Federico Repáraz Abaitua

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: SEGUIMIENTO EN UNA POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL

Facultad de Medicina.
Universidad Complutense de Madrid. 1997

El presente trabajo "***Factores de riesgo cardiovascular: seguimiento en una población infanto-juvenil***" presentado por D. Federico Repáraz Abaitua para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Virgen del Camino y en el Departamento de Pediatría del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón".

Revisado el texto, estamos conformes con su presentación para ser juzgado.

Pamplona, Septiembre de 1997

Prof Dr. Ignacio Villa Elizaga

Dra. Rosa Elcarte López

Índice

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: SEGUIMIENTO EN UNA POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL

Presentación

El 40,7% de las defunciones ocurridas en España durante el año 1991 fueron debidas a enfermedades del aparato circulatorio[1]. Estas enfermedades son responsables del 18,1% del total de años de vida potencialmente perdidos[1,2].

El conocimiento de los principales factores de riesgo modificables de las enfermedades cardiovasculares, permite su prevención. Entre ellos destacan el consumo de tabaco, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la dieta inadecuada, la obesidad y el sedentarismo. No se conoce ninguna población con incidencia elevada de cardiopatía isquémica en la que los niveles medios de colesterolemia sean bajos[3]. Por otro lado, cambios en la prevalencia de los factores de riesgo explican los cambios en la mortalidad cardiovascular[4-7].

Desde el punto de vista epidemiológico, se entiende como factor de riesgo el que es predictor estadístico de enfermedad. En patologías no infecciosas, y aceptando la noción de etiología multifactorial, se considera que un determinado factor de riesgo puede presentar una asociación causal con la enfermedad cuando cumple los criterios descritos por **B. Hill**[8] en 1965.

Existe en la actualidad una gran controversia en aceptar que los factores de riesgo de las ***enfermedades cardiovasculares (ECV)*** de la edad adulta, lo sean desde la infancia y adolescencia.

Esta controversia se apoya en tres hechos fundamentales de la historia natural de las *ECV*: en primer lugar, el riesgo cardiovascular se inicia en la infancia y la enfermedad se establece en la edad adulta; en segundo lugar, presumiblemente los niños con dislipemia presentarán niveles lipídicos alterados en la edad adulta; y por último, los estilos de vida asociados con las *ECV (tabaquismo, obesidad, hábitos dietéticos)* se adoptan durante la infancia.

En *España*, la prevalencia de *hipercolesterolemia* en niños es alta, situándose en torno a un 21% de la población entre 4 y 17 años[9,10]. Existen, por lo tanto,

importantes razones para pensar que en un futuro la prevalencia de factores de riesgo en la población adulta tenderá a aumentar si no se toman las medidas correctoras necesarias.

A diferencia de los ya clásicos estudios longitudinales en adultos, como el de *Framingham*[11-15] o el de los *Siete Países*[16], en la infancia existen pocos trabajos que confirmen que niños con factores de riesgo cardiovascular hayan padecido la enfermedad en edad adulta ECV[17]. Estos estudios, denominados como *de seguimiento* o *tracking*, analizan la continuidad en el tiempo de una variable biológica concreta; habitualmente, en los estudios epidemiológicos desarrollados en la infancia, esta variable se mide por la permanencia de un parámetro en un determinado percentil a lo largo del tiempo.

Son varios los trabajos desarrollados en la edad infantil, cuyos resultados son contradictorios. Por ello en la actualidad se está investigando acerca de: si existe o no el *tracking*, desde qué edad se establece, si el *tracking* está influido por la definición de la patología analizada, y si es diferente o no entre personas con antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares o de dicho factor de riesgo y personas sin antecedentes.

La pregunta que intentamos responder en esta investigación es la siguiente: *¿ ciertos factores de riesgo cardiovascular que aparecen en la infancia, se seguirán manteniendo en la juventud y en el principio de la vida adulta?*

En el año 1987, comienza en Navarra el ***estudio PECNA*** *(Prevención de enfermedades cardiovasculares en Navarra).* Mediante una metodología estandarizada se realizó un corte transversal para analizar la epidemiología de los *factores de riesgo cardiovascular* en la población infanto-juvenil de *Navarra* en el año 1987. En función de los resultados obtenidos, y en la misma dinámica que los principales estudios epidemiológicos sobre el tema realizados a nivel mundial, en 1993 se realizó el seguimiento de una subcohorte de la población estudiada seis años antes.

