se disponía además de aparato de electrocardiograma, báscula electrónica, tallador, cinta métrica para medir el contorno abdominal, esfingomanómetro de aire calibrado, ecógrafo doppler portátil e instrumental para realizar las extracciones sanguíneas oportunas.

Tras la información previa telefónica y aclarando las dudas posibles en la propia entrevista, todos los pacientes firmaban un consentimiento informado antes del inicio de la consulta.

7.2. Recogida de datos. (*Ficha de recogida de datos – Anexo III-*)

7.2.1. Datos de filiación.

Se recogían datos básicos de filiación y epidemiológicos: fecha y lugar de nacimiento, sexo, población donde residía o había residido habitualmente, número de historia clínica y año de diagnóstico de la EOP.

7.2.2. Datos clínicos.

Se recogieron las siguientes variables clínica, anteriormente definidas:

- Hábito de fumar.

- Consumo de alcohol.

- Ejercicio físico realizado semanalmente.

- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura.
- En caso de mujeres, fecha de la menopausia y tratamiento realizado.
- Diagnósticos previos de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad coronaria, ictus cerebral, insuficiencia cardiaca, claudicación intermitente o fibrilación auricular.
- Se recogieron datos gammagráficos de extensión ósea de la enfermedad, tras la revisión de la historia clínica.
- Se realizó una consulta activa de los documentos de la historia clínica relativa a los 113 pacientes.
- Se realizó una encuesta telefónica a los 297 pacientes de la serie de EOP de Salamanca, o en su caso, a sus familiares para verificar los fallecimientos y el momento en el que éstos se produjeron.

7.2.3. Técnicas realizadas.

- Determinación de tensión arterial en extremidades superiores en decúbito. Se tomó la PA en ambos brazos, al inicio de la visita, tras al menos 5 minutos de reposo, y al final de ésta, unos 20 minutos después (valorando la del brazo con la presión más elevada). Si ésta era diferente de la primera en más de 5 mmHg o el pulso era arrítmico, se repetía la medición y se consideraba como resultado la media entre las dos últimas.
- Se practicó el registro del índice tobillo / brazo utilizando un ecógrafo doppler portátil y un esfigmomanómetro de aire calibrado. Se midió la tensión arterial sistólica en extremidad superior aplicando el manguito del esfigmomanómetro sobre el brazo y utilizando el eco doppler aplicado sobre arterial humeral. Del mismo modo se midió la tensión en extremidades inferiores, con el manguito sobre el tercio distal de la pierna y la sonda del eco doppler sobre la arteria tibial posterior.
- Medidas antropométricas (peso, talla, perímetro abdominal), mediante báscula electrónica y metro.

- Se realizó electrocardiograma.
- Se practicó extracción sanguínea. Las muestras de sangre periférica fueron obtenidas mediante venopunción y recogidas en dos tubos de 10 cc [uno con gelosa y otro con ácido etilendiamino-tetraacético (EDTA)]

7.2.4. Variables calculadas.

- Cálculo del riesgo cardiovascular total por las diferentes escalas (SCORE, Ecuación de Framingham según Grundy, Ecuación de Framingham adaptada –REGICOR- y cálculo de Riesgo Añadido).
- Cálculo del IMC y del síndrome metabólico aplicando las tablas definidas por la OMS y la IDC.

7.3. Determinaciones en suero.

Los tubos de gelosa, tras reposo en gradilla, en posición vertical durante al menos 20 minutos para favorecer la retracción del coágulo, fueron centrifugados (10 minutos a 3.500 revoluciones por minuto). Posteriormente se extrajo el suero sobrenadante mediante pipeta y conservación en Eppendorf®. Se procedió a la congelación por etapas: primero 2-3 horas a -5° C y posteriormente congelación a -60° C hasta su posterior utilización.

Las determinaciones realizadas se hicieron en el Laboratorio General del Hospital Universitario de Salamanca, previa autorización de Jefe de Servicio y mediante los sistemas instrumentales automatizados habituales.

7.3.1. Proteína C reactiva de alta sensibilidad (Hs-PCR).

Se realizó prueba inmunoturbidimétrica para la determinación cuantitativa in vitro de Hs-PCR en suero. El Test inmunoturbidimétrico potenciado con partículas consta de:

- Muestra y adición de R1 (Tampón TRIS: 16 mmol/l, pH 7,4, conservantes)
- Adición R2 (anticuerpo anti-CRP-latex: Partículas de latex recubiertas con Anticuerpos monoclonales de ratón anti-CRP al 0,1%, tampón de glicina: 50 mmol/l, pH 8; conservantes) e inicio de la reacción: Los anticuerpos anti-CRP unidos a partículas de latex reaccionan con el Antígeno de la muestra para formar un complejo Antígeno-Anticuerpo.

- La aglutinación subsecuente se midió turbidimétricamente. La lectura se llevó a cabo con el Modular DPP de Roche Diagnostics® (módulo D).

El intervalo de medición es 0,1-20,0 mg/l. El rango normal, según este tipo de determinación se considera a (0,0-0,5) mg/dl.

7.3.2. Lipoproteína (a) (Lp(a)).

La determinación cuantitativa de Lp(a) en suero se llevó a cabo mediante nefelometría con partículas de látex de poliestireno sensibilizadas con anticuerpos específicos contra Lp(a) humana. Las muestras conteniendo Lp(a) se aglutinaron al mezclarse con las partículas de poliestireno recubiertas con anticuerpos contra la Lp(a) humana. La intensidad de la luz dispersada en el nefelómetro depende del contenido de Lp(a), de tal forma que por comparación con un estándar de concentración conocida de Lp(a) se pudo determinar el contenido de ésta en las muestras.

- Las muestras de pacientes fueron diluidas automáticamente 1:400 con N diluyente y medidas en un plazo de 2 horas.
- Reactivo N-Látex-Lp(a) (liofilizado de partículas de poliestireno recubiertas con una fracción de gamma- globulina de conejo anti-Lp(a) humana). El liofilizado contenido en un frasco se suspendió en 2,0 ml de agua destilada.
- N de Lp(a) Estándar en suero humano problema.
- N Lp(a) Control en suero humano control.

La determinación se llevó a cabo con Nefelómetro BNII Dade Behring Marbug GmbH® (SIEMENS). El rango de medición es 12-200 mg/dl. La concentración de Lp(a) en sueros de personas sanas está asimétricamente repartida y puede sobrepasar los 100 mg/dl, por encima de los 30 mg/dl se aumenta el riesgo de aterosclerosis. El rango normal, según este tipo de determinación se considera a (1-33,8) mg/dl.

7.3.3. Colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

Se determinaron mediante métodos enzimáticos.

La primera reacción consistió en la hidrólisis de los ésteres de colesterol por acción de esterasas bacterianas, inespecíficas con respecto al ácido graso esterificado. A continuación

se produjo la oxidación del colesterol (el formado en la reacción anterior y el preexistente, o colesterol libre en plasma) por una colesterol oxidasa, produciéndose H_2O_2 , el cual con la participación de peroxidasa da lugar a la formación de un compuesto coloreado. Para la determinación del colesterol libre se suprimió la colesterol esterasa en el medio de ensayo, y el colesterol total se calculó por diferencia entre el total y el libre. Mediante precipitación selectiva con polianiones se determinaron las fracciones lipoproteicas (LDL-c y HDL-c).

7.3.4. Triglicéridos, creatinina sérica, glucemia basal venosa y fosfatasa alcalina.

Se determinaron mediante métodos enzimáticos colorimétricos estandarizados.

7.4. Estudio Genético.

7.4.1. Extracción del ácido desoxirribonucleico (ADN).

7.4.1.1. Obtención de células mononucleadas de la sangre.

Las muestras de sangre periférica fueron obtenidas mediante venopunción y recogidas en tubos de 10 ml con anticoagulante (EDTA).

Se centrifugaron los tubos durante 20 minutos a 400 g y 4 °C, dando lugar a la separación de la muestra en tres fases: Superior –plasma–, Interfase –células nucleadas– e Inferior –eritrocitos–. Seleccionada la interfase, se añadió agua bidestilada estéril (50 ml) para provocar la lisis osmótica de los eritrocitos. Posteriormente, se realizó una nueva centrifugación de 20 minutos a 400 g y 4 °C y el botón celular, que contenía únicamente células nucleadas, fue resuspendido en tampón Fornace (0,25 M sacarosa; 50 mM Tris-HCl; pH 7,5; 25 mM KCl; 5 mM $MgCl_2$). A esta mezcla se le añadió EDTA (concentración final 10 mM), proteinasa K (Boehringer Mannheim, concentración final 50 μ g/ml) y SDS (dodecil sulfato sódico, concentración final 1%) en una concentración estimada de 5×10^6 células/mL, incubándose la mezcla a 55 °C durante 8-16 h.

7.4.1.2. Purificación del ADN con fenol-CIAA (cloroformo/alcohol isoamílico 24:1 v/v).

Tras la incubación previa, se centrifugó 10 minutos a 580 g a temperatura ambiente y se recogió la fase acuosa sobrenadante (ADN en solución). A esta fase acuosa se añadió un

volumen igual de CIAA y se sometió a una segunda centrifugación en idénticas condiciones. Una vez recuperada de nuevo la fase acuosa, el ADN de esta solución se precipitó mediante la adición de 2,5 ml de etanol al 100%, a -20°C. El ADN fue lavado con etanol al 70% y, tras una breve centrifugación a 1600 g, se permitió evaporar el etanol residual y el ADN se disolvió, finalmente, en tampón TE (Tris-HCl 10 mM; pH 7,50; EDTA 1 mM) o en ddH₂O.

7.4.1.3. Grado de contaminación proteica del ADN.

La concentración y el grado de contaminación proteica del DNA obtenido se calcularon midiendo la absorbancia a 260 y 280 nm en un espectrofotómetro (GeneQuant, Pharmacia®). Para determinar la concentración se utilizó la siguiente fórmula:

$$\mu\text{g de DNA/ mL} = \text{DO } 260 \times \text{factor de dilución} \times 50$$

(50 es un factor de corrección, ya que 1 unidad de densidad óptica con una luz incidente de 260 nm es el valor de absorbancia que tienen 50 μg de DNA/ mL).

El cociente DO 260 / DO 280 se utilizó para determinar el grado de contaminación proteica: 260 nm es la longitud de onda a la que se absorbe el DNA y 280 nm a la que se absorben las proteínas. Se consideran aceptables los valores comprendidos entre 1,6 y 2, siendo el óptimo 1,8; valores inferiores a los señalados indican contaminación por proteínas o por solventes orgánicos; en estos casos se procede a realizar una nueva purificación del DNA. Valores superiores parecen indicar un exceso de RNA, que se elimina tratando la solución de DNA con RNAasa y purificando de nuevo según el método antes descrito¹⁷⁹

Las muestras de DNA, con una concentración entre 1000 y 1500 $\mu\text{g/mL}$, se conservaron a -20°C en tubos Eppendorf®.

7.4.2. Amplificación de ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa.

La reacción en cadena de la polimerasa, cuyas iniciales en inglés son PCR (Polymerase Chain Reaction), es una técnica que fue desarrollada por Kary Mullis a mediados de los años 80. Con esta metodología se pueden producir en el laboratorio múltiples copias de un fragmento de ADN específico, incluso en presencia de millones de otras moléculas de ADN. Se basa en la actividad de la enzima ADN polimerasa que es capaz de fabricar una cadena de ADN complementaria a otra ya existente. Sus únicos requerimientos son que

existan nucleótidos - adenina, timina, citosina y guanina - en el medio y unos pequeños segmento de ADN - oligonucleótidos – de secuencia complementaria al ADN, que flanquean la región de ADN que queremos amplificar, para que sirvan como cebadores (el cebador, en inglés primer). La sensibilidad de la técnica de PCR es muy alta si se optimiza la secuencia de los cebadores, así como la temperatura precisa para que estos se unan al ADN en la localización correcta.

Las reacciones de amplificación se realizaron con los productos comerciales PCR Supermix® (Gibco-BRL) y Master Mix® (Promega). Se emplearon entre 1µL y 4µL de la mezcla de los dos oligonucleótidos flanqueantes y 1µL del ADN en estudio (concentración -0,1-0,2 µg/mL-).

Todas las reacciones de amplificación se llevaron a cabo en un termociclador automático. Para asegurar que no existía contaminación y que las reacciones eran específicas para cada muestra de partida, se preparó, como control una reacción conteniendo todos los reactivos antes citados excepto ADN molde. La manipulación post-PCR se realizó en un laboratorio distinto de donde se llevó a cabo la extracción del ADN.

7.4.3. Discriminación alélica mediante digestión con enzimas de restricción.

Las endonucleasas de restricción son enzimas que reconocen secuencias específicas de ADN y escinden la cadena de nucleótidos en dicho punto. Con el uso de estas enzimas la distinción de los alelos de un gen se realiza analizando el tamaño de los fragmentos generados tras la digestión del ADN.

Tras la reacción de amplificación del ADN mediante PCR, se incubaron entre 7 y 17µL del producto, con 10 unidades de la endonucleasa de restricción correspondiente para cada polimorfismo y 2 µL de tampón de digestión (Tris 100 mM pH 7,5; NaCl 50 mM; Mg Cl₂ 10 mM; espermidina 10 mM; β-mercapto-etanol 1 mM), a la temperatura específica para cada enzima, durante un tiempo que varía entre 4 y 7 horas.

Los fragmentos obtenidos tras la digestión del ADN fueron separados mediante electroforesis en geles de agarosa, a diferentes concentraciones -entre 2 y 4%- , según su tamaño. En todos los geles se incluyó un marcador de tamaño. Para monitorizar la migración del ADN en el gel, se incluyeron dos colorantes en el tampón de carga: xileno-

cianol y azul de bromofenol. Tras la electroforesis, el ADN se visualizó tiñendo el gel con bromuro de etidio (0,5 µg/mL)

7.4.4. Discriminación alélica mediante PCR a tiempo real.

Para llevar a cabo esta detección se empleó la técnica FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) que utiliza otro fragmento de ADN –sonda específica- que hibrida en la zona intermedia del ADN que queremos amplificar, entre el cebador directo –forward– y el inverso –reverse-. Esta sonda lleva adherida dos fluorocromos: uno de elevada energía, donador –reporter- en el extremo 5' y otro de baja energía, que absorbe esta fluorescencia –quencher– en el extremo 3'. Si ambos fluorocromos están juntos la energía emitida por el reporter es absorbida por el quencher y no hay emisión de fluorescencia. Sólo cuando la sonda es desplazada de su sitio por acción de la ADN polimerasa, que tiene actividad 5' exonucleasa e hidroliza el extremo libre 5' de la sonda, se produce la liberación del fluorocromo de la acción del quencher y emite fluorescencia al ser iluminada con un láser¹⁸⁰. La cuantificación de la fluorescencia emitida durante cada ciclo de la PCR será proporcional a la cantidad de ADN que se está amplificando.

En la PCR con sondas TaqMan® o a tiempo real, los procesos de amplificación y detección se producen de manera simultánea en el mismo vial cerrado, sin necesidad de ninguna acción posterior. Puesto que la emisión de fluorescencia es proporcional a la cantidad de ADN formado, se puede medir durante la amplificación la cantidad de ADN sintetizado en cada momento¹⁸¹.

Los fluorocromos empleados en nuestro trabajo fueron: FAM (λ_{abs} 495 nm – λ_{em} 535 nm) y VIC (λ_{abs} 538 nm – λ_{em} 554 nm).

Las reacciones de amplificación, según los diferentes polimorfismos –primers y quenchers-, fueron realizadas en el termociclador automático (Step One Plus de Applied Biosystems®), utilizando sondas TaqMan®, siguiendo el siguiente esquema general: Primer ciclo: desnaturalización del ADN de doble cadena, hibridación de los dos cebadores a sus secuencias complementarias, fase de anillamiento y la extensión del cebador ó síntesis del ADN complementario gracias a la acción de la ADN polimerasa, en presencia de exceso de trifosfatos de desoxirribonucleósidos.

Segundo ciclo y siguientes constan de las mismas partes, consiguiendo la amplificación en progresión aritmética (x2).

7.4.5. Polimorfismos estudiados.

La nomenclatura de las mutaciones y polimorfismos se han descrito siguiendo la nomenclatura recomendada por el grupo de trabajo de nomenclatura genética humana¹⁸².

7.4.5.1. Gen de la Interleucina 6: Polimorfismo – 174 G>C (rs1800795).

El gen que codifica la IL-6 se encuentra en el brazo corto del cromosoma 7, localización 7p21 [OMIM *147620]. Se estudió el polimorfismo por cambio de un solo nucleótido, Single Nucleotide Polymorphism (SNP) del gen localizado en la región promotora, en la posición – 174, cuyo cambio es G por C.

Para la realización de PCR a tiempo real empleamos como cebadores los siguientes oligonucleótidos:

5'-TGACGACCTAAGCTGCACTTTTC-3'
5'-GGGCTGATTGGAAACCTTATTAAG-3'

Las sondas marcadas con fluorocromos utilizadas fueron:

VIC: 5'-TCTTGCCGATGCTAAA-3'
FAM: 5'-TCTTGCCATGCTAAA-3'

La reacción de amplificación se llevó a cabo en el termociclador automático (Biosystem Step one®), de acuerdo al siguiente esquema:

Preparación del sustrato:

- 5 µl del compuesto comercial PCR TaqMan®, que proporciona el enzima necesaria para la amplificación (polimerasa Taq).
- 0,04 µl sonda marcada con fluorocromo VIC.
- 0,04 µl sonda marcada con fluorocromo FAM
- 1 µl del oligonucleótido cebador “primer” Forward.
- 1 µl del oligonucleótido cebador “primer” Reverse.
- 2,42 µl de agua destilada.
- 0,5 µl = 5 ng de DNA molde (concentración = 10-20 µg/ml).

Como control se utilizó un tubo Eppendorf® conteniendo PCR TaqMan®, las sondas y oligonucleótidos, sin DNA molde.

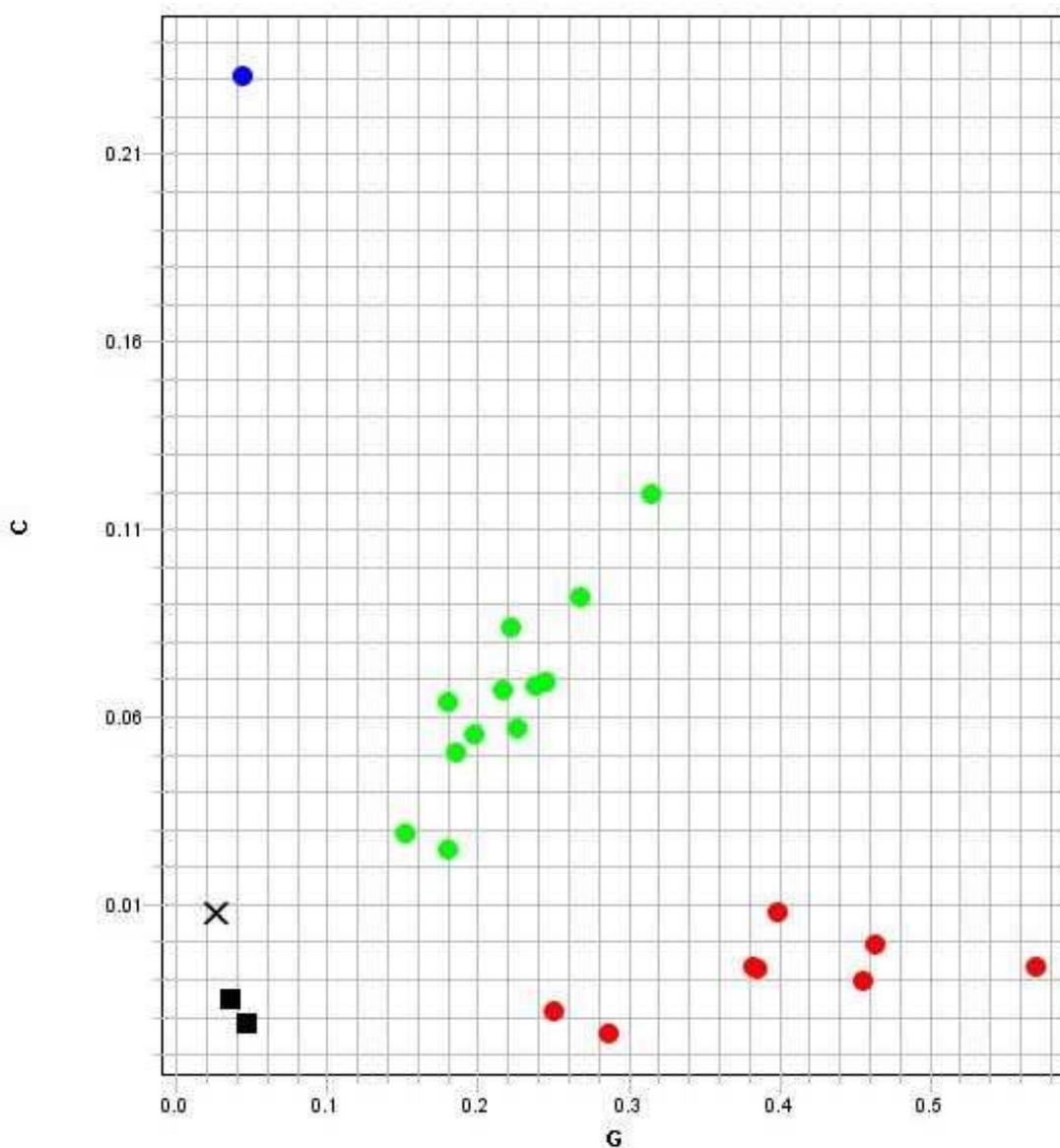
Fases del programa:

Nº de ciclos	Temperatura	Tiempo	Proceso
1	50 °C	3 minutos	Desnaturalización
30	95 °C	30 segundos	Desnaturalización
	60 °C	30 segundos	Anillamiento
	72 °C	1 minuto	Extensión
1	72 °C	10 min.	Extensión

El análisis de la detección de fluorescencia mostró la siguiente representación gráfica.

(Figura 22)

Figura 22. Detección de la fluorescencia para el polimorfismo IL-6 (- 174 G>C [rs1800795]).



● Homocigoto G / G ● Heterocigoto C / G ● Homocigoto C / C
 X Indeterminado ■ Control

**7.4.5.2. Gen de la 5, 10- Metileno Tetrahidrofolato Reductasa (MTHFR):
Polimorfismo 677 C>T (rs801133).**

El gen de la MTHFR está localizado en el brazo corto del cromosoma 1, localización 1p36.3 [OMIM *607093]. Estudiamos el polimorfismo por cambio de un solo nucleótido; "Single Nucleotide Polymorphism" (SNP), situado en la región promotora, en la posición 677 cuyo cambio es C por T. La mutación de C por T destruye un sitio de corte de la enzima Nhf1, de tal manera que el alelo A1 (T) tiene dos fragmentos de 175 y 23 pb mientras que el alelo A2 (C) sólo tiene un fragmento de 198 pb

Se realizó la amplificación de ADN mediante PCR, para lo que empleamos como cebadores los siguientes oligonucleótidos:

5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3'

5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3'

La reacción de amplificación se llevó a cabo en el termociclador automático de acuerdo al siguiente esquema:

Preparación del sustrato:

- 10 µl del compuesto comercial PCR Mastermix®, que proporciona los reactivos necesarios para la amplificación.
- 1,5 µl del oligonucleótido cebador "primer" Forward.
- 1,5 µl del oligonucleótido cebador "primer" Reverse.
- 8 µl de agua destilada.
- 0,5 µl = 5 ng de DNA molde (concentración = 10-20 µg/ml).

Como control se utilizó un tubo Eppendorf® conteniendo PCR Mastermix® y oligonucleótidos, sin DNA molde.