El trabajo que a continuación presentamos está estructurado en seis capítulos: enfermedades cardiovasculares, objetivos, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones. En el primer capítulo se realiza una actualización sobre los aspectos más relevantes de las enfermedades cardiovasculares, en relación a su clasificación, etiopatogenia, epidemiología, factores de riesgo, prevención y, de forma más extensa, el tracking de los factores de riesgo cardiovascular desde la infancia a la edad adulta. En un segundo capítulo, se exponen detalladamente los objetivos del trabajo y su marco conceptual dentro del estudio Pecna, así como se formulan las hipótesis que se van a contrastar en la investigación. En tercer lugar, el

capítulo de material y métodos está dedicado a la metodología utilizada, repasando aspectos como la selección de la muestra, el diseño del estudio, la recogida de datos, el trabajo de campo, la elaboración de las bases de datos, el análisis estadístico y el control de sesgos. El capítulo cuarto expone los resultados de la investigación, ordenados en tres apartados: el primero, referente a la participación; el segundo, a la descripción de variables, con los resultados de la tendencia de los valores medios de los parámetros analizados, junto con la prevalencia de los factores de riesgo; y el tercero, que expone los resultados del tracking. En la discusión (quinto capítulo) se analizan los resultados descritos anteriormente, comparándolos con los encontrados en otras poblaciones. Así mismo se trata de encontrar justificación a los resultados obtenidos, algunos de ellos diferentes a los esperados. Por último, el sexto capítulo concluye los principales resultados encontrados en la investigación y analizados en la discusión, respondiendo de forma directa a las hipótesis planteadas en el capítulo de objetivos.

Agradecimientos: La realización de un trabajo de investigación con las características del que estamos presentando, requiere lo colaboración, la mayor parte de las veces de manera desinteresada, de gran cantidad de personas e instituciones. Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas e instituciones:

- A la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, por la oportunidad que me ha brindado en mi formación.

- Al Hospital Virgen del Camino, por haber apoyado permanentemente la investigación, y en particular a los Servicios de Pediatría, Laboratorio y Medicina Preventiva.

- A la Dra. Rosa Elcarte, impulsora del trabajo Pecna desde sus inicios, y codirectora de esta tesis doctoral.

- Al Profesor Ignacio Villa, por su apoyo al estudio Pecna, a la realización de este trabajo y por la dirección del mismo.

- Al equipo de médicos y enfermeras que participó en la recogida de datos en los colegios, en especial al Dr. Jesús Iñigo y a Sara Sanchez por su colaboración en el diseño del trabajo y en la realización el trabajo de campo.

- A las personas que me han asesorado en la elaboración de este documento: Charo Repáraz, profesora de Metodología de Investigación en la Universidad de Navarra; María Chueca, médico especialista en

Endocrinología Pediátrica; Jesús García de Jalón, médico especialista en Medicina Preventiva.

- A las instituciones que han colaborado en la financiación de este trabajo:
  - Fondo de Investigación Sanitaria (Expte. 94/0862) del Instituto de Salud Carlos III.
  - Departamento de Salud del Gobierno de Navarra.
  - Fundación Ramón Areces.
- A todos los niños y jóvenes navarros.

En el primer capítulo vamos a exponer algunos de los aspectos más relevantes en relación con las enfermedades cardiovasculares. Este capítulo está dividido en seis partes: la primera parte es un breve resumen del concepto y la clasificación de la patología cardiovascular y su relación con el proceso aterosclerótico; a continuación nos introducimos en la etiopatogenia de la aterosclerosis, con especial hincapié en su inicio en la edad pediátrica. En tercer lugar se repasa la situación epidemiológica, tanto en su mortalidad como en relación a la morbilidad. Las tres partes restantes se dedican a los factores de riesgo de la enfermedad: definición y prevalencia, estrategia-eficacia de las intervenciones y por último, nos introduciremos en los estudios de tracking realizados.

1

Primer Capítulo

Enfermedades cardiovasculares

I.1.- Primera parte: concepto y clasificación.

Las enfermedades cardiovasculares, por su frecuencia y su variada etiología, representan un importante problema de Salud Pública.

Históricamente, el carácter degenerativo e irreversible de la mayor parte de las enfermedades del corazón y de los grandes vasos llevó, por lo menos hasta casi la mitad de este siglo, a dar más importancia al análisis de las alteraciones de la morfología y de la función cardíaca que al estudio de su origen, etiología, fisiopatología y factores de riesgo. En la década de los años 30, tal como comenta **Write**[18] en el prólogo del libro *Cardiología Preventiva* se cruzan en *Estados Unidos* las curvas de frecuencia de la *cardiopatía reumática,* en descenso, y de la *cardiopatía isquémica* en aumento. Un fenómeno similar lo hemos vivido en España 30 años más tarde.

Para comprender la importancia de las enfermedades cardiovasculares (ECV) resulta básica una clasificación, al menos de aquellas de mayor interés desde el punto de vista de la *Salud Pública*[19]. La clasificación que se presenta a continuación considera únicamente la patología cardiovascular derivada del proceso aterosclerótico, excluyendo el resto (*cardiopatías congénitas y reumática, enfermedad tromboembólica venopulmonar, miocardiopatía primaria y secundaria y miocardiopatía hipertensiva*). Así por lo tanto, al hablar de ECV, en realidad a lo que nos vamos a referir es a las complicaciones clínicas de la *aterosclerosis.*

La **Organización Mundial de la Salud** define la aterosclerosis como una combinación variable de cambios en la íntima de las arterias que contribuye a la acumulación focal de los lípidos, hidratos de carbono complejos, sangre y derivados hemáticos, tejidos fibrosos y calcio[38].

La **aterosclerosis** es la forma más frecuente de *arteriosclerosis,* término genérico que significa el engrosamiento y endurecimiento de la pared

arterial[20]. Clínicamente, se clasifica en relación con la aparición de manifestaciones cardiacas y extracardiacas[21], tal como se expone en la tabla I.1.

Tabla I.1.- *Clasificación de las enfermedades cardiovasculares.*

Manifestaciones cardíacas	**Manifestaciones extracardíacas**
Cardiopatía isquémica:	Aneurisma de aorta
Angor pectoris	Síndrome de *Leriche*
IAM	Claudicación intermitente
Muerte súbita	Aterosclerosis cerebral:
Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cerebral crónica
Arritmias	Accidente isquémico transitorio
	Déficit isquémico reversible
	Ictus establecido
	Aterosclerosis orgánica
	Aterosclerosis mesenténica
	Aterosclerosis renal

Desde el punto de vista de la *Salud Pública*, la *cardiopatía isquémica* y la *aterosclerosis cerebral*, por su frecuencia y elevada mortalidad, constituyen las principales patologías cardiovasculares[19].

I.1.1. Cardiopatía isquémica

La **aterosclerosis coronaria** está presente en la mayoría de los varones de edad media, pero sólo se manifiesta en unos pocos. Existen factores que se pueden denominar *desencadenantes*, tales como *cambios en la placa, trombosis coronaria, espasmo coronario* y *alteraciones hemodinámicas*, que tienen que intervenir para que un determinado estado aterosclerótico de las arterias coronarias se manifieste en enfermedad. Por el contrario, existen otros factores protectores que hacen que un determinado individuo tarde más tiempo en manifestar una isquemia miocárdica, o no lo haga en modo alguno; tal es el caso del desarrollo de una buena red colateral.

El término cardiopatía isquémica engloba básicamente los síndromes de *angor pectoris* y de *infarto agudo de miocardio* (IAM).

I.1.2. Aterosclerosis cerebral

La afectación de las arterias cerebrales puede causar diferentes síndromes clínicos, dependiendo del carácter transitorio o permanente de la afectación y de la topografía del territorio afecto. Según la evolución temporal del déficit neurológico, los *accidentes cerebrovasculares* se clasifican en *accidente*

isquémico transitorio (AIT), *déficit neurológico isquémico reversible, ictus en progresión e ictus establecido.*

1.2.- Segunda parte: etiopatogenia

En la etiopatogenia de la **aterosclerosis** han sido involucrados múltiples factores, tanto endógenos como exógenos, que condicionan la respuesta biológica de las células de la pared arterial. Además de los "clásicos" factores de riesgo (*colesterol, lipoproteínas, tabaquismo, obesidad e hipertensión arterial, entre otros*), nuevos factores se han relacionado con la enfermedad y se proponen como posibles elementos para la identificación de sujetos en riesgo: *inmunoglobulinas, componentes del complemento y subpoblaciones linfocíticas*[22], *niveles de bilirrubina sérica*[23,24], el *fibrinógeno*[25], las *apoproteínas*[26-28] necesarias para la absorción y secreción de los lípidos, *marcadores genéticos*[29-34] y la *galactosa,* como azúcar terminal de la *apolipoproteína apo B-100*[35] entre otros, hasta formar un grupo de más de 200 factores de riesgo que han sido relacionados con el proceso aterosclerótico[36].