Fases del programa:

Nº de ciclos	Temperatura	Tiempo	Proceso
1	95 °C	5 minutos	Desnaturalización
30	95 °C	30 segundos	Desnaturalización
	56 °C	30 segundos	Anillamiento
	72 °C	30 segundos	Extensión
1	72 °C	10 minutos	Extensión

Tras este proceso se amplificó un fragmento de 198 pb que se visualizó mediante electroforesis en un gel de agarosa al 2 %. (Figura 23)

Figura 23: Electroforesis de la amplificación del gen de la MTHFR.

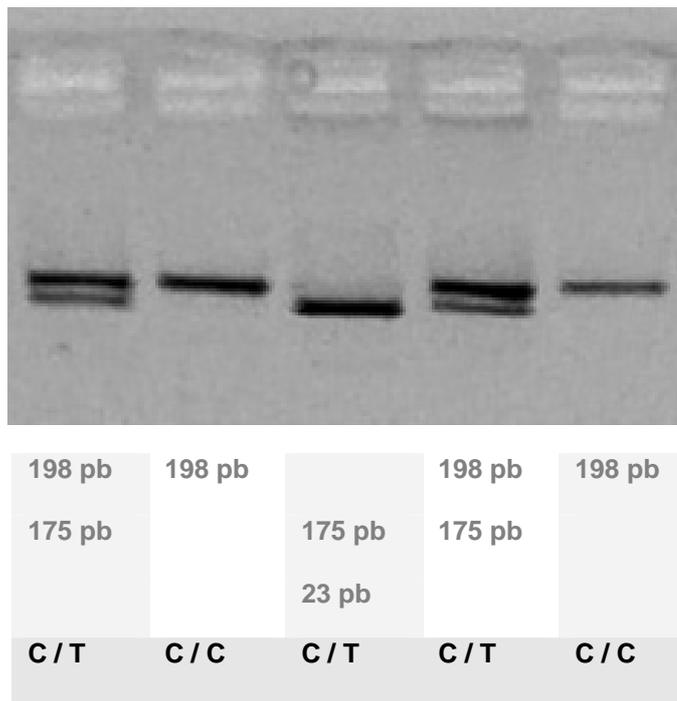
**La digestión:**

Se llevó a cabo incubando a 37 °C durante 3 h:

- 10 µl del sustrato de PCR.
- 1 µl de la enzima de restricción Nhf1.
- 2 µl de buffer (R⁺).
- 10 µl de agua destilada.

El producto resultante se analizó en un gel de agarosa al 4,5 % (mayor concentración de lo habitual para poder discriminar bien los fragmentos que están muy juntos -similar peso- a pesar de que el fragmento de 23 pb no llega a distinguirse) obteniéndose los siguientes genotipos (*Figura 24*)

Figura 24. Fragmentos detectados tras a digestión del Gen de la MTHFR según el polimorfismo 677 C>T [rs801133].



7.4.5.3. El gen del Receptor Gamma Activado por un Proliferador de Peroxisoma (PPAR-GAMMA): Polimorfismo 34 C>G (rs1801282).

El gen que codifica el PPAR-Gamma se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6, localización 3p25 [OMIM * 601487]. Se estudió el polimorfismo por cambio de un solo nucleótido, Single Nucleotide Polymorphism (SNP) del gen localizado en la región codificante, en la posición 34, cuyo cambio es C por G.

Las sondas marcadas con fluorocromos utilizadas fueron:

VIC: 5'-AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGAC**C**CAGAAAGCGATTTCCTTCACATGATAC-3'

FAM: 5'-AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGAC**G**CAGAAAGCGATTTCCTTCACATGATAC-3'

La reacción de amplificación se llevó a cabo en el termociclador automático (Biosystem Step one), de acuerdo al siguiente esquema:

Preparación del sustrato:

- 5 µl del compuesto comercial PCR TaqMan® que proporciona los reactivos necesarios para la amplificación, que incluyen el enzima polimerasa Taq y los oligonucleótidos específicos “primer” Forward y “primer” Reverse.
- 0,04 µl sonda marcada con fluorocromo VIC.
- 0,04 µl sonda marcada con fluorocromo FAM
- 2,42 µl de agua destilada.
- 0,5 µl = 5 ng de DNA molde (concentración = 10-20 µg/ml).

Como control se utilizó un tubo Eppendorf® conteniendo PCR TaqMan® y las sondas, sin DNA molde.

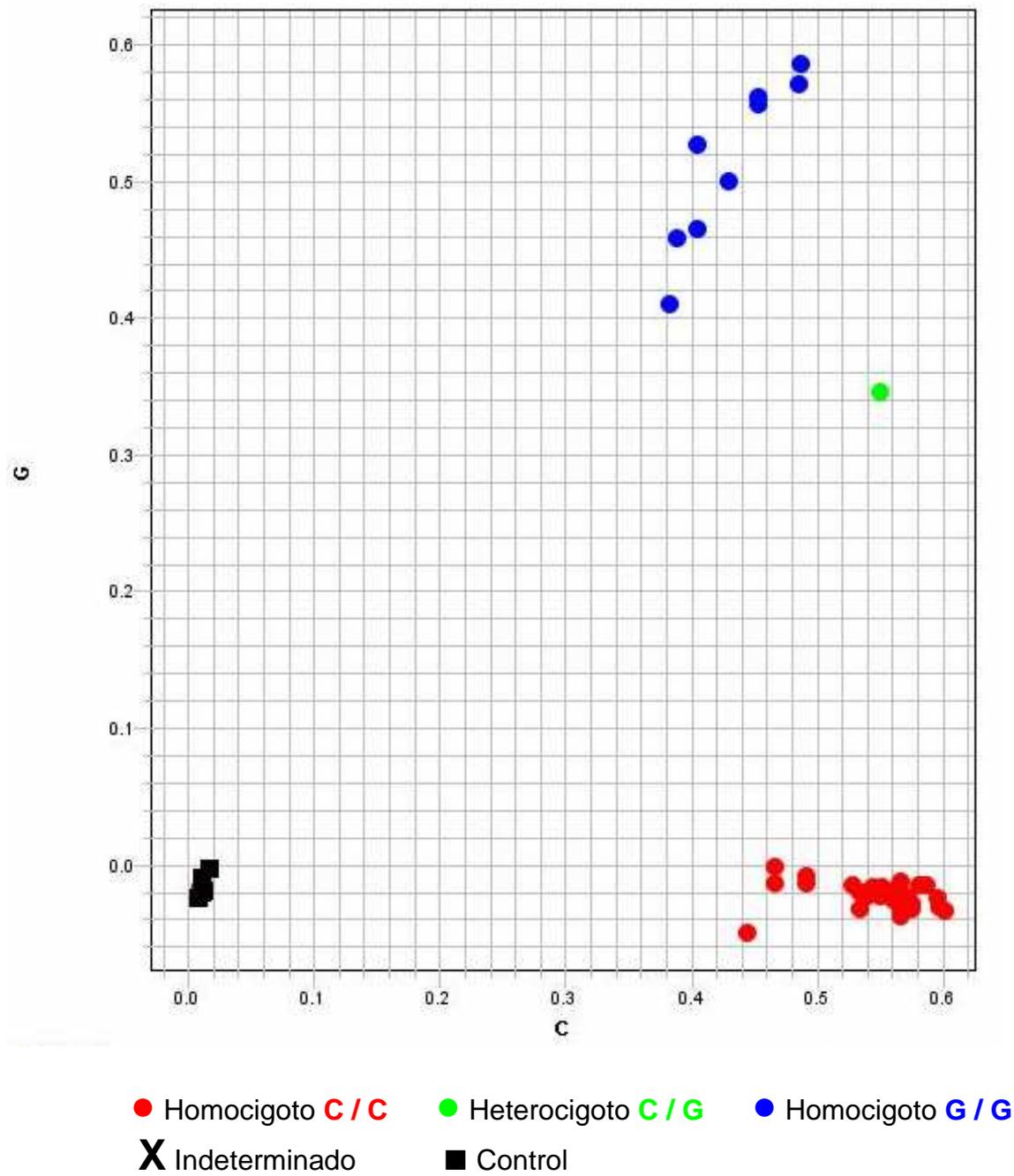
Fases del programa:

Nº de ciclos	Temperatura	Tiempo	Proceso
1	50 °C	3 minutos	Desnaturalización
30	95 °C	30 segundos	Desnaturalización
	60 °C	30 segundos	Anillamiento
	72 °C	1 minuto	Extensión
1	72 °C	10 min.	Extensión

El análisis:

La detección de fluorescencia mostró la siguiente representación gráfica. (Figura 25)

Figura 25. Detección de la fluorescencia para el polimorfismo PPAR-Gamma (34 C>G [rs1801282]).



7.4.5.4. Gen de la Endotelina 1: Polimorfismo 594 G>T (rs5370).

El gen que codifica la endotelina 1 se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6, localización 6p24.1 [OMIM *131240]. Se estudió el polimorfismo por cambio de un solo nucleótido, Single Nucleotide Polymorphism (SNP) del gen localizado en la región promotora, en la posición 594, cuyo cambio es G por T.

Las sondas marcadas con fluorocromos utilizadas fueron:

VIC: 5'-TTCATGATCCAAGCTGAAAGGCAAGCCCTCCAGAGAGCGTTATGTGACCC-3'

FAM: 5'-TTCATGATCCAAGCTGAAAGGCAATCCCTCCAGAGAGCGTTATGTGACCC-3'

La reacción de amplificación se llevó a cabo en el termociclador automático (Biosystem Step one®), de acuerdo al siguiente esquema:

Preparación del sustrato:

- 5 µl del compuesto comercial PCR TaqMan®, que proporciona los reactivos necesarios para la amplificación, que incluyen el enzima polimerasa Taq y los oligonucleótidos específicos “primer” Forward y “primer” Reverse.
- 0,04 µl sonda marcada con fluorocromo VIC.
- 0,04 µl sonda marcada con fluorocromo FAM
- 2,42 µl de agua destilada.
- 0,5 µl = 5 ng de DNA molde (concentración = 10-20 µg/ml).

Como control se utilizó un tubo Eppendorf® conteniendo PCR TaqMan® y sondas, sin DNA molde.

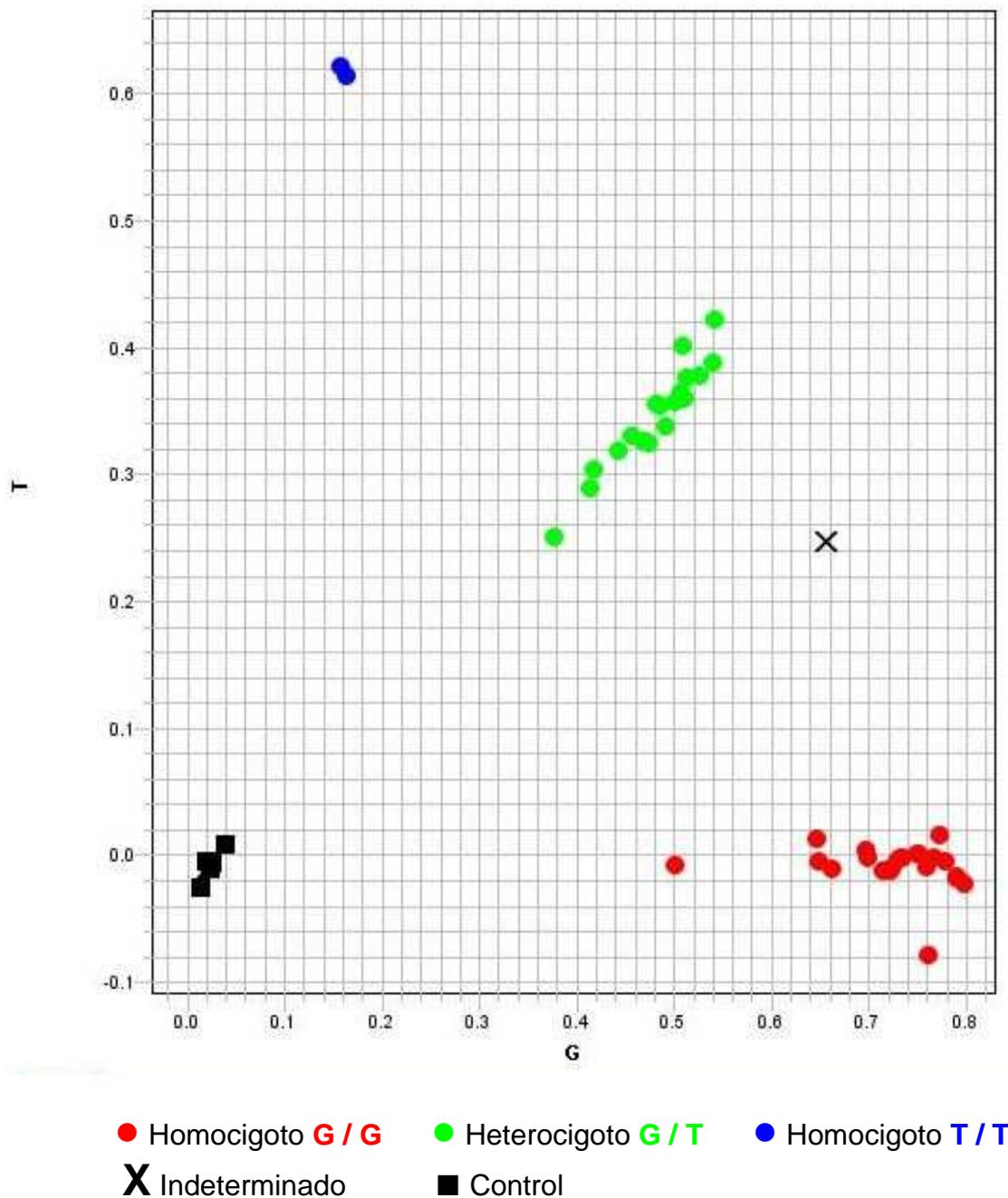
Fases del programa:

Nº de ciclos	Temperatura	Tiempo	Proceso
1	50 °C	3 minutos	Desnaturalización
30	95 °C	30 segundos	Desnaturalización
	60 °C	30 segundos	Anillamiento
	72 °C	1 minuto	Extensión
1	72 °C	10 min.	Extensión

El análisis:

La detección de fluorescencia mostró la siguiente representación gráfica. (Figura 26)

Figura 26. Detección de la fluorescencia para el polimorfismo Endotelina 1 (594 G>T [rs5370]).



8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se diseñó un formulario específico para la recogida de datos en la base de datos informática formato Microsoft Office Access, versión 2003.

El análisis estadístico se practicó mediante el paquete informático SPSS, versión 15.

Para la estadística descriptiva se determinaron: las medias, su intervalo de confianza al 95% y la mediana para las variables continuas, la frecuencia de aparición en número total y porcentaje para las variables categóricas y su intervalo de confianza al 95% en determinados casos.

Para valorar la asociación entre las distintas variables categóricas se establecieron las Odds Ratios y sus intervalos de confianza al 95%.

En la comparación de los datos entre los pacientes de la serie de EOP y la población de Castilla y León, se comprobó la normalidad de las poblaciones mediante el test de Shapiro-Wilk. En caso de distribución normal de la población se utilizó el test χ^2 para la comparación de variables categóricas, el test T de Student para comparar dos variables continuas y el ANOVA para más de dos variables realizándose un contraste "a posteriori" en caso de que el ANOVA fuera estadísticamente significativo. En caso de presentar una distribución anormal se utilizó el test χ^2 , junto con el test exacto de Fisher y la corrección de Yates cuando fue preciso, para la comparación de variables categóricas, el test U de Mann-Whitney para comparar dos variables continuas y el de Kruskal-Wallis para más de dos variables.

En la comparación, entre los distintos polimorfismos, se realizó el test de Hardy-Weinberg, cotejando los valores esperados y los observados, para evaluar la presencia de desequilibrio de ligamiento.

El nivel de significación establecido en todos ellos fue $p < 0,050$.

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET

1.1. Descripción clínica y epidemiológica.

La muestra objeto de este estudio consta de 113 pacientes, todos ellos con enfermedad ósea de Paget (EOP). La serie está formada por 66 hombres (58,4%) y 47 mujeres (41,6%).

El 77,0% (87 pacientes) carecían de signos de actividad de la enfermedad en el momento de realizar este estudio. (Tabla 4)

Tabla 4. Descripción clínica de los pacientes de la serie con EOP.

Edad de diagnóstico (años)	
Media (IC 95%)	61,8 (59,7 – 64,0)
Mediana	62
Enfermedad ósea de Paget familiar	
% (IC 95%)	3,5 (1,1 – 9,3)
n	4
Sexo (hombre / mujer)	
%	58,4 / 41,6
n	66 / 47
Niveles de FA (mg/dl)	
Media (IC 95%)	114,1 (96,7 – 131,6)
Mediana	88,0
Actividad de la enfermedad (elevación de FA)	
% (IC 95%)	23,0 (15,8 – 32,0)
n	26
Evolución de la enfermedad (años)	
Media (IC 95%)	5,2 (4,0 – 6,4)
Mediana	4,8
N (Total de la muestra)	113

Los hombres tenían significativamente más número de huesos afectados por la enfermedad que las mujeres. Sin diferencias entre sexos en el número de complicaciones debidas a la enfermedad. (Tablas 5 y 6)

Tabla 5. Distribución del número de huesos afectados (según gammagrafía ósea e Índice Anatómico de Renier) y sexo.

	Hombre	Mujer	
ÍNDICE ANATÓMICO DE RENIER (extensión de la enfermedad)			
Media (IC 95%)	12,35 (10,2 – 15,7)	12,14 (11,4 – 16,3)	p = 0,926
TOTAL	12,2 (10,0 – 15,5)		
NÚMERO DE HUESOS AFECTADOS (Gammagrafía ósea)			
Media (IC 95%)	2,8 (2,3 – 3,1)	1,9 (1,8 – 2,3)	p = 0,014
TOTAL	2,5 (2,0 – 2,8)		

Tabla 6. Distribución del número de complicaciones en función del sexo.

COMPLICACIONES	Hombre	Mujer	
% (IC 95%)	27,0 (17,3 -39,8)	13,0 (5,3 – 26,4)	p = 0,075
<i>n</i>	18	6	
TOTAL	21,2 (14,3 – 30,1)		
	24		

1.2. Descripción de los factores de riesgo cardiovascular.

1.2.1. Factores de riesgo no modificables.

1.2.1.1. Edad y Sexo

La edad media de los pacientes en el momento de la realización del estudio fue de 70,0 años, Índice de Confianza (IC) al 95% (68,2 – 71,9), mediana 71,0 años. (Tabla 7)

Tabla 7. Factores de riesgo no modificables: distribución por edad y sexo de la muestra en estudio.

Grupos de edad (años)	Hombres	Mujeres	Total
< 40	1	1	2
40 - 44	1	0	1
45 - 49	0	0	0
50 - 54	2	1	3
55 - 59	5	3	8
60 - 64	9	8	17
65 - 69	14	11	25
70 - 74	19	12	31
75 - 79	9	7	16
80 - 84	4	2	6
85 - 89	2	1	3
90 - 94	1	0	1
N	66	47	113

1.2.1.2. Antecedentes familiares y menopausia.

En relación con los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, 4 pacientes (3,5%) tenían historia familiar compatible.

De las mujeres incluidas en el estudio, 41 (87,2%) habían superado la edad de la menopausia, que tuvo lugar a los 47,1 años de media, IC al 95% (44,6 – 49,6), mediana 48 años. Dos de ellas (4,2%) recibieron, en algún momento, terapia hormonal sustitutiva.

1.2.1.3. Genéticos.

El análisis del polimorfismo -174 G>C del gen de la IL-6 mostró los siguientes genotipos y alelos. (Tabla 8)

Tabla 8. Polimorfismo -174 G>C del gen de la IL-6.

	Genotipos			Alelos	
	GG	CC	GC	G	C
Pacientes con EOP N (100)	42 (42,0%)	11 (11,0%)	47 (47,0%)	131 (65,5%)	69 (34,5%)

El análisis del polimorfismo 677 C>T del gen de la MTHFR mostró los siguientes genotipos y alelos. (Tabla 9)

Tabla 9. Polimorfismo 677 C>T del gen de la MTHFR.

	Genotipos			Alelos	
	CC	TT	CT	C	T
Pacientes con EOP N (101)	44 (44%)	15 (15%)	42 (42%)	130 (64%)	72 (36%)

El análisis del polimorfismo polimorfismo 34 C>G del gen del PPAR-Gamma mostró los siguientes genotipos y alelos. (Tabla 10)

Tabla 10. Polimorfismo 34 C>G del gen del PPAR-Gamma.

	Genotipos			Alelos	
	CC	GG	GC	C	G
Pacientes con EOP N (99)	67 (67,7%)	2 (2,0%)	30 (30,3%)	164 (82,8%)	34 (17,2%)

El análisis del polimorfismo 594 G>T del gen de la Endotelina 1 mostró los siguientes genotipos y alelos. (Tabla 11)

Tabla 11. Polimorfismo 594 G>T del gen de la Endotelina.

	Genotipos			Alelos	
	GG	TT	GT	G	T
Pacientes con EOP <i>N (94)</i>	49 (52,1%)	7 (7,4%)	38 (40,4%)	136 (72,3%)	52 (27,7%)

1.2.2. Factores de riesgo modificables.

Cuarenta y tres pacientes (38,1%) referían un diagnóstico previo de hipertensión arterial, mientras que ocho (7,1%) estaban diagnosticados de diabetes mellitus, y veintinueve (25,7%) de hipercolesterolemia. (Tabla 12)

Tabla 12. Diagnósticos previos de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes mellitus.

Hipertensión arterial	
% (IC 95%)	38,2 (29,2 – 47,7)
<i>n</i>	43
Hipercolesterolemia	
% (IC 95%)	25,7 (18,1 – 34,8)
<i>n</i>	29
Diabetes mellitus	
% (IC 95%)	7,1 (3,3 – 13,9)
<i>n</i>	8
N (Total de la muestra)	113

1.2.2.1. Hipertensión arterial.

Los pacientes se clasificaron en tres grupos, en función de las cifras de TA registradas (categorías de la definición de hipertensión arterial). No se detectaron diferencias entre sexos, aunque el porcentaje de hombres con hipertensión grado 2 fue mayor que el de mujeres. No se encontró ningún paciente con hipertensión grado 3. Un 38,2% de los

pacientes de la muestra estaban diagnosticados de hipertensión arterial, aunque sólo un 23,0% mostraba cifras de TA en rango de hipertensión en el momento del estudio.

(Tabla 13)

Tabla 13. Distribución de los pacientes hipertensos según grados y sexo.

HTA	HOMBRES	MUJERES	
HTA grado 1 % (IC 95%) n	16,4 (8,8 – 27,9) 11	17,4 (8,3 – 31,9) 8	p = 0,26
HTA grado 2 % (IC 95%) n	9,0 (3,6 - 9,1) 6	2,2 (0,1 – 12,9) 1	
HTA grado 3 % (IC 95%) n	-	-	
TOTAL	25,7 (16,1 - 38,2) 17	19,0 (9,6 – 36,7) 9	23,0 (15,8 – 32,0) 26

HTA grado 1 (Hipertensión arterial de grado 1): TAS (140-159) y/o TAD (90-99).

HTA grado 2 (Hipertensión arterial de grado 2): TAS (160-179) y/o TAD (100-109).

HTA grado 3 (Hipertensión arterial de grado 3): TAS ≥ 180 y/o TAD ≥ 110.

Se observó correlación significativa entre la TAS y la edad (Pearson; r= 0,19; p = 0,004), con tendencia a elevar las cifras de TAS a medida que avanzaba la edad.

El 22,1% (25 pacientes) presentaban cifras de TAS superiores o iguales a 140 mm Hg, porcentaje que se incrementó con la edad, sobre todo a partir de los 85 años. El 6,2% (7 pacientes) mostró cifras de TAD superiores o iguales a 90 mm Hg.

La distribución de las TAS medias y TAD medias, según los grupos de edad se muestra en la siguiente tabla. (Tabla 14)

Tabla 14. Distribución de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica por grupos de edad.

EDAD	TAS (mm Hg)	TAD (mm Hg)	N
< 40			
Media (IC 95%)	110,0 (-17,0 – 237)	65,0 (1,47 – 128,5)	2
Mediana	110,0	65,0	
40 – 44			
Media (IC 95%)	110,0*	60,0*	1
Mediana	*	*	
45 – 49			
Media (IC 95%)	*	*	0
Mediana	*	*	
50 – 54			
Media (IC 95%)	126,6 (64,1 – 189,1)	66,7(37,9 – 95,3)	3
Mediana	130,0	60,0	
55 – 59			
Media (IC 95%)	125,6 (110,5 – 140,7)	70,0 (59,0 – 80,9)	8
Mediana	120,0	70,0	
60 – 64			
Media (IC 95%)	124,1 (116,4 – 131,7)	71,1 (65,4 – 76,8)	17
Mediana	120,0	70,0	
65 – 69			
Media (IC 95%)	129,0 (123,2 – 134,8)	74,0 (69,5 – 78,5)	25
Mediana	130,0	70,0	
70 – 74			
Media (IC 95%)	126,3 (122,4 – 130,2)	73,3 (70,4 – 76,3)	31
Mediana	130,0	70,0	
75 – 79			
Media (IC 95%)	129,4 (121,9 – 136,7)	74,3 (70,3 – 78,3)	16
Mediana	130,0	77,5	
80 – 84			
Media (IC 95%)	125,8 (110,8 – 140,8)	70,8 (62,4 – 79,2)	6
Mediana	125,0	70,0	
85 – 89			
Media (IC 95%)	133,3 (75,9 – 190,7)	71,6 (52,6 – 90,6)	3
Mediana	120,0	70,0	
90 – 94			
Media (IC 95%)	120,0*	75,0*	1
Mediana	*	*	
TOTAL			
Media (IC 95%)	126,7 (124,1 - 129,3)	72,5 (70,7 – 74,3)	113
Mediana	120,0	70,0	

* Estadísticos no calculados por contener un solo paciente o ninguno.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TAD: Tensión arterial diastólica.

1.2.2.2. Diabetes mellitus.

La glucemia basal media determinada fue de 98,28 mg/dl, IC al 95% (96,3 – 100,2). Se detectaron 8 pacientes diabéticos (5 hombres y 3 mujeres).

1.2.2.3. Lipoproteínas.

Sólo 28 pacientes (25%) estaban previamente diagnosticados de hipercolesterolemia; sin embargo se hallaron cifras de colesterol total iguales o superiores a de 200 mg/dl, en el momento del estudio, en 52 pacientes (46%). (Tablas 15 y 16)

Tabla 15. Distribución del perfil lipídico en la muestra de pacientes con EOP.

	COLESTEROL (mg/dl)	LDLcolesterol (mg/dl)	HDLcolesterol (mg/dl)	TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)
<i>Media</i>	198,7	112,2	61,19	115,8
<i>(IC 95%)</i>	(192,4 – 205,0)	(106,7 – 117,7)	(58,6 – 63,7)	(105,9 – 128,7)
<i>mediana</i>	198,0	110,0	62,0	110

Tabla 16. Distribución del perfil lipídico según los puntos de corte recomendados por la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en su adaptación española¹⁰⁵.

	COLESTEROL (≥ 200 mg/dl)	LDLcolesterol (≥ 130 mg/dl)	HDLcolesterol (≤ 46/40 mg/dl)	TRIGLICÉRIDOS (≥ 150 mg/dl)
<i>%</i>	46,0	22,1	8,0	19,5
<i>(IC 95%)</i>	(36,6 – 55,6)	(15,0 – 31,1)	(3,9 – 14,9)	(12,8 – 28,2)
<i>n</i>	52	25	9	22

HDL colesterol: las recomendaciones saludables son ≥ 46 mg/dl para los hombres y ≥ 40 mg/dl para las mujeres.

1.2.2.4. Síndrome metabólico.

Cuatro pacientes (3,5%) cumplían criterios de síndrome metabólico (tanto por la definición de NCEP-ATP III, como por la definición de la IDF).

El perímetro abdominal mostró una distribución similar en ambos sexos. (Tabla 17)

Tabla 17. Perímetro abdominal, distribución por sexos.

PERÍMETRO ABDOMINAL (cm)	Hombre	Mujer	
Media (IC 95%)	99,7 (96,2 – 103,2)	98,4 (94,7 – 102,1)	p = 0,613
mediana	101,0	96,5	
TOTAL	99,19 (96,6 – 101,7)		
	100,0		

1.2.2.5. Sobrepeso y obesidad.

Los hombres pesaban y medían más que las mujeres. (Tabla 18)

Tabla 18. Las medidas antropométricas en su distribución entre hombres y mujeres.

PESO (Kg)	Hombre	Mujer	
Media (IC 95%)	76,3 (73,8 – 78,8)	68,5 (65,4 – 71,6)	p = 0,000
mediana	76,0	67,0	
TOTAL	73,1 (71,1 – 75, 2)		
	74		

TALLA (cm)	Hombre	Mujer	
Media (IC 95%)	165,6(163,9-167,3)	155,6(153,7– 57,6)	p = 0,000
mediana	165,0	155,0	
TOTAL	161,6 (160,0 – 163,1)		
	160,0		

IMC (kg/m ²)	Hombre	Mujer	
Media (IC 95%)	27,8 (26,9 – 28,7)	28,3 (27,0 – 29,6)	p = 0,545
mediana	27,6	27,3	
TOTAL	28,0 (27,3 – 28,7)		
	27,6		

Ochenta y siete (76,9%) pacientes eran obesos o tenían sobrepeso, con igual distribución por sexo. (Tabla 19)

Tabla 19. Distribución del IMC categorizado.

	SALUDABLE	SOBREPESO	OBESIDAD
% (IC 95 %)	23,0 (15,8 – 32,0)	44,2 (35,0 – 53,8)	32,7 (24,3 – 42,2)
n	26	50	37

Saludable: IMC (18,5 – 24,9) (kg/m²)
 Sobrepeso: IMC (25,0 – 29,9) (kg/m²)
 Obesidad: IMC > 30,0 (kg/m²)

1.2.2.6. Hábito de fumar y consumo de alcohol.

En el momento de realizar el estudio 3 pacientes eran fumadores. Entre los fumadores y ex fumadores se recogieron datos con respecto a la cantidad de cigarrillos que consumían, obteniéndose una media de 0,8 paquetes al día, IC al 95% (0,6 – 1,0); mediana 1 paquete. (Tabla 20)

Tabla 20. Distribución del hábito de fumar.

	NO FUMADOR	Ex FUMADOR	FUMADOR ACTUAL
% (IC 95 %)	80,5 (71,7 – 87,1)	16,8 (10,6 – 25,2)	2,7 (0,6 – 8,1)
n	91	19	3

No fumador: pacientes que nunca fumaron o que no han fumado en los últimos 10 años
 Ex fumador: los que habían consumido tabaco en el periodo comprendido entre 6 meses y los 10 años anteriores
 Fumador actual: pacientes que han fumado al menos 1 cigarrillo en los 6 meses anteriores a la entrevista

El 90,4 % (102) de los individuos no consumía alcohol de forma habitual. (Tabla 21)

Tabla 21. Distribución del consumo de alcohol.

	NO BEBEDOR	BEBEDOR ACTUAL*
% (IC 95 %)	90,2 (82,8 – 94,8)	9,7 (5,2 – 17,1)
<i>n</i>	102	11

No bebedor: pacientes que no consumían nada de alcohol o lo hacían de forma esporádica, no a diario.

Bebedor actual: pacientes que consumían alcohol a diario

** ninguno de los pacientes consumía más de 50 g de etanol al día*

1.2.2.7. La actividad física.

La actividad física que realizaban los pacientes, en la mayoría de los casos, era caminar (100 pacientes, 88,5%), sólo 1 (0,9%) corría, y 3 (2,7%) acudían al gimnasio de forma regular. Las horas invertidas a la semana en la realización de ejercicio físico alcanzaron una media de 10,9 horas semanales, IC al 95% (9,6 – 12,1), mediana de 8 horas.

1.2.3. Factores de riesgo emergentes.

1.2.3.1. Proteína C reactiva de alta sensibilidad (Hs-PCR).

Se determinó la Hs-PCR en 88 pacientes, obteniendo resultados patológicos (>0,5 mg/dl) en 19 de ellos (21,5%). La media fue de 0,6 mg/dl, IC al 95% (0,2 – 1,4); mediana 0,4.

No se observó relación entre niveles elevados de Hs-PCR y el diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial o dislipemia.

No se observó relación entre los pacientes con valores patológicos de Hs-PCR y RCV total elevado, calculado mediante las diferentes escalas y ecuaciones (SCORE, ecuación de Framingham y REGICOR).

1.2.3.2. Lipoproteína a.

Se determinó la lipoproteína a en 87 pacientes. La media de su valor fue 14,5 mg/dl, IC al 95% (-22,6 – 51,7); mediana 7,2 mg/dl. Se obtuvieron resultados patológicos (> 33,8 mg/dl) en 6 pacientes (6,9%).

No se observó relación entre niveles elevados de lipoproteína a y el diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial o dislipemia.

No se observó relación entre los pacientes con valores patológicos de lipoproteína a y RCV total elevado, calculado mediante las diferentes escalas y ecuaciones (SCORE, ecuación de Framingham y REGICOR).

1.3. Valoración de aterosclerosis subclínica.

1.3.1. Índice tobillo / brazo

Al evaluar el Índice tobillo / brazo, 7 pacientes (6,2%), todos hombres, mostraron signos de enfermedad arterial periférica (Índice > 0,9), pero sólo uno de ellos refería manifestaciones clínicas. (Tabla 22)

Tabla 22. Índice tobillo / brazo en función del sexo.

INDICE BRAZO / TOBILLO	Hombre n (%)	Mujer n (%)	Total n (%)	
< 0,9	7 (10,4)	0	7 (6,2)	
0,9 – 1,4	58 (86,6)	42 (91,3)	100 (8,5)	p = 0,013
> 1,4	2 (3,0)	4 (8,7)	6 (5,3)	
N	66	47	113	

1.4. Cálculo del riesgo cardiovascular total.

Los valores medios del riesgo cardiovascular total obtenidos según las distintas escalas fueron los siguientes:

- Framingham: 5,5%, IC al 95% (-3,9 – 14,9); mediana 3,0.
- SCORE: 1,8%, IC al 95% (-1,2 – 4,9); mediana 1,0.
- REGICOR: 4,6 %, IC al 95% (0,4 – 8,7); mediana 4,0.

Se calculó el riesgo cardiovascular según las tablas SCORE en 28 pacientes (24,7 %) (edades comprendidas entre 40 y 65 años), de ellos, 2 pacientes (7,1 %) obtuvieron un RCV elevado (≥ 5 %). (Tabla 23)

Tabla 23. Distribución de riesgo cardiovascular según SCORE.

SCORE (%)	n (%)
< 1	16 (14,2%)
1	5 (4,4%)
2	4 (3,5%)
3 – 4	1 (0,9%)
5 – 9	2 (1,8%)
N	28

n: pacientes.

(%): porcentaje referido a la muestra total 113 pacientes.

El cálculo del RCV según la ecuación del estudio Framingham se aplicó a 70 pacientes (62,0%) (edades comprendidas entre 30 y 74 años). Se hallaron 2 pacientes (2,9%) con riesgo elevado (≥ 20 %). (Tabla 24)

Tabla 24. Distribución del riesgo cardiovascular según la Ecuación de Framingham.

Framingham %	n (%)
1	3 (2,7%)
2	24 (21,2%)
3	10 (8,8%)
4	8 (7,1%)
5	2 (1,8%)
6	2 (1,8%)
7	5 (4,4%)
9	4 (3,5%)
13	7 (6,2%)
16	3 (2,7%)
20	2 (1,8%)
N	70

n: pacientes.

(%): porcentaje referido a la muestra total 113 pacientes.

Se aplicó al mismo número de pacientes (70), la ecuación corregida del estudio Framingham (REGICOR). Ningún paciente mostró riesgo elevado poniendo el punto de corte en $\geq 20\%$, y dos (1,7%) si el punto de corte se sitúa en $\geq 10\%$. (Tabla 25)

Tabla 25. Distribución del riesgo según ecuación corregida de Framingham (REGICOR).

REGICOR %	n (%)
< 5	52 (46,0%)
5 – 9	16 (14,2%)
10 – 19	2 (1,7%)
20- 39	0
> 39	0
N	70

n: pacientes.
 (%): porcentaje referido a la muestra total 113 pacientes.

El (39,8%), 45 pacientes, tenían un riesgo calculado bajo, según la estratificación cualitativa del riesgo cardiovascular con las indicaciones de las guías de la OMS y La Guía Europea de Práctica Clínica para el tratamiento de la Hipertensión Arterial¹⁸³.

(Tabla 26).

Tabla 26. Estratificación cualitativa del riesgo cardiovascular.

RIESGO AÑADIDO	n (%)
Riesgo promedio	17 (15,0 %)
Riesgo bajo	45 (39,8 %)
Riesgo moderado	18 (15,9 %)
Riesgo alto	26 (23,0 %)
Riesgo muy alto	7 (6,2 %)
N	113

n: pacientes.
 (%): porcentaje referido a la muestra total 113 pacientes.

La correlación entre las ecuaciones de Framingham y SCORE fue positiva, con un valor r (Pearson) de 0,44 ($p < 0,017$), así como entre las ecuaciones de Framingham y REGICOR, $r = 0,75$ ($p < 0,000$); y entre SCORE y REGICOR, $r = 0,70$ ($p < 0,000$). (Figuras 27, 28 y 29)

Se compararon los pacientes determinados como de alto riesgo según las diferentes ecuaciones (Framingham, REGICOR) y escala SCORE, con los pacientes con niveles de Hs-PCR superiores a 0,5 mg/dl y pacientes con niveles de lipoproteína (a) superiores a 33,8 mg/dl, sin obtener correlación positiva.

Figura 27. Correlación entre la ecuación de Framingham y escala SCORE.

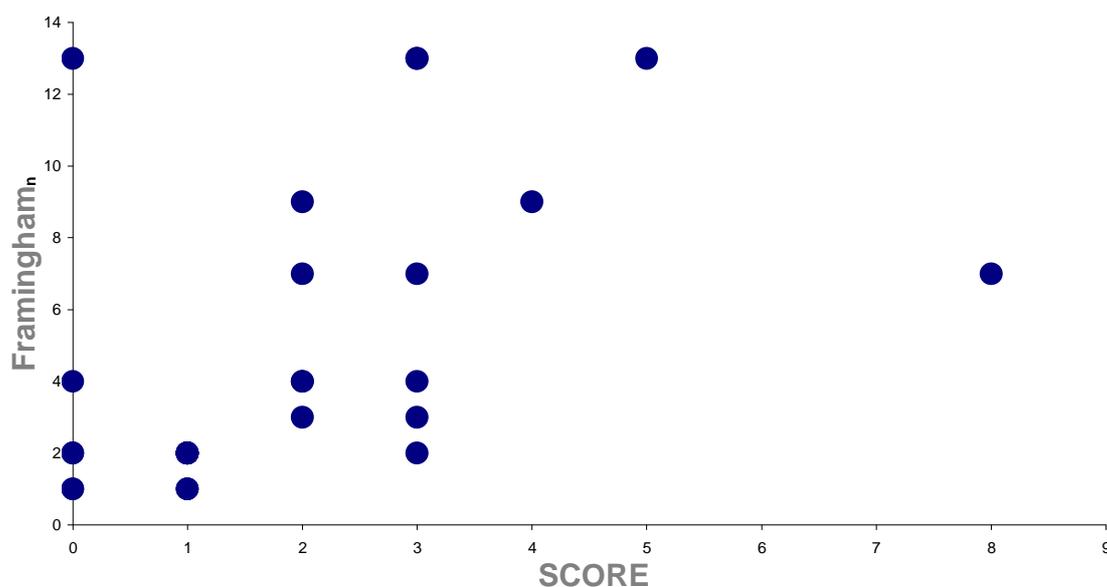


Figura 28. Correlación entre la ecuación de Framingham y REGICOR.

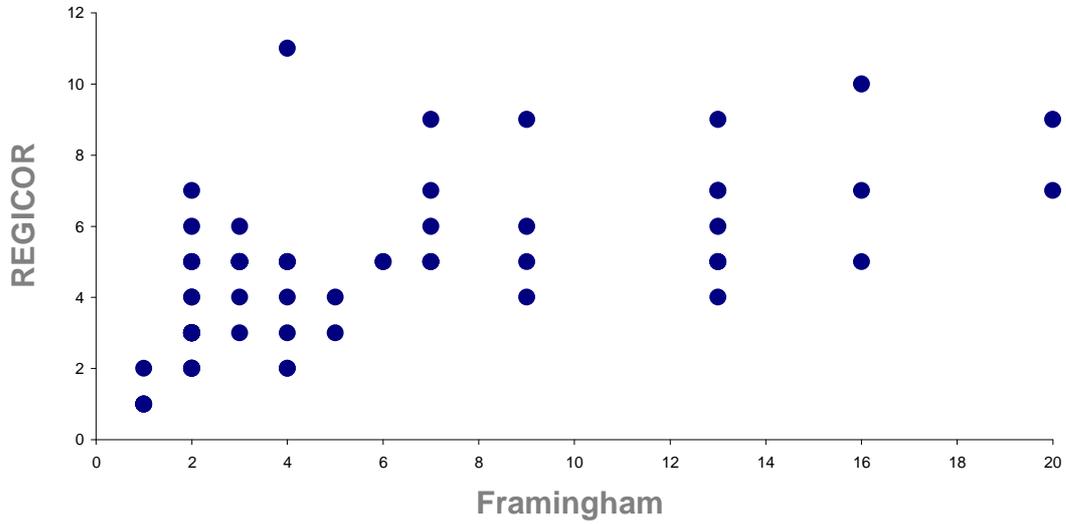
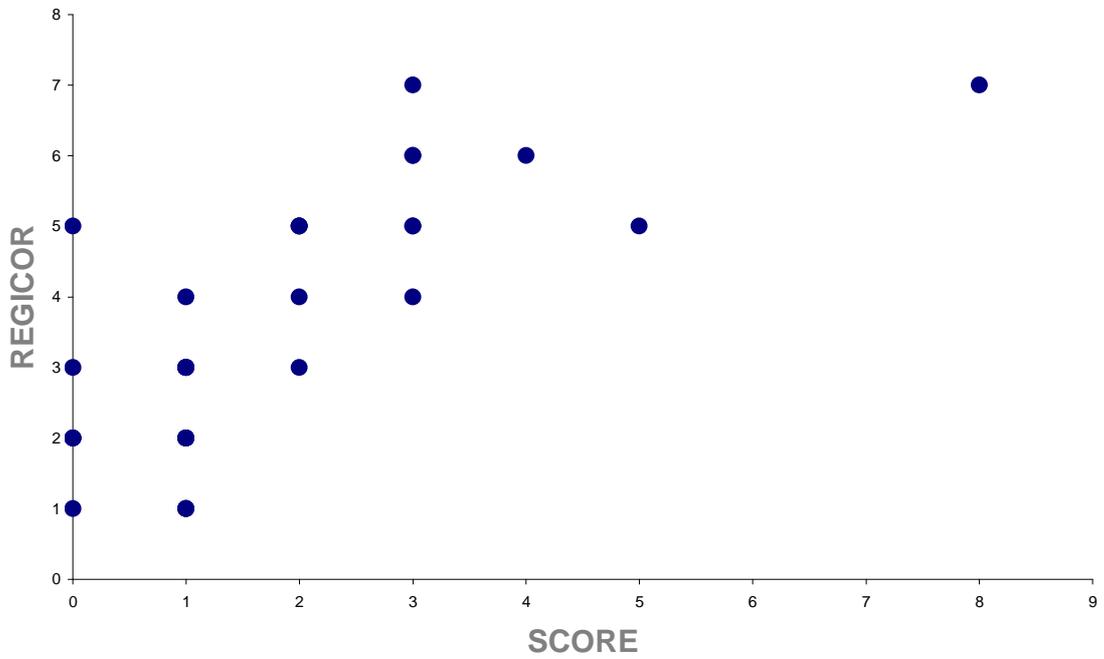


Figura 29. Correlación entre la escala SCORE y REGICOR.



1.5. Enfermedades cardiovasculares desarrolladas.

Doce pacientes (10,6%) referían el diagnóstico de alguna enfermedad cardiovascular en el momento de la entrevista:

- Un paciente (0,9%) sufrió una enfermedad cerebrovascular aguda a los 80 años
- Cinco pacientes (4,4%) -una mujer y cuatro hombres- padecieron enfermedad coronaria aguda, con una media de edad de $63,4 \pm 6,10$ años.
- Cinco pacientes (4,4%) fueron diagnosticados de insuficiencia cardiaca.
- Sólo un paciente (0,9 %), varón, fue diagnosticado de claudicación intermitente. Este paciente poseía, además, un índice tobillo brazo inferior al 0,9.

En los registros de electrocardiograma se detectaron 4 (3,5 %) fibrilaciones auriculares, todas ellas conocidas previamente, y 6 (5,3 %) con criterios de crecimiento ventricular izquierdo, en pacientes hipertensos.

Se estimó el filtrado glomerular, mediante la fórmula MDRDa, obteniendo un media de 78,4 ml/minl, IC al 95% (43,9 - 112,9). Diecisiete pacientes (15,0%) tenían filtrados por debajo de 60 ml/min –insuficiencia renal-.

Al relacionar los pacientes con insuficiencia renal y la presencia de diabetes mellitus, se observó que, la mayoría, 16 pacientes (94,1%), no eran diabéticos. (Tabla 27)

Tabla 27. Insuficiencia renal en relación con diabetes mellitus.

	Insuficiencia renal N = 17	No insuficiencia renal N = 96	
Diabetes mellitus n (%)	1 (5,8)	89 (92,7)	p = 0,835
Sin diabetes mellitus n (%)	16 (94,1)	7 (7,2)	

Al relacionar los pacientes con insuficiencia renal e hipertensión arterial, se observó que el 41,7% (7 pacientes) de los que tenían insuficiencia renal eran hipertensos. (Tabla 28)

Tabla 28. Insuficiencia renal en relación con hipertensión arterial.

	Insuficiencia renal N = 17	No insuficiencia renal N = 96	
Hipertensión arterial n (%)	7 (41,7)	36 (37,5)	p = 0,774
Sin hipertensión arterial n (%)	10 (58,8)	60 (62,5)	

1.6. Comparación del riesgo cardiovascular total entre subgrupos de pacientes con enfermedad ósea de Paget.

No se hallaron diferencias en cuanto al RCV total calculado por las diferentes escalas (SCORE, Framingham y REGICOR), entre los pacientes con EOP en general y los que pertenecían a la categoría de Paget Familiar. (Tabla 29)

Tabla 29. Comparación del riesgo cardiovascular total entre pacientes con EOP y los casos familiares.

	EOP N = 109	EOP Familiar N = 4	p
SCORE n (%)	27 (1,8%)	1 (1,0%)	p = 0,78
Framingham n(%)	67 (5,5%)	3 (5,0%)	p = 0,82
REGICOR n (%)	67 (4,6%)	3 (5,0%)	p = 0,81

n: número de pacientes en los que se aplicó la escala.
(%) porcentaje obtenido en la escala.