Con el paso de los años, la *hipercolesterolemia* ha quedado totalmente ligada con la *aterosclerosis.* La íntima relación entre lípidos y enfermedad vascular ha llegado a formularse como la *hipótesis de los lípidos*[37], según la cual las alteraciones lipídicas son un factor básico en la génesis de la placa de ateroma. De esta forma, la infiltración lipídica a través del endotelio vascular sería el punto de arranque del proceso.

I.2.1. Historia natural de la placa de ateroma

Desde un punto de vista estructural, las lesiones de la aterosclerosis se dividen en unas iniciales, que corresponden a la íntima (*edema focal y estría grasa*), y otras que aparecen cuando éstas evolucionan y se complican[20,39,40]: *placa fibrosa y lesiones complicadas.*

Estría grasa

La ***estría grasa*** es la lesión más precoz. En conjunto, son planas o discretamente elevadas y no estrechan la luz del vaso. A nivel microscópico están formadas por cúmulos de *células espumosas* (macrófagos en su mayor parte) y *células musculares lisas* cuyo citoplasma se encuentra repleto de lípidos,

en gran parte colesterol y sus ésteres. Tienen una distribución universal y la mayoría de ellas desaparecen y son inofensivas[20]. Sin embargo, algunas estrías pueden evolucionar hacia *placas fibrosas.*

Placa fibrosa

La ***placa fibrosa*** representa una fase más avanzada, que sustituye en su localización a la estría. Es una lesión de la capa íntima, de aspecto firme y elevado y de color gris pálido, brillante. Microscópicamente está formada por *células musculares lisas* rodeadas por una matriz de tejido conjuntivo y lípidos intra y extracelulares. Se localizan de forma predominante en la *aorta descendente* (parte anterior), en los orificios de salida de las ramas de la *aorta,* en las coronarias, en las *arterias de las extremidades inferiores, aorta torácica descendente, carótidas internas* y ramas del *polígono de Willis.*

La *placa fibrosa* sí disminuye el diámetro de la luz del vaso y puede mostrar ulceraciones, trombosis y calcificaciones que a su vez pueden ocasionar debilidad de la capa muscular, provocando la aparición de aneurismas y otras lesiones complicadas de la aterosclerosis.

Lesiones complicadas

Cuando la *placa fibrosa* aumenta de tamaño, con frecuencia se *ulcera.* Sobre estas **úlceras** se fijan las plaquetas que dan lugar a la formación de **trombos;** estos pueden o no ocluir la pared del vaso. Por otro lado, la aparición de **hemorragias** a partir de la placa fibrosa puede dar lugar a un aumento de la *fibrogénesis* y con frecuencia a la aparición de **calcificaciones** vasculares.

Este conjunto de placas fibrosas y lesiones complicadas y calcificadas constituyen la *placa de aterosclerosis,* base anatomo-patológica de las enfermedades cardiovasculares.

I.2.2. El papel de los antioxidantes

Los datos actuales permiten establecer que la captación masiva de lípidos por las células de la pared arterial requiere una modificación previa, en concreto su *oxidación*[41]. En relación a este hecho se están implicando numerosas sustancias o factores que, actuando como *antioxidantes,* dificultan el desarrollo de la *ateromatosis* y por tanto enlentecen el proceso de la enfermedad.

La ***oxidación de las LDL*** se produce por la acción de *radicales libres* que pueden ser producidos por células tales como los macrófagos o las propias células endoteliales[42]. Se ha demostrado en hombres jóvenes supervivientes a un episodio de infarto de miocardio una mayor susceptibilidad por parte de sus

lipoproteínas *LDL* del plasma para ser oxidadas[43].

Como principales agentes antioxidantes en la génesis de la placa de ateroma se han involucrado, entre otros, la *Vitamina E*[44]; y el hierro[45] como facilitador del fenómeno de oxidación.