No se halló correlación entre el índice anatómico de Renier o los niveles séricos de fosfatasa alcalina en el momento de realizar el estudio y cada una de las escalas para el cálculo del RCV total. (Tabla 30)

Tabla 30. Correlaciones ente la actividad de la enfermedad y el Riesgo Cardiovascular Total.

	FOSFATASA ALCALINA ÓSEA	INDICE ANATÓMICO DE RENIER
SCORE $r(p)$	0,02 (0,885)	- 0,10 (0,634)
Framingham $r(p)$	0,13 (0,282)	0,00 (0,983)
REGICOR $r(p)$	0,3 (0,748)	0,047 (0,725)

r : Índice de correlación de Pearson

p : significación.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el grado de extensión de la enfermedad –índice de Renier- y los niveles de colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos, glucemia, aclaramiento de creatinina, Hs-PCR o Lipoproteína (a); sin embargo se halló resultado próximo a la significación, aunque con un coeficiente muy bajo, entre la actividad de la enfermedad y las cifras de colesterol total en sangre: r (Pearson) 0,18; $p = 0,065$. (Tabla 31)

No se halló relación entre actividad de la enfermedad y diabetes: r (Pearson) – 0,57; $p = 0,567$ ni con hipertensión arterial: r (Pearson) -0,99; $p = 0,321$.

Tabla 31. Correlaciones ente la actividad de la enfermedad y determinaciones serológicas.

	INDICE ANATÓMICO DE RENIER
Colesterol-Total $r(p)$	0,18 (0,065)
Colesterol-HDL $r(p)$	0,05 (0,586)
Colesterol-LDL $r(p)$	0,09 (0,370)
Triglicéridos $r(p)$	0,04 (0,649)
Glucemia $r(p)$	0,16 (0,101)
Aclaramiento de creatinina $r(p)$	- 0,07 (0,464)
Hs-PCR $r(p)$	- 0,08 (0,436)
Lipoproteína a $r(p)$	0,16 (0,145)

r : Índice de correlación de Pearson

p : significación.

1.7. Comparación de los diferentes genotipos entre los subgrupos dentro de los pacientes con enfermedad ósea de Paget.

Se analizaron los genotipos determinados para los genes (IL-6, MTHFR, PPAR-Gamma, Endotelina) de los pacientes clasificados como de riesgo elevado (SCORE \geq 5%: 2 pacientes; ecuación de Framingham \geq 20%: 2 pacientes; REGICOR \geq 10%: 2 pacientes) y de los 12 pacientes con EOP que habían desarrollado alguna ECV. Se apreció que todos los pacientes clasificados de alto riesgo, según SCORE y ecuación de Framingham, eran homocigotos (CC) para el polimorfismo 34 C>G del PPAR-Gamma. De igual modo se observó que 8 de los 12 pacientes que habían desarrollado alguna ECV mostraban el mismo polimorfismo. *Tablas (32 y 33)*

Tabla 32. Relación entre los genotipos estudiados y los pacientes de RCV elevado.

	IL-6	MTHFR	PPAR-G	Endotelina
SCORE \geq 5%	GC	TT	CC	GG
<i>n=2</i>	GG	CT	CG	GG
Framingham \geq 20%	GG	CC	CC	GT
<i>n=2</i>	GC	CT	CC	GT
REGICOR \geq 10%	GG	CT	CC	GG
<i>n=2</i>	GC	CC	CC	GG

C: Citosina; G: Guanina; T: Timina

Tabla 33. Relación entre los genotipos estudiados y los pacientes con ECV.

	IL-6	MTHFR	PPAR-G	Endotelina
Paciente 1	GG	CC	CG	GT
Paciente 2	CG	CC	CC	GG
Paciente 3	--	--	--	--
Paciente 4	GG	CC	CC	GT
Paciente 5	CC	CC	CC	GT
Paciente 6	GG	CC	CG	GG
Paciente 7	GG	TT	CC	GG
Paciente 8	GG	CC	CC	GG
Paciente 9	CG	CC	CC	GG
Paciente 10	CG	CC	CG	--
Paciente 11	GG	CT	CC	TT
Paciente 12	CG	CT	CC	GT

C: Citosina; G: Guanina; T: Timina

Se comparó la relación entre los diferentes genotipos del PPAR-Gamma y la extensión de la enfermedad (según Renier y número de huesos afectados) y la actividad de la misma según elevación de FA ósea sin obtener ninguna relación positiva.

Es revisó el genotipo del PPAR-Gamma más frecuente entre los 4 casos familiares incluidos en el estudio, observando que todos ellos tenían el genotipo (CC).

2. COMPARACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ENTRE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET Y LA POBLACIÓN GENERAL

Se realizaron las comparaciones pertinentes entre la población con EOP (113 pacientes) y la población control (226 individuos).

Los pacientes con EOP tenían cifras significativamente menores de tensión arterial sistólica y de tensión arterial diastólica, que la población control, así como de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos y glucemia capilar basal. (Tabla 34)

Tabla 34. Comparación de los principales factores de riesgo cardiovascular entre pacientes con EOP y población general.

	PAGET N = 113	CONTROL N = 226	p
IMC (kg/m²) Media (IC 95%)	28,0 (27,3 – 28,7)	28,2 (27,9 – 29,1)	p = 0,680
TAS (mmHg) Media (IC 95%)	126,7 (99,4 – 153,9)	137,0 (101,1 – 172,8)	p = 0,000
TAD (mmHg) Media (IC 95%)	72,5 (53,8 – 91,1)	78,7 (59,6 – 97,7)	p = 0,000
Colesterol Total (mg/dl) Media (IC 95%)	198,7 (132,2 – 265,1)	218,6 (145,2 – 291,9)	p = 0,000
c-HDL (mg/dl) Media (IC 95%)	61,2 (34,7 – 87,6)	60,2 (30,2 – 90,1)	p = 0,532
c-LDL (mg/dl) Media (IC 95%)	112,2 (54,5 – 169,8)	137,9 (74,2 – 201,6)	p = 0,000
Triglicéridos (mg/dl) Media (IC 95%)	115,8 (11,7 – 219,8)	105,4 (55,6 – 214,3)	p = 0,094
Glucemia (mg/dl) Media (IC 95%)	98,2 (78,0 – 98,1)	104,4 (55,9 - 152,8)	p = 0,001

IMC: Índice de masa corporal; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; c-HDL: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

En la población de pacientes con EOP se registró un menor porcentaje de diabéticos que en la de control, encontrando casi el triple de varones diabéticos en la población general que en la de enfermos de Paget. (Tabla 35)

Tabla 35. Comparación de los pacientes con diabetes mellitus entre la población de EOP y población general, en función del sexo.

	PAGET	CONTROL	p
Hombres diabéticos <i>n (%)</i>	5 (7,5)	32 (23,9)	p = 0,005
Mujeres diabéticas <i>n (%)</i>	3 (6,5)	13 (14,1)	p = 0,188
DM total <i>n (%)</i>	8 (7,1)	45 (19,9)	p = 0,002

En función de las cifras de TA registradas en la entrevista, el porcentaje de pacientes con TA en rango de hipertensión, en todos sus grados, fue menor en los enfermos de Paget que en la población control. En la diferenciación por sexos se obtuvo menor porcentaje de hipertensos, tanto hombres como mujeres, en la población con EOP. (Tablas 36, 37 y 38)

Tabla 36. Comparación de las cifras de TAS y TAD en función de los límites para el diagnóstico de hipertensión arterial¹¹⁷, entre pacientes con EOP y población general.

	PAGET	CONTROL	p
TAS \geq 140 mmHg <i>n (%)</i>	25 (22,1)	113 (55,7)	p = 0,000
TAD \geq 90 mmHg <i>n (%)</i>	4 (6,2)	40 (17,9)	p = 0,003

TAS: Tensión arterial sistólica.

TAD: Tensión arterial diastólica.

Tabla 37. Comparación de los pacientes hipertensos, según grados de hipertensión arterial, entre la población con EOP y población general.

	PAGET	CONTROL	p
HTA grado 1 n (%)	19 (16,8)	8 (3,6)	p = 0,000
HTA grado 2 n (%)	7 (6,2)	23 (10,3)	
HTA grado 3 n (%)	0 (0,0)	91 (40,8)	
HTA total N (%)	26 (23,0)	122 (54,7)	p = 0,000

HTA grado 1 (Hipertensión arterial de grado 1): TAS (140-159) y/o TAD (90-99).

HTA grado 2 (Hipertensión arterial de grado 2): TAS (160-179) y/o TAD (100-109).

HTA grado 3 (Hipertensión arterial de grado 3): TAS \geq 180 y/o TAD \geq 110.

Tabla 38. Comparación de los pacientes hipertensos, según distribución por sexos, entre la población con EOP y población general.

	PAGET	CONTROL	p
Hombres hipertensos n (%)	17 (25,4)	70 (52,6)	p = 0,000
Mujeres hipertensas n (%)	9 (19,6)	52 (57,7)	p = 0,000
Hipertensión N (%)	26 (23,0)	122 (53,9)	p = 0,000

El porcentaje de individuos de la población con EOP, que tenían cifras de colesterol total y c-LDL por encima de los límites recomendados, fue menor que el de la población control. (Tabla 39)

Tabla 39. Comparación del perfil lipídico entre los pacientes de la población con EOP y controles, considerando los puntos de corte recomendados por la Guía Europea de Prevención Cardiovascular, en su adaptación española¹⁰⁵.

	PAGET	CONTROL	p
Colesterol Total ≥ 200 mg/dl <i>n (%)</i>	52 (46,0)	158 (69,9)	p = 0,000
c-HDL colesterol $\geq 46 / 40$ mg/dl (hombre / mujer) <i>n (%)</i>	104 (92,0)	200 (88,4)	p = 0,730
c-LDL colesterol ≥ 130 mg/dl <i>n (%)</i>	25 (22,1)	128 (56,6)	p = 0,000
Triglicéridos ≥ 150 mg/dl <i>n (%)</i>	22 (19,5)	31 (13,7)	p = 0,186

Se considera patológico cuando c-HDL ≤ 46 en hombre y ≤ 40 en mujeres.

Al categorizar el índice de masa corporal, según la definición de la OMS, no se detectaron diferencias entre ambas poblaciones. (Tabla 40)

Tabla 40. Comparación del IMC entre la población con EOP y población general.

	PAGET	CONTROL	p
OBESIDAD <i>n (%)</i>	37 (32,7)	66 (29,9)	p = 0,892
SOBREPESO <i>n (%)</i>	50 (44,2)	108 (48,9)	
SALUDABLE <i>n (%)</i>	26 (23,0)	47 (21,3)	

Saludable: IMC (18,5 – 24,9) (kg/m^2).
Sobrepeso: IMC (25,0 – 29,9) (kg/m^2).
Obesidad: IMC $> 30,0$ (kg/m^2).

De los pacientes con EOP, 3 pacientes (2,7%) eran fumadores, frente a 28 (12,5%) de la población control. Se encontraron menos hombres fumadores y ex fumadores en la población con EOP que en la de control. (Tablas 41 y 42)

Tabla 41. Comparación del hábito de fumar entre la población con EOP y población general.

	PAGET	CONTROL	p
FUMADOR <i>n (%)</i>	3 (2,7)	28 (12,5)	p = 0,000
Ex FUMADOR <i>n (%)</i>	19 (16,8)	68 (30,4)	
NO FUMADOR <i>n (%)</i>	91 (80,5)	128 (57,1)	

No fumador: pacientes que nunca fumaron o que no han fumado en los últimos 10 años.

Ex fumador: los que habían consumido tabaco en el periodo comprendido entre un mes y los 10 años anteriores.

Fumador actual: pacientes que han fumado al menos 1 cigarrillo en el mes anterior a la entrevista.

Tabla 42. Comparación de (fumadores y ex fumadores) con no fumadores entre la población con EOP y control, en función del sexo.

	PAGET		CONTROL		p
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	
Ex FUMADOR Y FUMADOR <i>n (%)</i>	21 (31,3)	1 (2,2)	92 (69,2)	4 (4,4)	p=0,000*
NO FUMADOR <i>n (%)</i>	46 (68,7)	45 (97,8)	41 (30,8)	87 (95,6)	p=0,513

**la significación hace referencia a la comparación entre los hombres con EOP y los de la población control.*

Al comparar ambas poblaciones según el valor medio –en porcentaje- del RCV total calculado mediante SCORE, ecuación de Framingham y REGICOR se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, en las tres escalas, detectándose menor RCV en los pacientes con EOP. (Tabla 43)

Tabla 43. Comparación del riesgo cardiovascular total entre la población con EOP y la población control.

	PAGET	CONTROL	p
SCORE (%) Media (IC 95%) n	1,8 (-1,2 – 4,9) 28	3,3 (-2,1- 8,7) 65	p = 0,003
FRAMINGHAM (%) Media (IC 95%) n	5,5 (-3,9 – 14,9) 70	13,7 (-11,1 – 38,5) 171	p = 0,000
REGICOR (%) Media (IC 95%) n	4,6 (0,4 – 8,7) 70	8,8 (-1,2 – 18,7) 169	p = 0,000

n: El número de pacientes con EOP y controles sobre los que se aplicó cada escala.

La comparación de los grupos de alto riesgo determinados en las dos poblaciones (EOP y control) mediante la escala SCORE, no mostró diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, sí se observaron al comparar el porcentaje de pacientes calificados como alto riesgo mediante la ecuación Framingham y REGICOR, teniendo menos pacientes con alto riesgo en la población de pacientes con EOP que en la control. (Tabla 44)

Tabla 44. Comparación de los grupos de alto riesgo, calculados por las diferentes escalas, entre la población con EOP y la población control.

	PAGET	CONTROL	
SCORE (%)			
≥ 5% (Riesgo elevado) <i>n (%)</i>	2 7,1	12 18,5	p = 0,215
< 5 % <i>n (%)</i>	26 92,9	53 81,5	

	PAGET	CONTROL	
Framingham (%)			
≥ 20% (Riesgo elevado) <i>n (%)</i>	2 2,9	43 25,1	p = 0,000
< 20 % <i>n (%)</i>	68 97,1	128 74,9	

	PAGET	CONTROL	
REGICOR (%)¹			
≥ 20% (Riesgo elevado) <i>n (%)</i>	0 -	11 6,5	p = 0,037
< 20 % <i>n (%)</i>	70 100,0	158 93,5	
REGICOR (%)²			
≥ 15% (Riesgo elevado) <i>n (%)</i>	0 -	17 10,1	p = 0,004
< 15 % <i>n (%)</i>	70 100	152 89,9	
REGICOR (%)³			
≥ 10% (Riesgo elevado) <i>n (%)</i>	2 2,9	51 30,2	p = 0,000
< 10 % <i>n (%)</i>	68 97,1	118 69,8	

REGICOR¹: los pacientes con riesgo elevado son los que tiene un porcentaje ≥ 20 %.

REGICOR²: los pacientes con riesgo elevado son los que tiene un porcentaje ≥ 15 %.

REGICOR³: los pacientes con riesgo elevado son los que tiene un porcentaje ≥ 10 %.

En una búsqueda activa para localizar los factores que más podrían contribuir a la diferencia de RCV estimado en la población de enfermos, con respecto a la de controles, se analizaron las variables, hábito de fumar y diabetes mellitus y su distribución en los grupos de alto riesgo determinados por las diferentes escalas.

Se observó menor porcentaje de diabéticos y de fumadores en los pacientes de alto riesgo, determinados por la ecuación de Framingham, REGICOR² y REGICOR³, en la población con EOP que en la población control.

Sin embargo, las diferencias encontradas al comparar los grupos de alto riesgo determinados mediante escala SCORE y REGICOR¹ no fueron estadísticamente significativas. (Tablas 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53 y 54)

Tabla 45. Comparación del hábito de fumar de los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala SCORE, entre los pacientes con EOP y los de la población control.

	PAGET N = 2	CONTROL N = 12	p
FUMADOR n (%)	2 (7,1)	10 (15,6)	p = 0,271
NO FUMADOR n (%)	0	2 (3,1)	

Pacientes de alto riesgo determinados mediante SCORE si el porcentaje es \geq 5%.

Tabla 46. Comparación del porcentaje de diabéticos entre los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala SCORE, de la población con EOP y población control.

	PAGET N = 2	CONTROL N = 12	p
DIABETES MELLITUS n (%)	0	3 (4,6)	p = 0,092
SIN DIABETES MELLITUS n (%)	2 (7,1)	9 (14,0)	

Pacientes de alto riesgo determinados mediante SCORE si el porcentaje es \geq 5%.

Tabla 47. Comparación del hábito de fumar de los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante ecuación de Framingham, entre los pacientes con EOP y los de la población control.

	PAGET N = 2	CONTROL N = 43	p
FUMADOR n (%)	1 (1,4)	36 (21,3)	p = 0,02
NO FUMADOR n (%)	1 (1,4)	7 (4,1)	

Pacientes de alto riesgo determinados mediante ecuación de Framingham si el porcentaje es $\geq 20\%$.

Tabla 48. Comparación del porcentaje de diabéticos entre los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante ecuación de Framingham, de la población con EOP y población control.

	Paget N = 2	Control N = 12	p
DIABETES MELLITUS n (%)	0	19 (11,2)	p = 0,00
SIN DIABETES MELLITUS n (%)	2 (7,1)	24 (14,2)	

Pacientes de alto riesgo determinados mediante ecuación de Framingham si el porcentaje es $\geq 20\%$.

Tabla 49. Comparación del hábito de fumar de los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala REGICOR¹, entre los pacientes con EOP y los de la población control.

	Paget N = 0	Control N = 11	p
FUMADOR n (%)	0	9 (5,3)	p = 0,07
NO FUMADOR n (%)	0	2 (1,2)	

REGICOR¹: los pacientes con riesgo elevado son los que tiene un porcentaje $\geq 20\%$.

Tabla 50. Comparación del porcentaje de diabéticos entre los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala REGICOR¹, de la población con EOP y población control.

	Paget N = 0	Control N = 11	p
DIABETES MELLITUS n (%)	0	10 (5,9)	p = 0,05
SIN DIABETES MELLITUS n (%)	0	1 (0,5)	

REGICOR¹: los pacientes con riesgo elevado son los que tiene un porcentaje ≥ 20 %.

Tabla 51. Comparación del hábito de fumar de los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala REGICOR², entre los pacientes con EOP y los de la población control.

	Paget N = 0	Control N = 17	p
FUMADOR n (%)	0	14 (8,3)	p = 0,02
NO FUMADOR n (%)	0	3 (1,7)	

REGICOR²: los pacientes con riesgo elevado son los que tiene un porcentaje ≥ 15 %.

Tabla 52. Comparación del porcentaje de diabéticos entre los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala REGICOR², de la población con EOP y población control.

	Paget N = 0	Control N = 17	p
DIABETES MELLITUS n (%)	0	13 (7,7)	p = 0,02
SIN DIABETES MELLITUS n (%)	0	4 (2,3)	

REGICOR²: los pacientes con riesgo elevado son los que tiene un porcentaje ≥ 15 %.

Tabla 53. Comparación del hábito de fumar de los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala REGICOR³, entre los pacientes con EOP y los de la población control.

	Paget <i>N = 2</i>	Control <i>N = 51</i>	p
FUMADOR <i>n (%)</i>	0	38 (22,7)	p = 0,00
NO FUMADOR <i>n (%)</i>	2 (2,8)	13 (7,7)	

REGICOR³: los pacientes con riesgo elevado son los que tiene un porcentaje $\geq 10\%$.

Tabla 54. Comparación del porcentaje de diabéticos entre los pacientes con alto riesgo cardiovascular, calculado mediante escala REGICOR³, de la población con EOP y población control.

	Paget <i>N = 2</i>	Control <i>N = 51</i>	p
DIABETES MELLITUS <i>n (%)</i>	1 (0,5)	24 (14,3)	p = 0,00
SIN DIABETES MELLITUS <i>n (%)</i>	1 (0,5)	27 (16,1)	

REGICOR³: los pacientes con riesgo elevado son los que tiene un porcentaje $\geq 10\%$.

3. COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES GENOTIPOS DETERMINADOS EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET Y LA POBLACIÓN GENERAL.

Se compararon los genotipos y alelos determinados para los polimorfismos estudiados de los genes de la IL-6, MTHFR, PPAR-Gamma y Endotelina 1. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los genotipos y alelos determinados para el gen del PPAR-Gamma en la población con EOP y la población en general. El Test de Hardy Weinberg fue en todas las comparaciones no significativo. (Tablas 55, 56, 57 y 58)

Tabla 55. Comparación de los genotipos y alelos del polimorfismo -174 G>C del gen de la IL-6.

	Genotipo			Alelos		Test de Hardy-Weinberg	
	GG	CC	GC	G	C	GG	CC
Enf. ósea de Paget n = 100	42 (42%)	11 (11%)	47 (47%)	131 (66%)	69 (34%)	43 (43%)	12 (12%)
Controles n = 150	58 (39%)	18 (12%)	74 (49%)	190 (63%)	110 (37%)	60 (40%)	20 (13%)
	χ^2 p = 0,86			χ^2 p = 0,62		χ^2 p = 0,53	

Tabla 56. Comparación de los genotipos y alelos del polimorfismo 677 C>T del gen de la MTHFR.

	Genotipo			Alelos		Test de Hardy-Weinberg	
	CC	TT	CT	C	T	CC	TT
Enf. ósea de Paget n = 101	44 (44%)	15 (15%)	42 (42%)	130 (64%)	72 (36%)	42 (41%)	13 (13%)
Controles n = 150	56 (37%)	30 (20%)	64 (43%)	176 (59%)	124 (41%)	52 (34%)	26 (17%)
	χ^2 p = 0,47			χ^2 p = 0,20		χ^2 p = 0,21	

Tabla 57. Comparación de los genotipos y alelos del polimorfismo 34 C>G del gen del PPAR-Gamma.

	Genotipo			Alelos		Test de Hardy-Weinberg	
	CC	GG	GC	C	G	CC	GG
Enf. ósea de Paget n = 99	67 (68%)	2 (2%)	30 (30%)	164 (83%)	34 (17%)	68 (69%)	3 (3%)
Controles n = 149	125 (84%)	2 (1%)	22 (15%)	272 (91%)	26 (9%)	124 (83%)	1 (1%)
	χ^2 p = 0,01			χ^2 p = 0,00		χ^2 p = 0,32	

Tabla 58. Comparación de los genotipos y alelos del polimorfismo 594 G>T del gen de la Endotelina 1.

	Genotipo			Alelos		Test de Hardy-Weinberg	
	GG	TT	GT	G	T	GG	TT
Enf. ósea de Paget n = 94	49 (52%)	7 (7%)	38 (41%)	136 (72%)	52 (28%)	49 (52%)	7 (8%)
Controles n = 149	89 (60%)	11 (7%)	49 (33%)	227 (76%)	71 (24%)	87 (58%)	9 (6%)
	χ^2 p = 0,47			χ^2 p = 0,34		χ^2 p = 0,36	

DISCUSIÓN

En este trabajo se ha evaluado el riesgo cardiovascular de la población con enfermedad ósea de Paget de la provincia de Salamanca y se ha comparado con la población general. A continuación se detallará la interpretación, por capítulos, de los resultados obtenidos, las limitaciones del estudio y las directrices propuestas para futuras investigaciones:

1. DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LA MUESTRA DE ESTUDIO EN RELACIÓN A LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET.

La muestra de pacientes con EOP estudiada, tiene una distribución por sexos muy similar a las series publicadas, con ligero predominio de los hombres (58,4%) - en la serie de 2.465 pacientes de Inglaterra y Gales, los hombres suponían un 51,0%⁴⁶-. Sin embargo, la edad de diagnóstico de los pacientes de nuestra serie es discretamente inferior a la publicada en otras, ya que sólo el 50% de los pacientes supera los 60 años, frente al 70% publicado en la serie de 889 pacientes de Reino Unido²⁰.

La edad media de los pacientes (70 años) también es ligeramente inferior a la detectada en otras series –en la serie inglesa y de Gales fue de 75 años⁴⁶-.

Sólo un 23% tenía actividad de la enfermedad en el momento de la realización del estudio, un 21% había tenido alguna complicación en relación con la enfermedad a lo largo de los años de evolución y el índice de Renier fue de 12 de media, frente a un 77% de actividad, 63% de complicaciones e índice de Renier de 34 detectado en algunas series –estudio de 314 pacientes del área de Cataluña, publicado en 2002¹⁸⁴-. Estos hallazgos tienen, posiblemente, mucho que ver con la mayor eficacia de los tratamientos antiresortivos empleados actualmente (ácido zolendrónico).

El número de huesos afectados al diagnóstico, fue de 2,5, similar al hallado en otras muestras, -aproximadamente de 3-¹⁸⁴.

2. DESCRIPCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

En nuestra serie, en general se detectaron incidencias bajas de los factores de riesgo cardiovascular descritos clásicamente.

La disparidad entre el porcentaje de pacientes diagnosticados previamente de hipertensión arterial (38,2%) y los que en el momento de la realización del estudio tenían cifras de TA compatibles con hipertensión (23,0%) obedece, al correcto empleo de la terapia intensiva antihipertensiva. Se observó un incremento de la TAS en relación con la edad, que también está ampliamente documentado en otras series⁵⁵.

En cuanto a la detección de hipercolesterolemia, como FRCV, se observó el infradiagnóstico del mismo, puesto que el 46% de los pacientes tenían cifras de colesterol total compatibles con hipercolesterolemia cuando sólo un 25% de ellos estaban diagnosticados previamente. Estos datos son superponibles a los obtenidos en el estudio planteado sobre 1.556 personas de la comunidad murciana¹⁸⁵, donde se comparó la relación entre los diagnósticos referidos por los pacientes en cuanto a diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipercolesterolemia y los observados. Se comprobó una correcta correlación con el diagnóstico previo de diabetes mellitus, sin embargo inadecuada correspondencia entre los diagnósticos de hipertensión arterial e hipercolesterolemia.

Los hombres, de forma general pesaban y medían más que las mujeres, sin que finalmente hubiera diferencias entre ambos sexos en el cálculo del IMC.

Llama la atención el escaso hábito tabáquico registrado, a pesar de haber sido poco restrictivos a la hora de definir el término de fumador actual (pacientes que han fumado al menos 1 cigarrillo en los 6 meses anteriores a la entrevista), ya que en otros estudios lo circunscriben a 1 mes¹⁸⁶.

A pesar de las posibles limitaciones osteoarticulares sólo 13 (11,5%) pacientes tenían una vida sedentaria, el resto, mayoritariamente caminaba, al menos 1 hora al día. Estos resultados no pudieron ser comparados con la población control, pero recogemos los publicados en otras series, sin enfermedad ósea de Paget -1.685 pacientes de las Islas Baleares¹⁸⁷- donde el sedentarismo ascendía al 44,3%, muy por encima de nuestros resultados.

A la vista de los resultados mostrados previamente –consumo de tabaco y ejercicio físico– se podría concluir que los pacientes con EOP de nuestra serie tienen unos hábitos y régimen de vida saludables. Ambas situaciones podrían contribuir a un mejor control de los FRCV.

En el momento actual, en el que se intentan localizar nuevos marcadores de RCV, de fácil determinación, entre los que se encuentran la Hs-PCR^{151;188} y la lipoproteína a⁹⁵, nosotros no hemos encontrado ninguna relación entre los valores de estos marcadores y los otros FRCV o el RCV total calculado. Posiblemente sea porque el número de pacientes con RCV elevado en nuestra población es muy escaso, -se limita a 2 por escala SCORE y a 12 si consideramos como pacientes de alto riesgo los que han desarrollado una enfermedad cardiovascular previamente-.

3. VALORACIÓN DE ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA. ÍNDICE TOBILLO / BRAZO.

Se observó un índice tobillo / brazo patológico en 13 pacientes. Tan sólo dos de los pacientes, que tenían un índice reducido, tenían un riesgo cardiovascular total calculado, elevado y además mostraba signos de enfermedad arterial periférica. Según las guías, las medidas profilácticas y terapéuticas deberían intensificarse en los 11 pacientes restantes, aquellos que tienen riesgos medios y bajos y que presentan este índice alterado, puesto que su riesgo cardiovascular total –riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular- puede ser más elevado que el calculado.

El predominio de hombres con índice tobillo / brazo patológico es común al resto de series publicadas¹⁸⁹.

4. CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL.

El cálculo del riesgo cardiovascular total se llevó a cabo mediante la escala SCORE y las ecuaciones de Framingham y su modificación en la escala REGICOR mostrando una concordancia correcta a la hora de catalogar a los pacientes con riesgo cardiovascular elevado.

La correlación entre la ecuación de Framingham y la escala REGICOR, fue excelente, con valores próximos al uno. Esta cifra no es sorprendente ya que la ecuación calibrada de REGICOR utiliza el mismo modelo y coeficientes beta que Framingham¹⁹⁰, puesto que se ha demostrado que el riesgo relativo de los FRCV es similar en los diferentes países y lo que varía, en realidad, son los riesgos absolutos¹⁹¹. Como era de esperar la correlación entre ecuación de Framingham y SCORE, fue peor (miden cosas distintas y se basan en modelos diferentes). Realmente, los únicos métodos de cálculo de RCV directamente comparables serían las estimaciones mediante ecuación de Framingham y REGICOR, puesto que miden lo mismo (riesgo de padecer un evento coronario en un plazo de 10 años). La escala SCORE, sin embargo cuantifica mortalidad cardiovascular en general.

El límite empleado para el cálculo de riesgo cardiovascular total fue exclusivamente la edad: SCORE (40 - 65 años), Framingham (30 - 74 años) y en REGICOR (35 - 74 años). La Guía Europea de Práctica Clínica sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular revisada en 2007⁸², recomienda emplear las escalas –especialmente SCORE- en personas “aparentemente” sanas, puesto que son ellas las beneficiadas de la aplicación de medidas de prevención en función del riesgo cardiovascular estimado. Por lo tanto excluyen de la aplicación del SCORE a pacientes con enfermedad cardiovascular declarada, pacientes con diabetes mellitus y microalbuminuria o más de dos factores de riesgo cardiovascular, ya que deben ser consideradas de alto riesgo cardiovascular independientemente del porcentaje obtenido. Esta indicación tiene sentido si el estudio se plantea desde el punto de vista del manejo terapéutico, sin embargo si el objetivo es la evaluación, desde el punto de vista del RCV, como es nuestro caso, creemos que sería más pertinente incluir a todos los pacientes.

En relación a los pacientes clasificados como “riesgo elevado” en nuestra población debemos hacer algunas consideraciones a cerca de quienes, a nuestro juicio, deberían incluirse en este grupo. Por un lado están los clasificados según las escalas y ecuaciones

(SCORE, REGICOR, Framingham). Por otro, se debería incluir a aquellos que, seguro tienen un alto riesgo de muerte por ECV o de padecer un evento coronario, pero no se han podido clasificar por ser mayores de 65 ó 74 años y no haberse podido aplicar ninguna de las escalas y ecuaciones. Este grupo es el más difícil de determinar, es el que no se tiene en cuenta en las guías de manejo del RCV y para el que no existe ningún modelo o ecuación diagnóstica. Se deben considerar, de igual modo, como pacientes con riesgo elevado, a los que previamente habían desarrollado una ECV y los diabéticos con microalbuminuria. Este último aspecto no lo hemos podido evaluar por carecer del dato, ya que no se recogió la existencia de microalbuminuria en la entrevista. A pesar de considerar todos estos aspectos los pacientes con EOP que tienen RCV elevado siguen siendo un porcentaje muy reducido.

La estratificación cualitativa de los pacientes tiene particular implicación en el manejo clínico de los pacientes pero no es fácilmente comparable con el resto de escalas, por lo que no se hizo.

5. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES DESARROLLADAS.

El 10,6% (doce) de los pacientes de la muestra estaban diagnosticados de alguna ECV. No pudimos comparar este resultado con la población control, por carecer de esos datos clínicos. Aunque, obviamente no son directamente comparables, tomamos los resultados obtenidos tras el estudio de 1.685 personas de otra población, española, las islas Baleares¹⁸⁷, donde la prevalencia de la ECV, fue del 9,8% IC del 95% (8,3-11,2). Curiosamente el porcentaje es superior en nuestra muestra a estudio, sin embargo la diferencia principal podría estar en que las insuficiencias cardíacas no causadas por enfermedad coronaria no se incluyeron en el estudio balear y en nuestros pacientes supusieron un 42% de las ECV desarrolladas.

6. COMPARACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL ENTRE SUBGRUPOS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET.

Tan sólo hemos incluido 4 pacientes con EOP familiar, por lo tanto las posibles comparaciones en relación con el riesgo cardiovascular han carecido de significación.

No se halló correlación significativa entre la elevación de la FA ósea o la extensión de la enfermedad y los diferentes FRCV. Este dato podría sugerir que ni la expresión de la enfermedad, ni la actividad de la misma, son los posibles factores protectores de los enfermos de Paget con respecto a la enfermedad cardiovascular.

7. COMPARACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ENTRE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET Y LA POBLACIÓN GENERAL.

Se compararon los diferentes factores de riesgo cardiovascular clásicos, entre la población en estudio (pacientes con EOP) y la población control (población representativa de la comunidad autónoma de Castilla y León). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al encontrar menor porcentaje de pacientes hipertensos, diabéticos, dislipémicos y fumadores, en la población a estudio. Estos datos reflejan, de forma importante el bajo RCV de nuestra muestra, que posteriormente se confirmó con las diferencias halladas en la comparación del RCV total calculado.

En relación con la hipertensión arterial, es destacable, que no se hallase ningún paciente en la población a estudio con hipertensión grado 3, siendo precisamente este grado de hipertensión el más numeroso en la población control. Por lo tanto no sólo hay menos pacientes hipertensos, sino que los pacientes con EOP hipertensos lo son en menor grado. Este dato es importante a la hora de valorar la probable evolución clínica de los pacientes y el desarrollo de arteriosclerosis subclínica o clínica posterior¹⁰⁵.

Llama la atención la baja prevalencia de diabetes mellitus entre los pacientes con EOP (7,1%), frente a (19,9%) de la población control, teniendo en cuenta que las prevalencias halladas en otras series españolas de población sin EOP, oscilan entre el 14,6%¹⁹² y

11,7%¹⁸⁷. Por lo tanto, podemos deducir, que al menos en nuestra serie de pacientes con EOP, la prevalencia de diabetes mellitus es baja y menor que en la población en general.

El estudio lipídico puso de manifiesto que los pacientes con EOP tenían menores cifras de colesterol total, de triglicéridos y de c-LDL; sin embargo, aunque las cifras de c-HDL eran más elevadas en la población de enfermos de Paget que en la población control, ese resultado no fue estadísticamente significativo. Abundando en la idea reflejada previamente, podemos deducir, que al menos en nuestra población de pacientes con EOP, la prevalencia de dislipemia, en su más amplia expresión, es baja y menor que en la población en general de la misma comunidad autónoma.

En cuanto al hábito de fumar también se observa una diferencia clara, teniendo en cuenta que sólo un 2,7% de los pacientes con EOP fumaban, frente a un 12,5%. La definición del paciente fumador es controvertida y a menudo arbitraria. Nosotros adoptamos el criterio menos restrictivo posible para evitar infradiagnósticos. Así en un estudio de la población de Barcelona el hábito ascendía al 38,8%¹⁹², donde fumador era el que había consumido cantidad de tabaco a diario y ex fumador el que llevaba abstinentemente 1 año. En otro, llevado a cabo en hombres del Principado de Asturias, fue de 47,5%, donde fumador era quien había fumado al menos 1 cigarrillo en el último mes. En otro de los estudios, antes mencionado, practicado en la población de las Islas Baleares, fue de 27,4%. En este caso fumador era en el que en la historia clínica constaba como tal. Como ya indicamos previamente, los pacientes con EOP de nuestra serie tienen unos hábitos de vida significativamente más saludables que el resto de la población de su misma comunidad autónoma.

En relación a las medidas antropométricas, el biotipo de nuestros pacientes fue similar al de la población general. El porcentaje de obesidad fue muy parecido. No se pudieron realizar comparaciones del perímetro abdominal, para valorar la obesidad troncular, al carecer de ese dato en la población control.

Teniendo en cuenta que los modelos para el cálculo del RCV total (Ecuación de Framingham, ecuación modificada REGICOR y SCORE) se basan en la valoración de los factores de riesgo (hábito de fumar, cifras de colesterol total, diabetes mellitus, cifras de TAS y TAD, edad y sexo), sabiendo que las poblaciones a comparar son homogéneas en cuanto a edad y sexo y que el resto de FRCV son significativamente menos frecuentes en

los pacientes con EOP, era fácil deducir que el RCV total calculado debían ser también menor.

Al comparar el porcentaje de pacientes clasificados como de riesgo elevado, según la escala SCORE entre las dos poblaciones, las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, el porcentaje de individuos con RCV elevado en la población control fue más del doble que en la población de enfermos de Paget (18,5% frente a un 7,1%). La ausencia de significación en la escala SCORE se debe, sin duda, al escaso número de pacientes a comparar (la restricción de edad para poder aplicar este modelo, 40-65 años) y que el grupo de alto riesgo de pacientes con EOP está integrado solamente por 2 enfermos. Las diferencias sí fueron estadísticamente significativas en la comparación al aplicar las ecuaciones de Framingham y REGICOR – utilizando los tres puntos de corte-.

Era importante estudiar si el diagnóstico de diabetes mellitus influía a la hora de clasificar a los pacientes como de alto riesgo cardiovascular. Se observó que a la hora de calificar según SCORE no había diferencias, posiblemente porque este factor de riesgo no se tiene en cuenta a la hora de aplicar la escala. Sin embargo encontramos que era decisivo al aplicar los otros dos modelos (ecuaciones de Framingham y REGICOR). Por tanto, el hecho de tener una baja prevalencia de pacientes diabéticos contribuye claramente a un menor RCV.

De igual modo sucedía con el tabaquismo, aunque este FRCV es empleado para el cálculo del RCV según todos los modelos, al incluir pocos pacientes sobre los que poder aplicar la escala SCORE (28 con EOP y 65 de la población control), las diferencias obtenidas no fueron estadísticamente significativas en la comparación de pacientes de clasificados como alto riesgo clasificados, pero sí con las ecuaciones de Framingham y REGICOR.

Es evidente que el hábito tabáquico bajo es uno de los factores importantes, que contribuye a la hora de determinar el RCV de la población con EOP. También es cierto que es un factor modificable, por lo tanto no tiene nada que ver con la propia EOP, si no con los hábitos de vida. Sin embargo, sería un pobre razonamiento considerar que el bajo RCV de nuestros pacientes es exclusivamente debido a que fuman menos. El efecto del tabaco sobre el RCV no es aislado, es sinérgico con el resto de factores, hipertensión

arterial, diabetes mellitus y dislipemia, y nuestros pacientes tienen menor grado de todos ello. Por lo tanto, el hábito tabáquico es sólo un factor más a tener en cuenta y no el determinante en el cálculo del RCV total.

8. VALORACIÓN DEL ESTUDIO GENÉTICO.

El estudio genético de los genes de la IL-6, MTHFR y Endotelina, no arrojó ninguna luz en la búsqueda de algún genotipo predominante en la población con EOP, que pudiera contribuir a generar un RCV total bajo.

Sin embargo, se hallaron diferencias significativas al estudiar el polimorfismo por cambio de un solo nucleótido Citosina por Guanina, situado en la posición 34 del exón 2 del PPAR-Gamma entre la población con EOP y la de control.

El Receptor Gamma Activado por un Proliferador de Peroxisoma (PPAR-Gamma) es un miembro de la superfamilia “receptor activado por ligando nuclear”, que juega un papel clave en la diferenciación de los adipocitos¹⁹³ y en la regulación del metabolismo de los lípidos. En numerosos estudios, el PPAR-Gamma ha sido implicado en la fisiopatología de la aterosclerosis¹⁹⁴; la inflamación y respuesta inmune¹⁹⁵; la sepsis¹⁹⁶; la obesidad y diabetes¹⁹⁷ y en la fisiopatología del envejecimiento¹⁹⁸. Por este motivo, las líneas de investigación se encaminan hacia la reducción del RCV a través de la síntesis de moléculas que actúen sobre este receptor.

Recientemente se han diseñado nuevos fármacos, bloqueadores de los receptores de angiotensina, que además de inhibir el sistema renina angiotensina, actúan bloqueando los receptores de la endotelina, estimulan la función del óxido nítrico, incrementan los niveles de péptido natriurético y estimulan el PPAR-Gamma. Contribuyen, de esta forma, a controlar mejor la tensión arterial y reducir el RCV¹⁹⁹.

Se han sintetizado moléculas, como los tiazolidinediones, que actúan activando el PPAR-Gamma y favorecen la apoptosis y la diferenciación en ciertos tipos de células cancerosas. Por este motivo se consideran como una alternativa terapéutica, junto con otros quimioterápicos, en casos de cáncer²⁰⁰. De igual modo, al actuar sobre el receptor,

se consideran unos fármacos indicados para el control y descenso del riesgo cardiovascular, fundamentalmente en pacientes diabéticos y obesos²⁰¹.

El polimorfismo estudiado P12A (cambio de C por G en la posición 34, que se traduce en un cambio de Prolina por Alanina) es la mutación más frecuentemente encontrada en el gen del PPAR-Gamma humano. La distribución de los genotipos en la población general está marcada por predominio del genotipo CC. Según la población estudiada los porcentajes varían, pero tienden a ser similares a los hallados en nuestra población control. Así tenemos que en el estudio realizado en 1.170 individuos británicos con enfermedad coronaria documentada la distribución de los genotipos fue: CC (70%), CG (21%) y GG (1,6%)²⁰². Otro de los trabajos publicados, realizado sobre 1.519 mujeres holandesas que acudían a consultas rutinarias de screening de neoplasia mamaria mostró la distribución genética de este polimorfismo de la siguiente manera: CC (75%), CG (22%) y GG (2%)²⁰³. En otro estudio planteado para estudiar la implicación de los diferentes genotipos en el desarrollo de tumores, en población americana sana, se obtuvo que el genotipo heterocigoto CG tenía una prevalencia del 12%²⁰⁴.

No hemos encontrado estudios que avalen una posible vinculación con el desarrollo de EOP, sin embargo, numerosos estudios lo relacionan con los FRCV²⁰⁵.

El tener el genotipo CG, pacientes heterocigotos, se ha relacionado con una reducción de hasta el 21% del riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2²⁰⁶. En un metanálisis que estudió la relación del IMC y este polimorfismo se halló un descenso significativo del IMC en los pacientes que eran heterocigotos (CG), así como disminución de la insulina-resistencia²⁰². Otros trabajos han vinculado este polimorfismo con descenso de cifras de TAD, más íntimamente unido al genotipo (CG)²⁰⁷. En cuanto a la asociación de este polimorfismo con la aterogénesis, se pudo comprobar un menor espesor de la íntima-media de las carótida en los pacientes que eran homocigotos (CC)²⁰⁸.

Sin embargo, no se cesa en la búsqueda de nuevas implicaciones de las variantes genéticas de este polimorfismo y un reciente metanálisis valoró la probable relación entre los diferentes genotipos y el riesgo de padecer infarto agudo de miocardio o ictus cerebral, sin encontrar relación²⁰³.

En nuestro caso, hemos observado diferencias entre la población control y la de pacientes de Paget, obteniéndose el doble de pacientes heterocigotos (CG) con Paget (30%), que los de la población general (15%). Este resultado es congruente con los estudios antes mencionados, ya que la serie de pacientes con EOP tenía una menor prevalencia de diabetes, de hipertensión arterial y menor RCV calculado. Aunque podemos relacionar este genotipo predominante con el menor desarrollo de FRCV, no queda claro la importancia o relación que pueda tener con la propia EOP. Según los estudios de: Wan, et al⁷; Akune, et al⁹, Cock, et al¹⁰ y Grey¹¹, existe una evidente relación entre la activación del PPAR-Gamma y la osteoclastogénesis, sin embargo, se desconoce si esta variación genética concreta (CG) favorece la activación o incremento del PPAR-Gamma en el microambiente óseo. No obstante, aunque en un contexto totalmente especulativo, se podría deducir que si la EOP se genera tras la excesiva actividad de los osteoclastos y el PPAR-Gamma contribuye a la osteoclastogénesis, el polimorfismo del gen del PPAR-Gamma predominante en los pacientes con esta enfermedad, podría favorecer la mayor activación de este receptor activado por ligando nuclear.

Se compararon los genotipos determinados del PPAR-Gamma con los diferentes subgrupos establecidos en la población con EOP: Paget familiar, actividad de la enfermedad, número de huesos afectados, años de evolución, sin obtener ninguna relación relevante.

También se investigó cual era el genotipo predominante en los pacientes clasificados como de alto riesgo o que habían padecido alguna ECV, obteniéndose el mismo resultado que en la población general, el genotipo más frecuente es el homocigoto (CC).

Por lo tanto, se concluye, que los pacientes con EOP tienen una mayor prevalencia del genotipo CG para el polimorfismo P12A del PPAR-Gamma, que la población general, que puede contribuir a una menor prevalencia de FRCV y podría estar implicado en el desarrollo de la propia EOP.

9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El diseño del trabajo, con la forma de determinar la población a estudio, ha podido contribuir a que se seleccionaran pacientes jóvenes. La edad media de los pacientes incluidos está por debajo de la mayoría de series de EOP publicadas. Este hallazgo, muy posiblemente, tenga que ver con una selección natural a la hora de establecer la muestra, más que con la edad media real de la población de enfermos de Paget en Salamanca. Se contactó con los pacientes vía telefónica según el orden en el que figuraban en las agendas de consultas, sin tener en cuenta la edad. Sin embargo algunos de los pacientes, más ancianos, con mayor dificultad para la movilización y los desplazamientos declinó la oferta de participar.

Otra de las limitaciones de este trabajo, desde el punto de vista del diseño, ha sido el no haber podido disponer de las muestras de ADN, de los individuos utilizados como controles en la parte clínica, para realizar el estudio genético. Por este motivo se propone, en el apartado de directrices de futuro, completar el estudio con el análisis de estas muestras.

A la hora de interpretar los resultados, en relación con el riesgo cardiovascular total, las muestras se han reducido mucho. El criterio de edad es el único empleado para restringir la aplicación de las diferentes escalas y ecuaciones de valoración del riesgo cardiovascular total, sin embargo ha sido suficiente para limitar el grupo valorado por la escala SCORE a 28 pacientes y por las ecuaciones de Framingham y REGICOR a 70 individuos. La reducción de la muestra, de esta forma tan considerable, ha podido contribuir a disminuir la significación de algunas comparaciones, entre ellas las realizadas entre los pacientes clasificados como de alto riesgo.

Una de las limitaciones más importantes a la hora de interpretar los resultados de este trabajo es el no haber podido comparar los hallazgos, tanto clínicos como genéticos, con ninguna otra serie de pacientes con EOP, puesto que no hay datos publicados al respecto. Si bien esto último también supone abrir un camino para plantear nuevos estudios.