De gran actualidad es la función que el consumo de *alcohol* tiene en relación a la enfermedad cardiovascular. Desde el *Lipid Research Laboratory* se ha comunicado el posible efecto antioxidante del ***vino tinto*** frente al *vino blanco*[46]. El consumo discreto, pero diario de *vino tinto* en las comidas se considera una de las características de la denominada *dieta mediterránea* con conocido efecto protector sobre el fenómeno aterosclerótico[47-49].

I.2.3. La edad pediátrica como inicio de la enfermedad

Aunque las manifestaciones clínicas de las ECV tienen lugar en la edad adulta, el substrato anatomo-patológico inicia su formación en las primeras fases de la vida[50].

La demostración de que la aterosclerosis comienza en los niños se obtiene de la revisión de los estudios necrópsicos realizados en: a) personas de estos grupos de edad que fallecieron por causa accidental, y b) en soldados muertos en combate. En 300 autopsias de *soldados muertos en Corea,* con una edad media de 22 años, se comprobó que en el 77% de los casos existían signos de alguna lesión aterosclerótica, desde pequeños engrosamientos de la íntima a oclusiones de algún vaso coronario[51,52]. Parecidos resultados se obtuvieron años más tarde[53] en el estudio de 105 *soldados muertos en Vietnam,* donde se encontraron lesiones en un 45% de los casos.

En los estudios de ***Holman y Strong***[54] llevados a cabo en New Orleans a lo largo de las décadas 50 y 60, sobre un análisis de 1.600 autopsias se comprobó la existencia de estrías grasas aórticas en parte de los niños menores de tres años y en la práctica totalidad de los mayores de esa edad.

En el ***Bogalusa Heart Study***[55] se demuestra, tras el estudio de niños y adolescentes (de 7 a 24 años) fallecidos en accidente, la presencia de estrías grasas en la aorta de un 5% de los fallecidos y en un 1% de los vasos coronarios.

Asimismo, se ha encontrado en el estudio de *Bogalusa* y en el *Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth Project* **(PDAY)** una fuerte asociación entre los niveles lipídicos de colesterol total con la frecuencia y extensión de las lesiones iniciales de aterosclerosis[56-58].

En relación a la hipertensión arterial, se ha podido comprobar en diversos trabajos que está ya presente en esta edad y persistirá en la edad adulta[59,60].

De lo anteriormente expuesto puede deducirse que la aterosclerosis es un problema que se inicia en la infancia. Este hecho tiene una gran transcendencia, ya que las estrías grasas y la placa fibrosa pueden ser reversibles, tal como se ha comprobado en animales de experimentación[61-63] y como se ha verificado en seres humanos mediante angiografías[64,65]. Ahora bien, en estados avanzados, cuando las lesiones se ulceran y se calcifican, estas ya no son susceptibles de regresión[66].

En este sentido, existen en la actualidad datos que permiten pensar que la intervención sobre factores de riesgo coronario pueden evitar la progresión de la lesión e incluso inducir su regresión[6,7,67]. Estos resultados se han obtenido mediante intervenciones realizadas tanto a nivel comunitario[68-69] como mediante ensayos clínicos[70,71].

Pero no sólo la enfermedad aterosclerótica comienza en la infancia. Ciertos hábitos que influyen en la aparición de los factores de riesgo, como son la *dieta, el ejercicio físico o el tabaquismo* - que influyen en la aparición de los factores de riesgo- también se inician en esta época de la vida.

I.3.- Tercera parte: epidemiología de las enfermedades cardiovasculares

Las causas de defunción que se observan en la actualidad en los países industrializados obedecen a lo que se denomina ***"proceso de transición epidemiológica"*** que abarca desde el predominio y posterior control de las enfermedades infecciosas hasta el auge progresivo de las enfermedades no transmisibles. Este grupo de patologías está formado de forma principal por las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y las enfermedades respiratorias.

Este cambio de patrón en la frecuencia de las causas de muerte ha sido atribuido al incremento de la esperanza de vida, a la modificación de la estructura por edad de las sociedades y al fenómeno de urbanización junto con los cambios en los estilos de vida que conlleva, dentro de lo que se ha venido a definir como determinantes de salud[72,73]. Como característica

diferencial frente a las enfermedades transmisibles, éstas están producidas por factores complejos, en los que interviene una multicausalidad (múltiples causas concurrentes) y además, un mismo factor puede producir varias enfermedades; por ejemplo, en las enfermedades cardiovasculares intervienen causas tales como: tabaco, colesterolemia, hipertensión, etc.; y, a su vez, el tabaco también es causa de cáncer de pulmón y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otras.