10. RESUMEN

Con los resultados obtenidos de este estudio hemos contribuido a la corriente de opinión que sugiere, que los pacientes con EOP pueden tener una mayor supervivencia que el resto de la población con igual características de edad y sexo. Nosotros abundamos en esta idea por dos motivos:

- La supervivencia observada en los pacientes de la serie de enfermos de Paget de Salamanca supera la esperanza de vida estimada, según el año de nacimiento.
- Hemos podido comprobar que nuestros enfermos tienen menor prevalencia de FRCV y menor RCV total calculado. Por lo tanto, tienen riesgo bajo de fallecer por una ECV en un plazo de 10 años, que es la principal causa de muerte en España.

En este trabajo hemos intentado averiguar qué factores o qué características propias de la enfermedad podrían ser los vinculados al efecto protector arriba mencionado. Sin embargo, no se encontró relación entre el RCV y la actividad o extensión de la enfermedad.

Se hizo un análisis exhaustivo de los diferentes FRCV en relación con el RCV total y se obtuvo que la diabetes mellitus y el hábito tabáquico eran dos de los factores más íntimamente relacionados con la estimación del RCV y que en nuestra serie eran especialmente bajos.

Se realizó un amplio estudio genético, determinando algunos de los polimorfismos de los genes, que según la literatura, pudieran estar en relación con el RCV o la propia génesis de la EOP. El PPAR-Gamma está implicado en la activación de los osteoclastos y hemos podido comprobar diferencias estadísticamente significativas entre la distribución del polimorfismo P12A entre la población general y la de enfermos de Paget. A su vez, se encontró un predominio del genotipo (CG) para el polimorfismo P12A, que según numerosos estudios está vinculado a un descenso del RCV.

11. DIRECTRICES PARA FUTUROS ESTUDIOS

Tras este estudio se abre una brecha en la investigación con dos ambiciosas líneas de trabajo a partir de ahora:

Una, encaminada a encontrar el vínculo genético entre las mutaciones del gen del PPAR-Gamma y la EOP; y otra, la búsqueda de factores, inherentes a la enfermedad o ambientales, no detectados por este trabajo, que estén contribuyendo a un menor RCV de los pacientes con EOP.

Para completar nuestro trabajo se plantea, en el futuro inmediato, el procesamiento de las muestras de ADN de los individuos utilizados como controles clínicos, procedentes de la comunidad de Castilla y León, para comprobar que la distribución de los genotipos del polimorfismo P12A del PPAR-Gamma es similar a la descrita en población control empleada en esta tesis.

De igual modo, puesto que el hábito tabáquico es uno de los FR modificables cuya distribución es más desigual entre la población a estudio y control, se propone reclutar pacientes y controles sin este hábito – para poder descartarlo como factor de confusión en el análisis del RCV- y comparar el RCV de ambas poblaciones.

Se propone, a su vez, el análisis del polimorfismo P12A del PPAR-Gamma en otras series de pacientes con EOP, así como la valoración del RCV, para poder compararlo con la población de enfermos de Paget estudiados en esta tesis y valorar si sigue un patrón similar.

También se sugiere comprobar si el genotipo CG para el polimorfismo P12A del PPAR-Gamma contribuye a mayor activación del mismo y así incremento de la osteoclastogénesis, aunque este último trabajo exigiría el estudio in vivo y un diseño complejo.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes de la población con enfermedad ósea de Paget de Salamanca tienen un riesgo cardiovascular total calculado bajo comparado con la población general.
2. Los pacientes de la población con enfermedad ósea de Paget de Salamanca tienen una prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia y hábito tabáquico baja y menor que la cuantificada en la población de la misma comunidad autónoma, Castilla y León.
3. Los pacientes de la población con enfermedad ósea de Paget de Salamanca tienen unos hábitos de vida saludables.
4. En el periodo de seguimiento de los pacientes desde su diagnóstico sólo un 10,6% ha desarrollado alguna enfermedad cardiovascular.
5. Los pacientes de la población con enfermedad ósea de Paget estudiada tienen mayor prevalencia del genotipo CG del polimorfismo 34 C/G del gen del Receptor Gamma Activado por un Proliferador de Peroxisoma que la población general, que puede contribuir a la reducción de los factores de riesgo cardiovascular y a su vez estar vinculado con la propia patogénesis de la Enfermedad.
6. No se ha comprobado relación entre los niveles séricos de lipoproteína a y Proteína C Reactiva de alta sensibilidad con el riesgo cardiovascular de los pacientes de la población de enfermos de Paget.

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

1. Reddy SV. Etiology of Paget's disease and osteoclast abnormalities. *J Cell Biochem* 2004; 93:688-696.
2. Bender IB. Paget's disease. *J Endod* 2003; 29:720-723.
3. Bianco P, Silvestrini G, Ballanti P et al. Paramyxovirus-like nuclear inclusions identical to those of Paget's disease of bone detected in giant cells of primary oxalosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992; 421:427-433.
4. Ralston SH, Afzal MA, Helfrich MH et al. Multicenter blinded analysis of RT-PCR detection methods for paramyxoviruses in relation to Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2007; 22:569-577.
5. Corral-Gudino L. Polimorfismos de las citocinas reguladoras de la actividad osteoclásticas en la enfermedad ósea de Paget. [Tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2006.
6. McCauley LK. Transgenic mouse models of metabolic bone disease. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:316-325.
7. Wan Y, Chong LW, Evans RM. PPAR-gamma regulates osteoclastogenesis in mice. *Nat Med* 2007; 13:1496-1503.
8. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:3540-3545.
9. Akune T, Ohba S, Kamekura S et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004; 113:846-855.
10. Cock TA, Back J, Elefteriou F et al. Enhanced bone formation in lipodystrophic PPARgamma(hyp/hyp) mice relocates haematopoiesis to the spleen. *EMBO Rep* 2004; 5:1007-1012.

11. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int* 2008; 19:129-137.
12. Wahli W. PPAR gamma: ally and foe in bone metabolism. *Cell Metab* 2008; 7:188-190.
13. Detheridge FM, Guyer PB, Barker DJ. European distribution of Paget's disease of bone. *Br Med J* 1982; 285:1005-1008.
14. Cundy T. Is the prevalence of Paget's disease of bone decreasing? *J Bone Miner Res* 2006; 21 Suppl 2:9-13.
15. Barker DJ. The epidemiology of Paget's disease of bone. *Br Med Bull* 1984; 40:396-400.
16. Barker DJ. The epidemiology of Paget's disease. *Metab Bone Dis Relat Res* 1981; 3:231-233.
17. Cundy T. Is Paget's disease of bone disappearing? *Skeletal Radiol* 2006; 35:350-351.
18. Miron-Canelo JA, del Pino-Montes J, Vicente-Arroyo M, et al. Epidemiological study of Paget's disease of bone in a zone of the Province of Salamanca (Spain). The Paget's disease of the bone study group of Salamanca. *Eur J Epidemiol* 1997; 13:801-805.
19. Barker DJ, Clough PW, Guyer PB, et al. Paget's disease of bone in 14 British towns. *Br Med J* 1977; 1:1181-1183.
20. Davie M, Davies M, Francis R, et al. Paget's disease of bone: a review of 889 patients. *Bone* 1999; 24 Suppl 5:11-12.
21. Cooper C, Harvey NC, Dennison EM, et al. Update on the epidemiology of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21 Suppl 2:3-8.
22. Barker DJ, Chamberlain AT, Guyer PB, et al. Paget's disease of bone: the Lancashire focus. *Br Med J* 1980; 280:1105-1107.
23. Morales PA, Gonzalez LM, Arnaiz VA, et al. Familial clustering in Paget's disease: etiopathogenic implications. Presentation of a family with 12 affected members. *Med Clin (Barc)* 1983; 81:43-46.

24. Eekhoff EW, Karperien M, Houtsma D, et al. Familial Paget's disease in The Netherlands: occurrence, identification of new mutations in the sequestosome 1 gene, and their clinical associations. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1650-1654.
25. Collins DH. Paget's disease of bone; incidence and subclinical forms. *Lancet* 1956; 271:51-57.
26. Guma M, Rotes D, Holgado S, et al. Paget's disease of bone: study of 314 patients. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:537-540.
27. Siris ES. Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1061-1065.
28. Barry HC. Fractures of the femur in Paget's disease of bone in Australia. *J Bone Joint Surg Am* 1967; 49:1359-1370.
29. Hamdy RC, Moore S, LeRoy J. Clinical presentation of Paget's disease of the bone in older patients. *South Med J* 1993; 86:1097-1100.
30. Schmidek HH. Neurologic and neurosurgical sequelae of Paget's disease of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1977; 127:70-77.
31. Monsell EM. The mechanism of hearing loss in Paget's disease of bone. *Laryngoscope* 2004; 114:598-606.
32. Haibach H, Farrell C, Dittrich FJ. Neoplasms arising in Paget's disease of bone: a study of 82 cases. *Am J Clin Pathol* 1985; 83:594-600.
33. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997; 336:558-566.
34. Steinbach HL, Dodds WJ. Clinical radiology of Paget's disease. *Clin Orthop Relat Res* 1968; 57:277-297.
35. Wellman HN, Schauwecker D, Robb JA, et al. Skeletal scintimaging and radiography in the diagnosis and management of Paget's disease. *Clin Orthop Relat Res* 1977; 127:55-62.
36. Selby PL. Guidelines for the diagnosis and management of Paget's disease: a UK perspective. *J Bone Miner Res* 2006; 21 Suppl 2:92-93.

37. Pujadas CR, Argimon PJ, Fernandez MF, et al. Cardiac insufficiency as the initial clinical finding in Paget's disease. *Med Clin (Barc)* 1985; 84:337.
38. Acar J, Delbarre F, Waynberger M. The cardiovascular complications of Paget's disease of bone. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1968; 61:849-868.
39. Morales-Piga AA, Moya JL, Bachiller FJ, et al. Assessment of cardiac function by echocardiography in Paget's disease of bone. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:31-37.
40. Hamdy R. The signs and treatment of Paget's disease. *Geriatrics* 1977; 32:89-93.
41. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med* 1987; 82:953-956.
42. Hulthgren NH. Osteitis deformans (Paget's disease) and calcific diseases of heart valves. *AM J Cardiol* 1998; 81:1461-1464.
43. Laroche M, Delmotte A. Increased arterial calcification in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 2005; 77:129-133.
44. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, et al. The epidemiology of Paget's disease in Britain: is the prevalence decreasing? *J Bone Miner Res* 1999; 14:192-197.
45. Cooper C, Dennison E, Schafheutle K, et al. Epidemiology of Paget's disease of bone. *Bone* 1999; 24 Suppl 5:3-5.
46. van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, et al. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res* 2002; 17:465-471.
47. Wermers RA, Tiegs RD, Atkinson EJ, et al. Morbidity and mortality associated with Paget's disease of bone: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23:819-825.
48. Instituto nacional de estadística. Tablas de mortalidad calculadas a partir de las cifras definitivas de defunciones del movimiento Natural de la Población del año 2005. INE; 2007. Disponible en: www.ine.es/infoine.
49. Kesteloot H. Differential evolution of mortality between Denmark and Scotland, period 1970 to 1999. A comparison with mortality data from the European Union. *Eur J Epidemiol* 2006; 21:3-13.

50. Sans S, Puigdefabregas A, Paluzie G, et al. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J* 2005; 26:505-515.
51. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la Salud en el Mundo 2003: Forjemos el Futuro. OMS; 2003.
52. Petersen S, Peto V, Rayner M, et al. European Cardiovascular Disease Statistics. *BHF* [revista electrónica] 2005. Disponible en: <http://www.heartstats.org/datapage.asp>.
53. Villar AF. Cardiovascular prevention in Spain. Promoting the use of recommendations. *Rev Esp Salud Publica* 2004; 78:421-434.
54. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, et al. Cost of cardiovascular diseases in the United Kingdom. *Heart* 2006; 92:1384-1389.
55. Vega Alonso AT, Lozano Alonso JE, Alamo SR, et al. Design of a population-based study of cardiovascular risk in Castilla and León (Spain) through primary care teams. *Gac Sanit* 2007; 21:84-87.
56. Mancia G, Parati G, Borghi C et al. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006; 24:837-843.
57. Woodward M, Barzi F, Martiniuk A et al. Cohort profile: the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. *Int J Epidemiol* 2006; 35:1412-1416.
58. Junta Asesora de la Conferencia Internacional de Salud Cardiovascular. La Declaración de Victoria. Cerrando la Brecha: Ciencia y Política de Acción. *Rev Sanid Hig Pública* 1993; 67:77-116.
59. Organización Mundial de la Salud. Prevención de la Cardiopatía Isquémica. Informe técnico nº 678. Ginebra: OMS; 1982.
60. Organización Mundial de la Salud. Prevención y lucha contra las Enfermedades Cardiovasculares en la comunidad. Informe técnico nº 732. Ginebra: OMS; 1986.
61. Organización Mundial de la Salud. Dieta, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónica. Informe técnico nº 797. Ginebra: OMS; 1990.

62. Organización Mundial de la Salud. Dieta, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas. Informe técnico nº 916. Ginebra: OMS; 2003.
63. Organización Mundial de la Salud. Hipertensión y Cardiopatía Coronaria. Informe técnico nº 168. Ginebra: OMS; 1959.
64. Organización Mundial de la Salud. Control de la Hipertensión Arterial. Informe técnico nº 862 .Ginebra: OMS; 1996.
65. World Health Organization-International Society of Hypertension. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17:151-183.
66. World Health Organization ISoHWG. 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983-1992.
67. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med* 1988; 148:36-69.
68. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction: executive summary. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. *Arch Intern Med* 1991; 151:1071-1084.
69. 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; 89:1333-1445.
70. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
71. Ardern CI, Katzmarzyk PT, Janssen I, et al. Revised Adult Treatment Panel III guidelines and cardiovascular disease mortality in men attending a preventive medical clinic. *Circulation* 2005; 112:1478-1485.

72. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-1252.
73. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, et al. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106:143-160.
74. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106:388-391.
75. Eyre H, Kahn R, Robertson RM, et al. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Stroke* 2004; 35:1999-2010.
76. European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1987; 8:77-88.
77. Pyorala K, De BG, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110:121-161.
78. Wood D, De BG, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998; 16:1407-1414.
79. De BG, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004; 97:1019-1030.

80. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
81. Mostaza JM, Vicente I, Taboada M, et al. The application of the SCORE charts to advanced age males triple the number of high-risk subjects compared to the Framingham function. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:487-490.
82. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 Suppl 2:1-113.
83. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:253-261.
84. Alemao E, Yin D, Sintonen H, et al. Evaluation of lipid-lowering therapy and cholesterol goal attainment in Finland: the National FINRISK Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6:349-355.
85. Tolonen H, Dobson A, Kulathinal S. Assessing the quality of risk factor survey data: lessons from the WHO MONICA Project. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:104-114.
86. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053.
87. Summary of the 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3:783-795.
88. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286:180-187.
89. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37:1256-1261.

90. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005; 45:1072-1077.
91. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(3):299-310.
92. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, et al. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120:963-969.
93. Beekman M, Heijmans BT, Martin NG, et al. Heritabilities of apolipoprotein and lipid levels in three countries. *Twin Res* 2002; 5:87-97.
94. Austin MA, Sandholzer C, Selby JV, et al. Lipoprotein(a) in women twins: heritability and relationship to apolipoprotein(a) phenotypes. *Am J Hum Genet* 1992; 51:829-840.
95. Danesh J, Erqou S, Walker M, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2007; 22:839-869.
96. Worns MA, Victor A, Galle PR, et al. Genetic and environmental contributions to plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels--a study in twins. *Genes Immun* 2006; 7:600-605.
97. Humphries SE, Ridker PM, Talmud PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: a useful clinical management tool or possible misinformation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:628-636.
98. Casas JP, Cooper J, Miller GJ, et al. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association studies. *Ann Hum Genet* 2006; 70:145-169.
99. Department of Health and Human Service. The health consequences of smoking: a report of the surgeon General. Washington: US Department of Health and Human Service; 2004. Disponible en: www.surgeongeneral.gov/library/smokingconsequences.
100. Szczech R, Hering D, Narkiewicz K. Smoking and cardiovascular risk: new mechanisms and further evidence for a 'guilty' verdict. *J Hypertens* 2004; 22:31-34.

101. Pardell H, Tresserras R, Salto E, et al. Management of the hypertensive patient who smokes. *Drugs* 1998; 56:177-187.
102. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315:973-980.
103. May S, West R, Hajek P, et al. Randomized controlled trial of a social support ('buddy') intervention for smoking cessation. *Patient Educ Couns* 2006; 64:235-241.
104. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117-125.
105. Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. CEIPC 2008 Spanish Adaptation. *Rev Clin Esp* 2009; 209:279-302.
106. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113:898-918.
107. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2601-2607.
108. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:1039-49.
109. World Health Organization Consultation of Obesity. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: Division of Non-communicable Diseases, Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. *WHO*; 1998.
110. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160:2117-2128.

111. Larsson B, Svardssudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:1401-1404.
112. National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Education Initiative Expert Panel. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Obes Res* 1998; 6 Suppl: 51-209.
113. Misra A, Madhavan M, Vikram NK, et al. Simple anthropometric measures identify fasting hyperinsulinemia and clustering of cardiovascular risk factors in Asian Indian adolescents. *Metabolism* 2006; 55:1569-1573.
114. Várez- León EE, Ribas BL, Serra ML. Prevalence of the metabolic syndrome in the population of Canary Islands, Spain. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:172-174.
115. Grundy SM, Brewer HB, Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:13-18.
116. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome, a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
117. Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1751-1762.
118. Macmahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-774.
119. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
120. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:1682-1686.

121. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865-872.
122. Martiniuk AL, Lee CM, Lawes CM, et al. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007; 25:73-79.
123. Ezzati M, Oza S, Danaei G, et al. Trends and cardiovascular mortality effects of state-level blood pressure and uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation* 2008;117:905-914.
124. Standards of medical care in diabetes - 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1:13-61.
125. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:1-64.
126. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234.
127. Khaw KT, Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17:637-643.
128. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154-2169.
129. Cockcroft DW GM. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
130. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-470.

131. Go AS, Lo JC. Epidemiology of non-dialysis-requiring chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15:296-302.
132. Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. *Lancet* 1988; 2:530-533.
133. Klausen KP, Parving HH, Scharling H, et al. The association between metabolic syndrome, microalbuminuria and impaired renal function in the general population: impact on cardiovascular disease and mortality. *J Intern Med* 2007; 262:470-478.
134. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. Microalbuminuria, cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity in a British population: the EPIC-Norfolk population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11:207-213.
135. Karalliedde J, Viberti G. Hypertension and microalbuminuria: risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7:1-2.
136. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26:967-974.
137. Shaper A WGMPWM. Heart rate, ischaemic heart disease and sudden death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70:79-55.
138. Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Goteborg. *Ann Epidemiol* 1997; 7:69-75.
139. Jonker JT, De Laet C, Franco OH, et al. Physical activity and life expectancy with and without diabetes: life table analysis of the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2006; 29:38-43.
140. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, et al. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:369-374.
141. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, et al. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:637-651.

142. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2129-2138.
143. Yarnell JW, Patterson CC, Sweetnam PM, et al. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 2004; 25:1049-1056.
144. Smeeth L, Casas JP, Hingorani AD. The role of infection in cardiovascular disease: more support but many questions remain. *Eur Heart J* 2007; 28:1178-1179.
145. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008; 5:e78.
146. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* 2003; 108:161-165.
147. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387-1397.
148. Ridker P, Rifai N, Koenig W, et al. C-reactive protein and cardiovascular risk in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2006; 166:1327-1328.
149. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:20-28.
150. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:29-38.
151. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.
152. Pearson TA, Bazzarre TL, Daniels SR, et al. American Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level: a statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers from the American Heart

- Association Expert Panel on Population and Prevention Science. *Circulation* 2003; 107:645-651.
153. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26:1505-1526.
154. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101:16-22.
155. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
156. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:75-80.
157. Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:225-230.
158. Church TS, Levine BD, McGuire DK, et al. Coronary artery calcium score, risk factors, and incident coronary heart disease events. *Atherosclerosis* 2007; 190:224-231.
159. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation* 2007; 115:402-426.

160. Mostaza JM, Vicente I, Cairols M, et al. Ankle brachial index and cardiovascular risk. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:68-73.
161. Fernandez-Miranda C. New perspectives in the measurement of cardiovascular risk: explorations to detect subclinical atherosclerosis and inflammation markers. *Med Clin (Barc)* 2007; 128:344-351.
162. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113:463-654.
163. Murabito JM, Guo CY, Fox CS, et al. Heritability of the ankle-brachial index: the Framingham Offspring study. *Am J Epidemiol* 2006; 164:963-968.
164. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, et al. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ* 1996; 313:1440-1444.
165. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:538-545.
166. Abbott RD, Rodriguez BL, Petrovitch H, et al. Ankle-brachial blood pressure in elderly men and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:973-978.
167. Tsai AW, Folsom AR, Rosamond WD, et al. Ankle-brachial index and 7-year ischemic stroke incidence: the ARIC study. *Stroke* 2001; 32:1721-1724.
168. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality,

- especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:617-624.
169. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, et al. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2006; 113:388-393.
170. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004; 109:733-739.
171. Vicente I, Lahoz C, Taboada M, et al. Ankle-brachial index in patients with diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *Rev Clin Esp* 2006; 206:225-229.
172. Vega T. Riesgo de enfermedad cardiovascular en Castilla y León. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2005.
173. Marrugat J, Subirana I, Comin E, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61:40-47.
174. Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al. ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:968-994.
175. Standards of medical care in diabetes -2007. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 1:4-41.
176. Renier JC, Cronier P, Audran M. A new anatomic index based on current knowledge for calculating the cumulative percentage of pagetic bone per subject and other parameters. *Rev Rhum Engl Ed* 1995; 62:355-358.
177. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 Suppl 3:4-16.
178. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57:634-638.

179. Joe Sambrook. *Molecular cloning: a laboratory manual*. 2001 ed. New York: *Cold Spring Harbor Laboratory*. 2001.
180. Holland PM, Abramson RD, Watson R, et al. Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'----3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:7276-7280.
181. Higuchi R, Fockler C, Dollinger G, et al. Kinetic PCR analysis: real-time monitoring of DNA amplification reactions. *Biotechnology (N Y)* 1993; 11:1026-1030.
182. Antonarakis SE. Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. Nomenclature Working Group. *Hum Mutat* 1998; 11:1-3.
183. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26:1505-1526.
184. Guma M, Rotes D, Holgado S, et al. Paget's disease of bone: study of 314 patients. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:537-540.
185. Huerta JM, Tormo MJ, Egea-Caparrós JM, et al. Accuracy of self-reported diabetes, hypertension and hyperlipidemia in the adult Spanish population. DINO study findings. *Rev Esp Cardiol* 2009; 6:143-152.
186. Álvarez CA, Díaz GL, López F, V, et al. Comparison of the SCORE and Framingham models in calculating high cardiovascular risk for a sample of males within the 45-65 age range in Asturias, Spain. *Rev Esp Salud Publica* 2005; 79:465-473.
187. Rigo CF, Frontera JG, Llobera CJ, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in the Balearic Islands (CORSAIB Study). *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:1411-1419.
188. Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular disease: clinical update. *Tex Heart Inst J* 2005; 32:384-386.
189. Lahoz C, Mostaza JM. Ankle-brachial index: a useful tool for stratifying cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:647-649.

190. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
191. D'Agostino RB, Sr, Grundy S, Sullivan LM, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286:180-187.
192. Baena Díez JM, del Val García JL, Héctor Salas GL, et al. Comparison of the SCORE and REGICOR models for calculating cardiovascular risk in cardiovascular disease-free individuals at a healthcare center in Barcelona, Spain. *Rev Esp Salud Publica* 2005; 79:453-464.
193. Takazawa T, Yamauchi T, Tsuchida A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (gamma) agonist rosiglitazone increases the expression of very low density lipoprotein receptor gene in adipocytes. *J Biol Chem* 2009. (*pendiente de asignar número*).
194. Hsueh WA, Bruemmer D. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: implications for cardiovascular disease. *Hypertension* 2004; 43:297-305.
195. Kaplan J, Cook JA, O'Connor M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is required for the inhibitory effect of ciglitazone but not 15-deoxy-Delta 12,14-prostaglandin J2 on the NFkappa B pathway in human endothelial cells. *Shock* 2007; 28:722-726.
196. Zingarelli B, Hake PW, Mangeshkar P, et al. Diverse cardioprotective signaling mechanisms of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands, 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 and ciglitazone, in reperfusion injury: role of nuclear factor-kappa B, heat shock factor 1, and Akt. *Shock* 2007; 28:554-563.
197. Herrmann J, Rubin D, Hasler R, et al. Isomer-specific effects of CLA on gene expression in human adipose tissue depending on PPAR gamma2 P12A polymorphism. *Lipids Health Dis* 2009; 8:35.
198. Na HK, Surh YJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) ligands as bifunctional regulators of cell proliferation. *Biochem Pharmacol* 2003; 66:1381-1391.

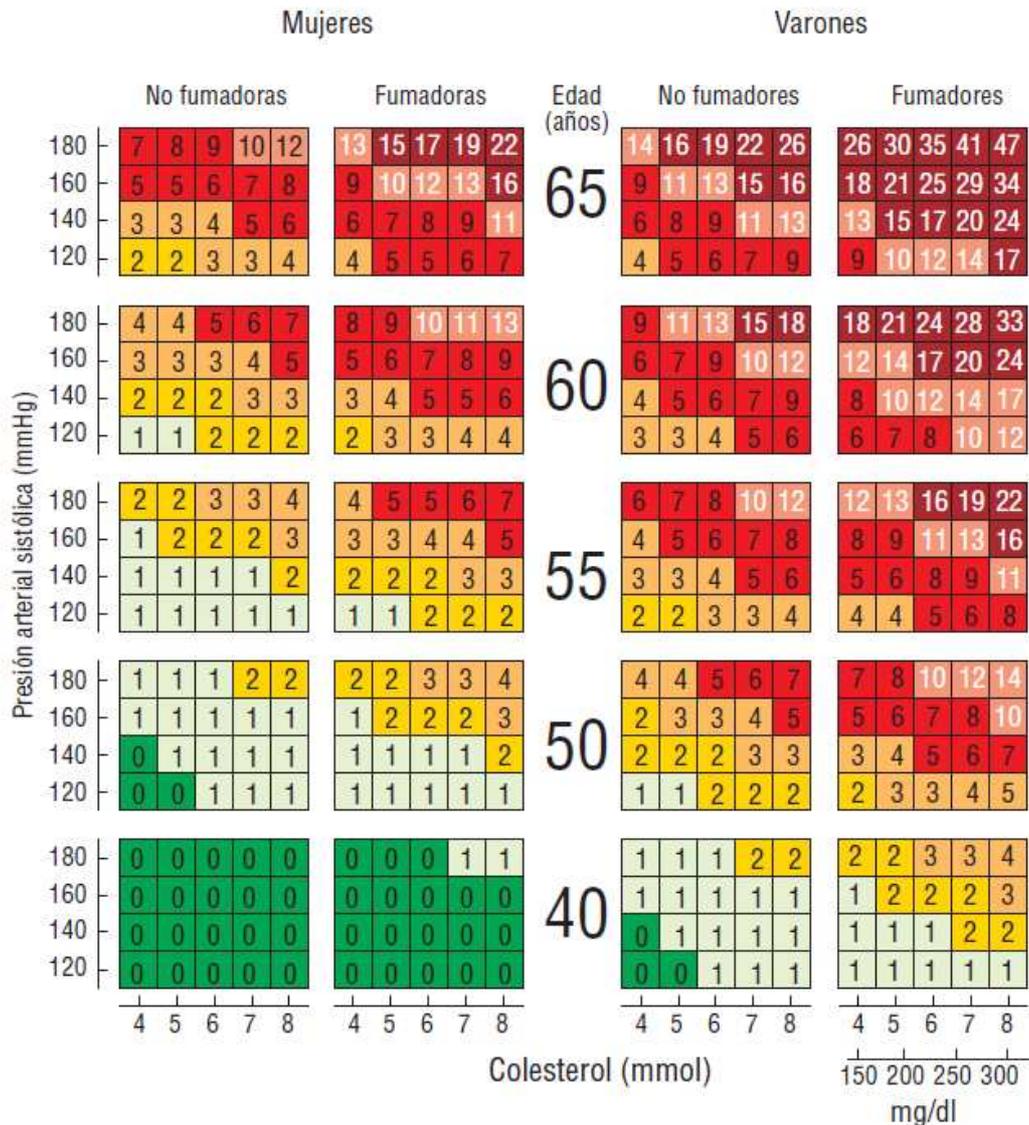
199. Kurtz TW, Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. *Hypertens Res* 2009. (*pendiente de asignar número*).
200. Weng JR, Chen CY, Pinzone JJ, et al. Beyond peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling: the multi-facets of the antitumor effect of thiazolidinediones. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13:401-413.
201. Collins AR, Meehan WP, Kintscher U, et al. Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:365-371.
202. Masud S, Ye S. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet* 2003; 40:773-780.
203. Zafarmand MH, van der Schouw YT, Grobbee DE, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 P12A polymorphism and risk of acute myocardial infarction, coronary heart disease and ischemic stroke: a case-cohort study and meta-analyses. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4:427-436.
204. Zhou XP, Smith WM, Gimm O, et al. Over-representation of PPARgamma sequence variants in sporadic cases of glioblastoma multiforme: preliminary evidence for common low penetrance modifiers for brain tumour risk in the general population. *J Med Genet* 2000; 37:410-414.
205. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M et al. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20:284-287.
206. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000; 26:76-80.
207. Ostgren CJ, Lindblad U, Melander O, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma Pro12Ala polymorphism and the association with blood pressure in type 2 diabetes: skaraborg hypertension and diabetes project. *J Hypertens* 2003; 21:1657-1662.

208. Temelkova-Kurktschiev T, Hanefeld M, Chinetti G, et al. Ala12Ala genotype of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 protects against atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4238-4242.

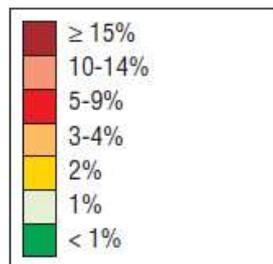
BIBLIOGRAFÍA

ANEXO I: RIESGO CARDIOVASCULAR TOTAL

Figura 6. Tabla SCORE para poblaciones de alto riesgo: Colesterol T.
 (Tabla obtenida de: Rev Esp Cardiol 2008;61:e1-e49. © The European Society of Cardiology)

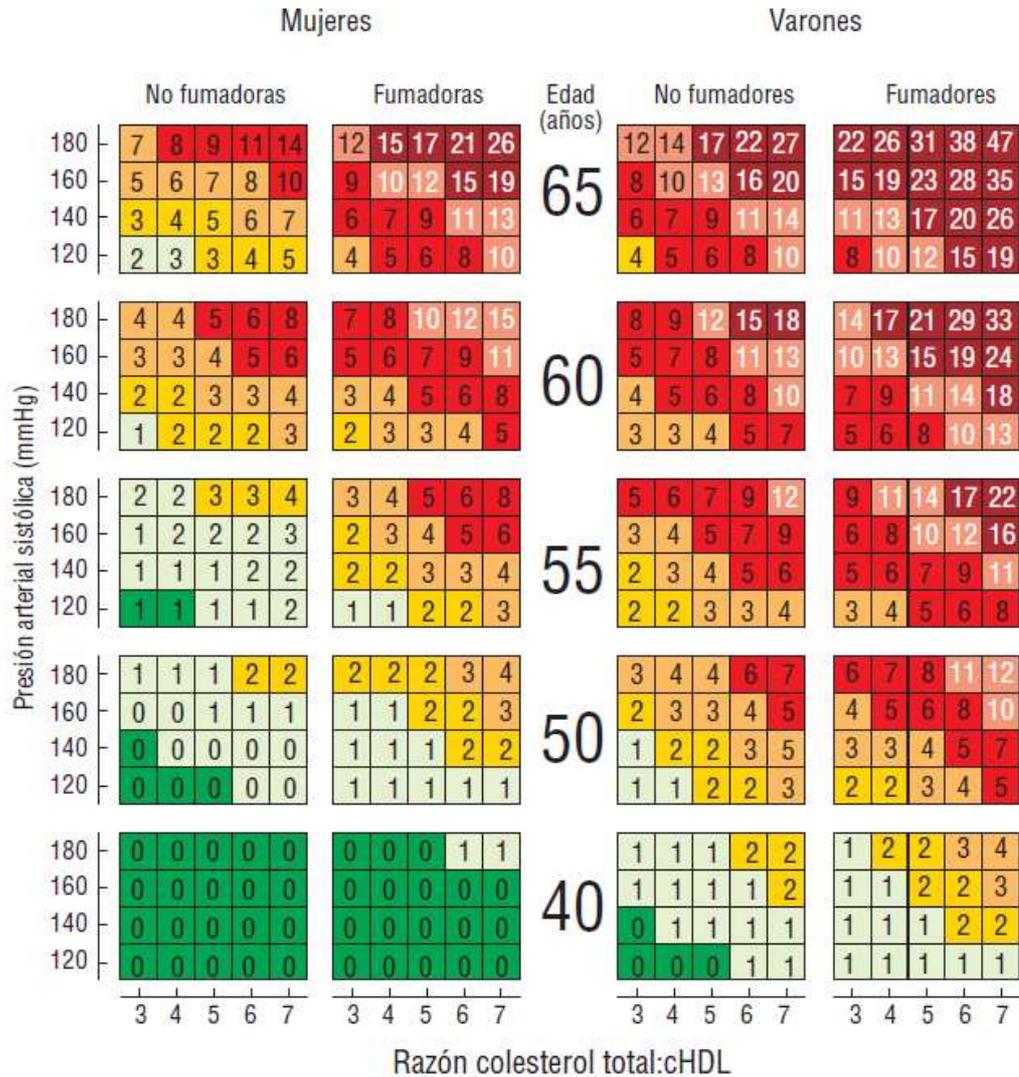


SCORE

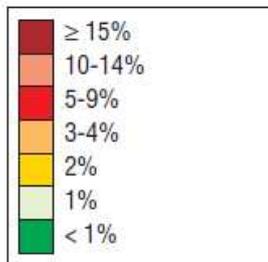


Riesgo a 10 años de ECV fatal en poblaciones de alto riesgo de ECV

Figura 7. Tabla SCORE para poblaciones de alto riesgo: c-HDL.
 (Tabla obtenida de: Rev Esp Cardiol 2008;61:e1-e49. © The European Society of Cardiology)



SCORE



Riesgo a 10 años de ECV fatal en poblaciones de alto riesgo de ECV

Figura 8. Tabla SCORE para poblaciones de bajo riesgo: Colesterol T.
 (Tabla obtenida de: Rev Esp Cardiol 2008;61:e1-e49. © The European Society of Cardiology)

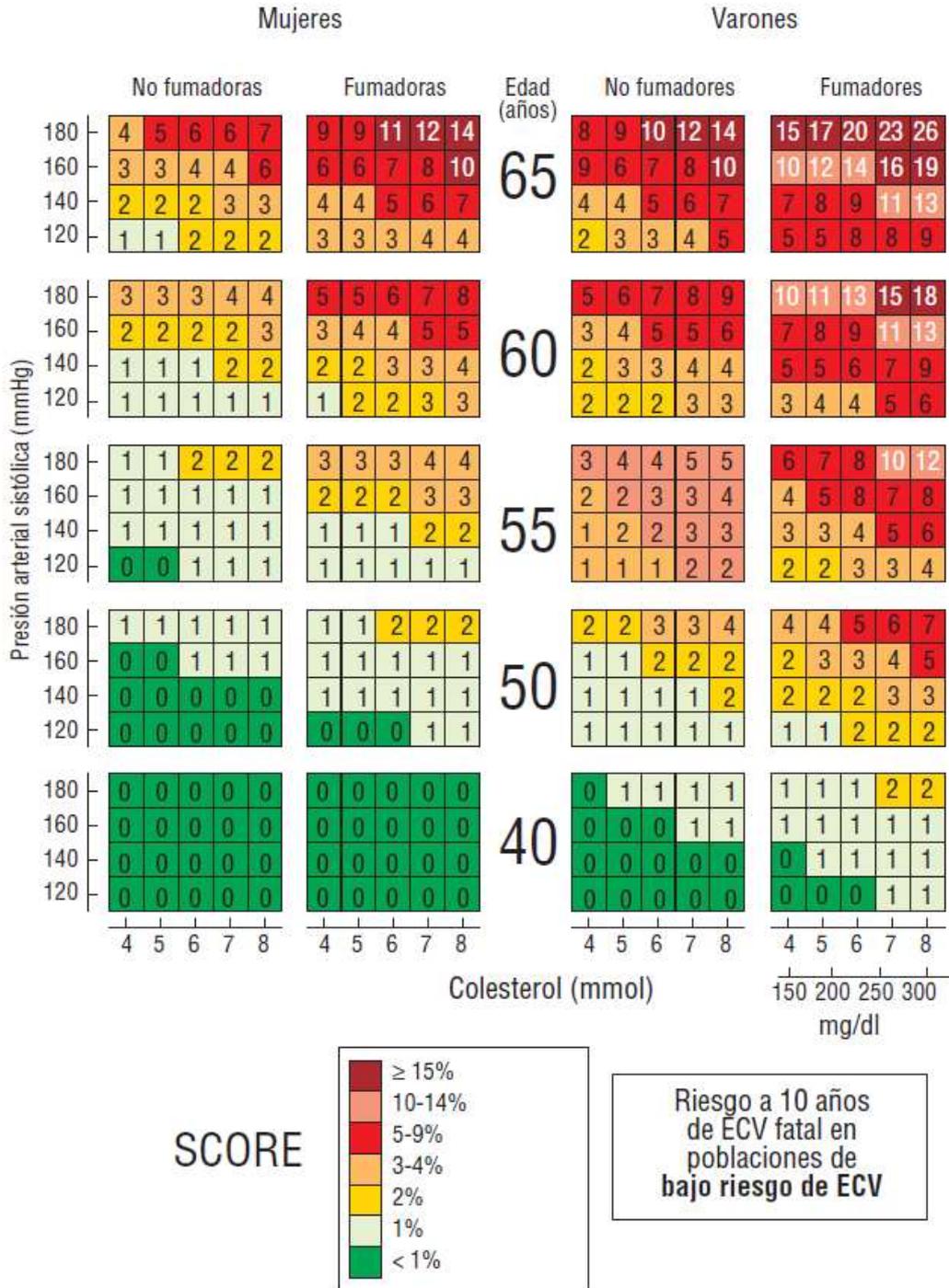
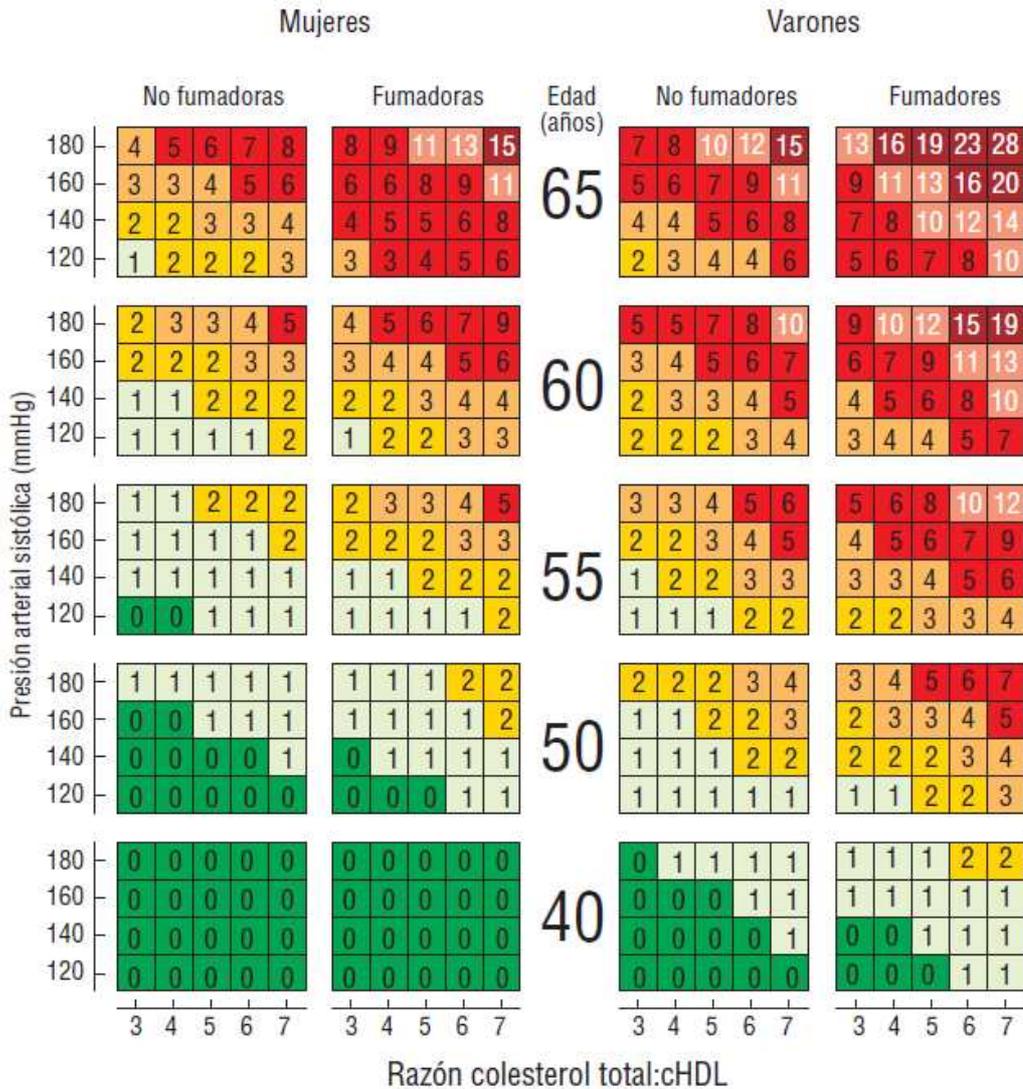
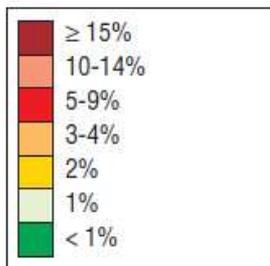


Figura 9. Tabla SCORE para poblaciones de bajo riesgo: c-HDL.
 (Tabla obtenida de: Rev Esp Cardiol 2008;61:e1-e49. © The European Society of Cardiology)



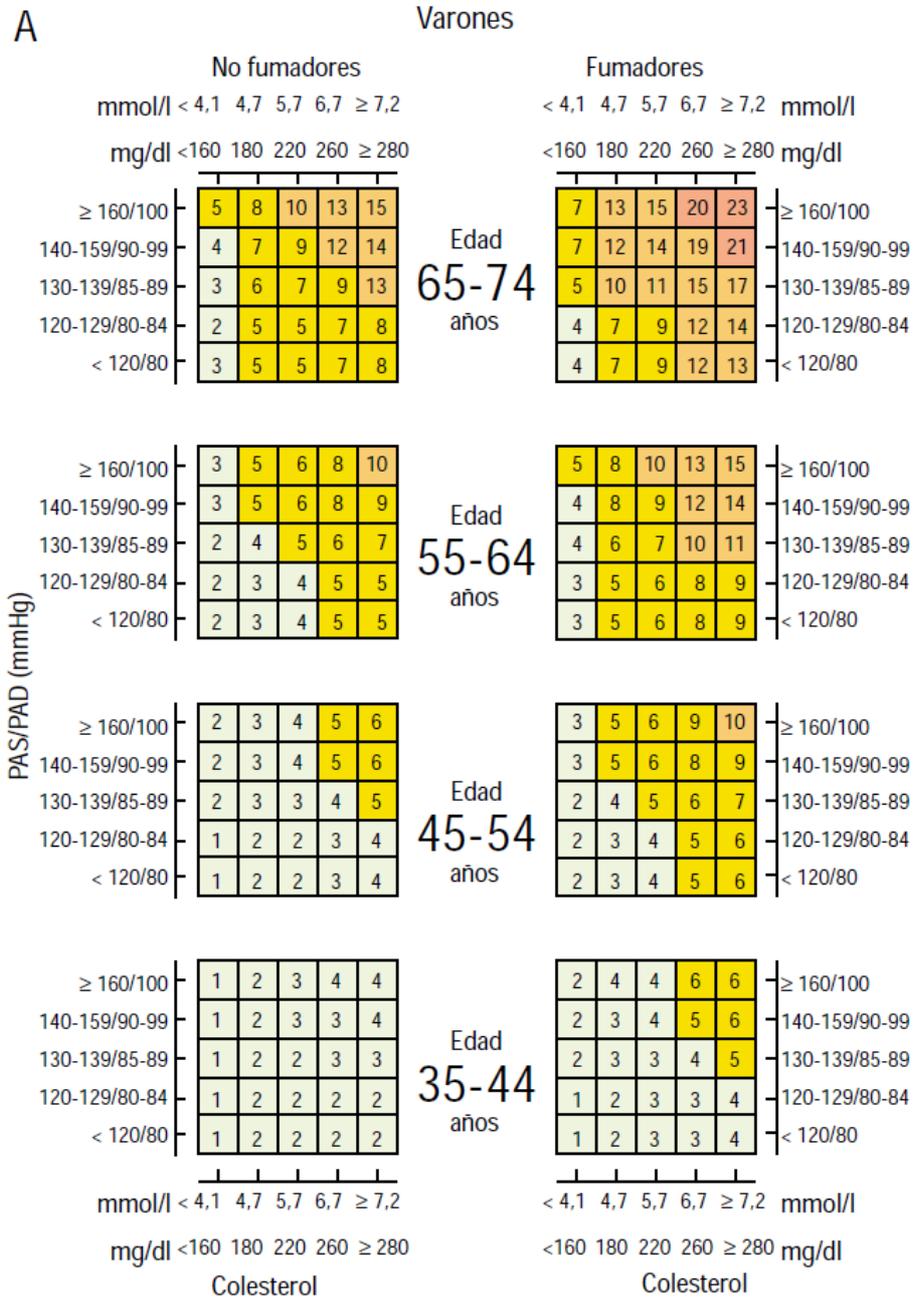
SCORE



Riesgo a 10 años de ECV fatal en poblaciones de bajo riesgo de ECV

Figura 10. Tablas elaboradas según estudio REGICOR. Estimación de riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada (Varones- no diabéticos).

(Tabla obtenida de: *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.)



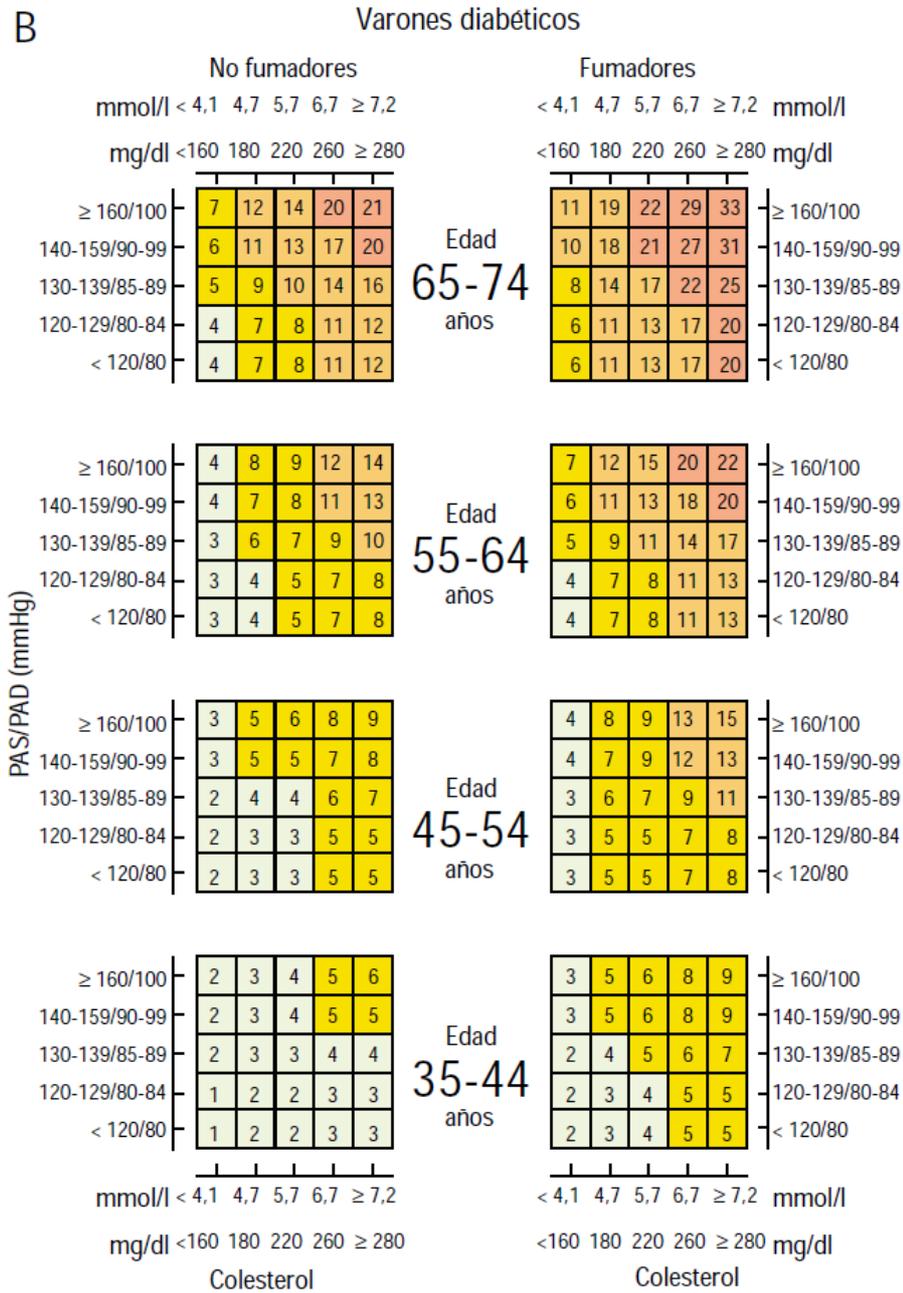
Si el cHDL < 35 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 1,5
 Si el cHDL ≥ 60 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 0,5

Riesgo a 10 años

Muy alto	> 39%
Alto	20-39%
Moderado	10-19%
Ligero	5-9%
Bajo	< 5%

Figura 11. Tablas elaboradas según estudio REGICOR. Estimación de riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada (Varones diabéticos).

(Tabla obtenida de: *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.)



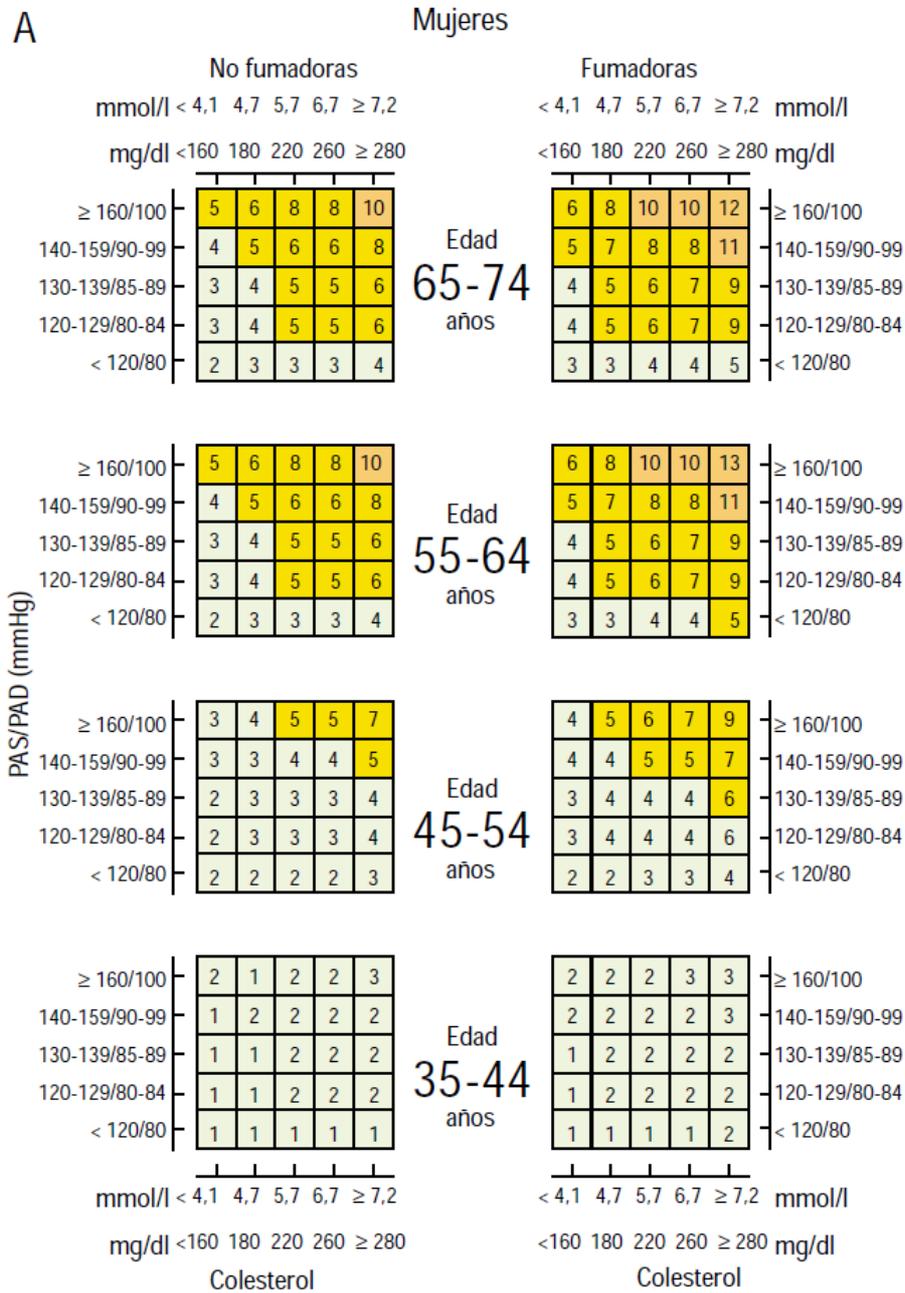
Si el cHDL < 35 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 1,5
 Si el cHDL ≥ 60 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 0,5

Riesgo a 10 años

Muy alto		> 39%
Alto		20-39%
Moderado		10-19%
Ligero		5-9%
Bajo		< 5%

Figura 12. Tablas elaboradas según estudio REGICOR. Estimación de riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada (Mujeres- no diabéticas).

(Tabla obtenida de: *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.)



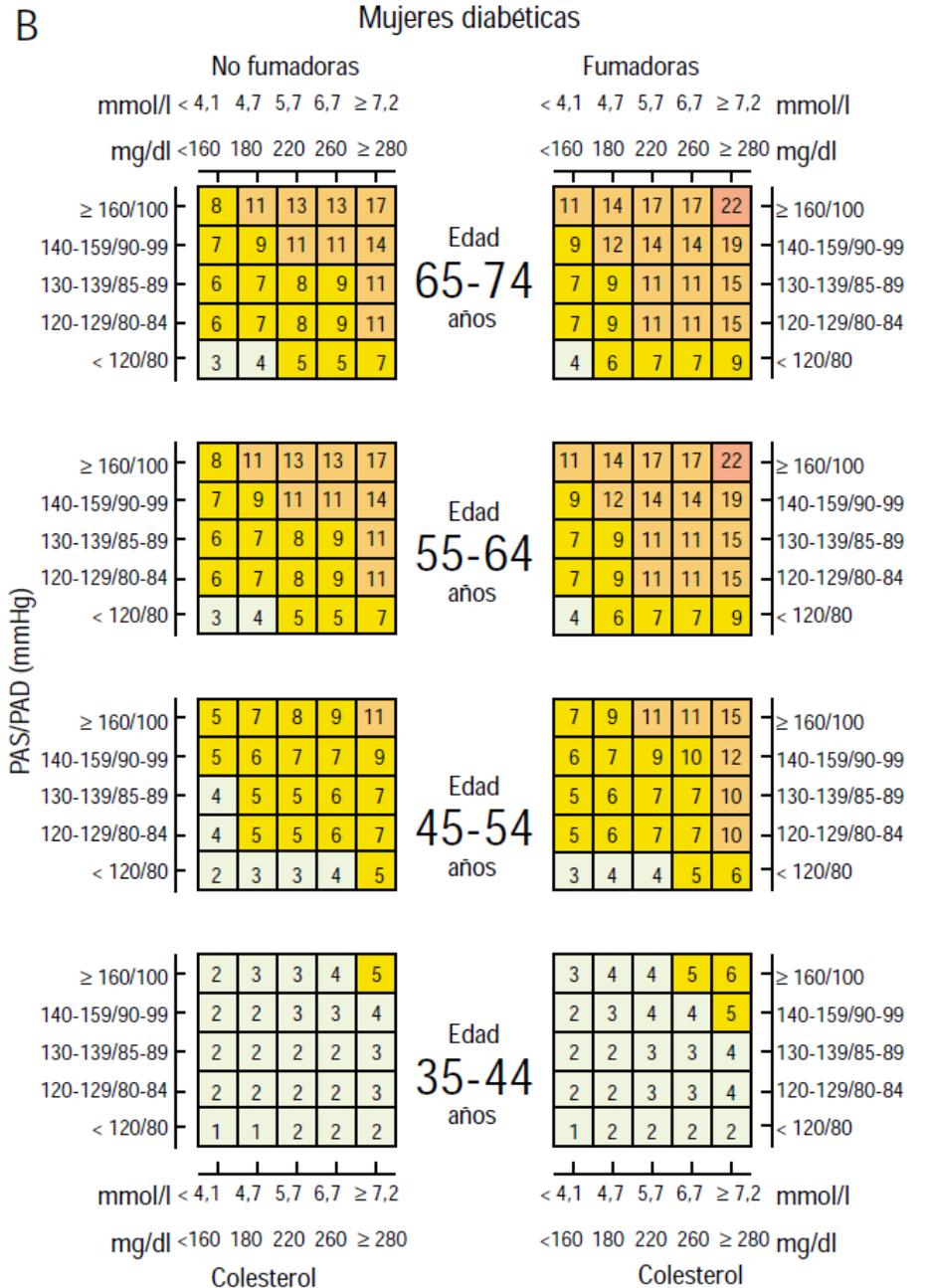
Si el cHDL < 35 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 1,5
 Si el cHDL ≥ 60 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 0,5

Riesgo a 10 años

Muy alto	> 39%
Alto	20-39%
Moderado	10-19%
Ligero	5-9%
Bajo	< 5%

Figura 13. Tablas elaboradas según estudio REGICOR. Estimación de riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada (Mujeres diabéticas).

(Tabla obtenida de: *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.)



Si el cHDL < 35 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 1,5
 Si el cHDL ≥ 60 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 0,5

Riesgo a 10 años

Muy alto	> 39%
Alto	20-39%
Moderado	10-19%
Ligero	5-9%
Bajo	< 5%

Figura 14. Tabla SCORE para cálculo de riesgo relativo.

(Tabla obtenida de: *Rev esp Cardiol* 2008;61:e1-e49. © The European Society of Cardiology)

		No fumador					Fumador				
Presión arterial sistólica (mmHg)	180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
	160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
	140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
	120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
		Colesterol (mmol)									

Figura 15. Clasificación del riesgo cardiovascular total según modelo cualitativo.
(Tabla obtenida de: Rev Esp Cardiol 2007;60:e1-e94.)

Presión arterial (mmHg)					
Otros factores de riesgo, LO o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HT grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HT grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HT grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Sin otros factores de riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto
1-2 factores de riesgo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional muy alto
3 o más factores de riesgo, SM, LO o diabetes	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto
Enfermedad cardiovascular o renal establecida	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto

El Riesgo bajo, moderado, alto y muy alto hace referencia al riesgo, a 10 años, de padecer un episodio cardiovascular mortal o no mortal.

Riesgo adicional: indica que el riesgo es superior al medio

La línea de trazos indica la manera en la que puede variar la definición de hipertensión en función del grado de riesgo cardiovascular total

PAP: presión arterial sistólica

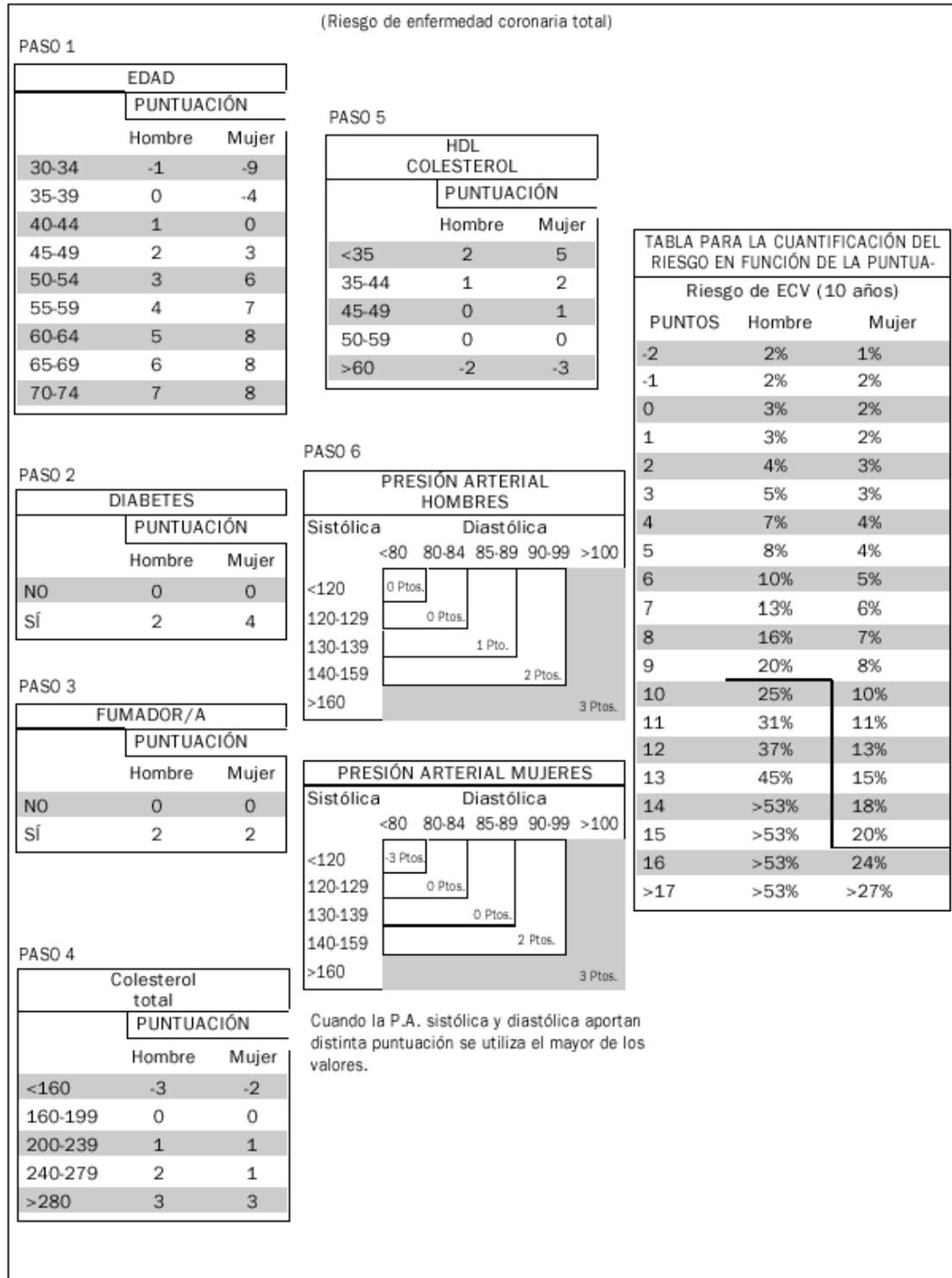
PAD: presión arterial diastólica

HT: hipertensión

LO: lesión subclínica de órganos

SM: síndrome metabólico

Figura 21. Tabla de riesgo cardiovascular del estudio Framingham, por categorías. (Tabla obtenida de: Medifam2001;11:122-39.)



ANEXO II: DEFINICIONES

Figura 16. Distribución del Índice de Masa Corporal.
(Clasificación de la OMS)

	IMC (kg/m²)
Peso bajo	< 18,5
Peso normal	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25,0 – 29,9
Obesidad Grado I	30,0 – 34,9
Obesidad Grado II	35,0 – 39,9
Obesidad Grado III (extrema)	≥ 40

IMC: Índice de masa corporal

Figura 17. Definición de síndrome metabólico según criterio de la ATPIII. (JAMA 2001; 285:2486-2497.)

AL MENOS 3 DE LOS SIGUIENTES COMPONENTES	
Obesidad abdominal (cm)	≥ 88, en mujeres ≥ 102, en hombres
Trigliceridemia (mg/dl)	≥ 150
c-HDL (mg/dl)	< 40, en hombres < 50, en mujeres
Presión arterial (mmHg)	≥ 130 y/o 85, o tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada
Glucemia basal (mg/dl)	≥ 110 y < 126 o diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticada

Figura 18. Definición de síndrome metabólico según IDF.
(*Lancet* 2005;366:1059-1062.)

OBESIDAD ABDOMINAL	≥ 80, en mujeres ≥ 94, en hombres
Y 2 O MÁS DE LOS SIGUIENTES	
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 150
c-HDL (mg/dl)	< 40, en hombres < 50, en mujeres o tratamiento específico hipolipemiante
Presión arterial (mmHg)	≥ 130 y/o 85 o tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada
Glucemia basal (mg/dl)	≥ 100 y < 126 o diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticada

Figura 19. Clasificación y definición de hipertensión arterial según las guías de 2007 de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología.

(Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1751-1762.)

	SÍSTÓLICA		DIASTÓLICA
OPTIMA	< 120	y	< 80
NORMAL	120 - 129	y/o	80 - 84
NORMAL ALTA	130 - 139	y/o	85 - 89
HIPERTENSIÓN GRADO 1	140 - 159	y/o	90 - 99
HIPERTENSIÓN GRADO 2	160 - 179	y/o	100 - 109
HIPERTENSIÓN GRADO 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HIPERTENSIÓN SISTÓLICA AISLADA	≥ 140	y	< 90

La hipertensión sistólica aislada ha de graduarse (1, 2, 3) con arreglo a los mismos valores de presión arterial sistólica en los intervalos indicados, siempre que los valores diastólicos sean < 90 mm Hg.

Los grados 1, 2 y 3 corresponden a la clasificación en hipertensión arterial leve, moderada y grave, respectivamente.

Cuando los valores de presión arterial sistólica y diastólica se encuentran en categorías diferentes, se aplica la categoría superior.

Figura 20. Índice Anatómico de Renier.

(Tabla obtenida de: Dr. Corral. Polimorfismos de las citocinas reguladoras de la actividad osteoclástica en la enfermedad ósea de Paget (EOP). [Tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2006)

LOCALIZACIÓN ÓSEA	%
Cráneo y cara (mandíbula)	17 (21)* (2)
Sacro	2
Coxis	4,5
Fémur	9,5 (9)
Rótula, Clavícula	0,5
Tibia	5
Radio, cúbito, peroné	1
Pie	4
Escápula	2
Húmero	3,5
Mano-muñeca	2
Toda la columna	8,5 (8)*
Columna cervical	1,5**
Columna dorsal	3,7**
Columna lumbar	3,3**
Costillas	5
Esternón	0,5

* Coeficientes en mujeres.

** El porcentaje medio para una vértebra cervical es de 0,2 (0,3 para C2), 0,3 para una vértebra torácica (de 0,25 a 0,5 según la vértebra) y 0,65 para una vértebra lumbar (de 0,55 a 0,75 según la vértebra).

Indice tobillo-brazo: ITB: <0,9 0,9-1,4 >1,4

SCORE FRAMINGHAM F. calibrada (REGICOR)
 S. metabólico: SI NO

RIESGO VASCULAR AÑADIDO:
 Referencia Añadido bajo Añadido moderado Añadido elevado
 Tratamiento de Paget:

0	¿Ha recibido tratamiento para la enfermedad? (en caso afirmativo pasar a 1)		Sí No				
Motivo indicación del tratamiento		Síntomas (dolor,...) Enfermedad activa (↑FA,...) Otras.....	Deformidad, fracturas. Complicaciones neurológ.				
1	Fármaco/dosis/vía		inicio/retirada				
Evolución marcadores			MES 0	mes	mes	mes	mes
		FA					
		FA ósea					
		Deoxipirid					
Evolución clínica							
Motivo retirada							
2	Fármaco/dosis/vía		inicio/retirada				
Evolución marcadores			MES 0	mes	mes	mes	mes
		FA					
		FA ósea					
		Deoxipirid					
Evolución clínica							
Motivo retirada							
3	Fármaco/dosis/vía		inicio/retirada				
Evolución marcadores			MES 0	mes	mes	mes	mes
		FA					
		FA ósea					
		Deoxipirid					
Evolución clínica							
Motivo retirada							

ANEXO IV: DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

1. COMUNICACIONES ACEPTADAS EN CONGRESOS INTERNACIONALES

- J. García-Aparicio, L. Corral-Gudino, J. del Pino-Montes, M. Alonso-Garrido, R. González Sarmiento, A.T. Vega-Alonso. **CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH PAGET DISEASE OF BONE. A DISEASE WITH AN ADVANTAGEOUS CARDIOVASCULAR PROFILE? International Symposium on Paget's Disease.** 8-9 July, 2009. Oxford. United Kingdom.
- J. García-Aparicio, L. Corral-Gudino, M. Borao, T. Vega, A. Carpio, R. López-González, M. Sanchez-González, C. Montilla-Morales, S. Gómez-Castro, J. del Pino-Montes. **PAGET DISEASE AND CARDIOVASCULAR RISK. European Congress of Rheumatology. The European League Against Rheumatism (EULAR 2009).** 10-13 June, 2009. Copenhagen. Denmark.

2. COMUNICACIONES ACEPTADAS EN CONGRESOS NACIONALES

- J. García-Aparicio, L. Corral-Gudino, C. Montilla, S. Gómez-Alonso, J. del Pino-Montes. **¿ES LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET UN FACTOR DE PROTECCIÓN DE RIESGO VASCULAR? XI Congreso de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM).** 21-24 Noviembre, 2006. Málaga.
- J. García-Aparicio, L. Corral-Gudino, C. Montilla-Morales, J. Del Pino-Montes. **ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET Y RIESGO CARDIOVASCULAR. XIV Congreso de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM).** 27-30 Octubre, 2009. Santander.
- J. García-Aparicio, L. Corral-Gudino, S. Gómez-Alonso, J. Del Pino-Montes **XXXV Congreso nacional de la Sociedad Española de Reumatología (SER).** 20-22 Mayo, 2009. Murcia.