Como consecuencia de esta *transición epidemiológica*, las *enfermedades cardiovasculares* (ECV) constituye desde mediados de este siglo[74] cerca de la mitad de la mortalidad global del mundo desarrollado. Por otro lado, la mayoría de los países en vías de desarrollo se encuentran actualmente en el proceso de transición mencionado, por lo que las ECV podrían convertirse en un futuro próximo en la primera causa de muerte a nivel mundial[75].

I.3.1. Mortalidad cardiovascular a nivel mundial y en España

El estudio de la frecuencia y distribución de las enfermedades cardiovasculares comenzó después de la *II Guerra Mundial*, con los estudios de *Minnesota*[76] y el de *Framingham*[11]. El hallazgo de lesiones ateroscleróticas coronarias en el 77% de los soldados americanos muertos en acciones bélicas durante la guerra de *Corea*[51,52], justificó la realización del ***Proyecto Internacional de Aterosclerosis (International Atherosclerosis Project)***[77] que analizó la incidencia de aterosclerosis en 23.000 autopsias de sujetos entre 10 y 69 años, de 14 países diferentes, demostrando entre otras cosas considerables diferencias geográficas y raciales en la incidencia de este fenómeno.

Con estos datos se inició, por parte de **Ancel Keys**, un trabajo prospectivo multinacional para esclarecer el papel de las diferencias culturales en la patogenia de la aterosclerosis: ***el estudio de los Siete Países***[78]. Después de 10 años de seguimiento, resultó muy llamativa la diferencia de frecuencia de mortalidad por enfermedad cardioisquémica; muy baja en las poblaciones mediterráneas y en la japonesa, frente a la americana y a las del centro y norte de Europa.

Estos resultados, junto con otros posteriores, permiten apreciar, a nivel mundial, *dos patrones epidemiológicos claramente definidos*: por un lado los países del *norte de Europa* y los *Estados Unidos*, donde se presentan las tasas más altas de mortalidad por ECV del mundo, a expensas básicamente de la mortalidad por cardiopatía isquémica, y por otro lado, nos encontramos con los países del *sur de Europa* con tasas menores de mortalidad por ECV, influidas sobre todo por la mortalidad por enfermedades cerebro-vasculares,

que superan en algunos casos a las de los países nórdicos.

En 1988, **Vemura y Pisa**[79] describieron los datos de la tendencia de la mortalidad en los países industrializados desde 1950. Los datos analizados muestran una tendencia a la baja a partir de 1970, de forma contraria a la tendencia creciente constatada durante los años 50 y 60. Al analizar las posibles causas de este descenso, **Yarnell y cols**[80] observan que este se asocia con mejoras en las circunstancias económicas que conllevan a una asistencia sanitaria en mejores condiciones, mientras que los resultados del estudio *Framingham*[12] lo relacionan con la modificación en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular.

En España, la tendencia de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares ha sido estudiada por **Banegas y cols**[81,82] mostrando una disminución a un ritmo anual del 1,26% en varones y del 1,60% en mujeres, en el período comprendido entre 1968 y 1987. Esta tendencia puede ser responsable del ahorro potencial de más de 12.000 muertes por enfermedad cardiovascular en el año 1987, si la tasa de mortalidad hubiese sido similar a la del año 1976[82]. Estos resultados son coincidentes con los observados con otros investigadores que han estudiado el mismo proceso en distintos años y grupos de edad[83-85].

Según la información epidemiológica del ***Ministerio de Sanidad y Consumo*** del año 1995[86], la evolución en los últimos 20 años de las tasas de mortalidad ajustadas por edad de las enfermedades cardiovasculares totales y la cerebrovascular, muestra una tendencia descendente, mientras que la mortalidad por cardiopatía isquémica permanece estabilizada.

En relación al resto de los países, la situación de España es relativamente favorable. La mortalidad por enfermedad cerebrovascular (ECE) se encuentra en una posición intermedia[87], mientras que la cardiopatía isquémica tiene una mortalidad baja.

Como se observa en la tabla adjunta, obtenida de las estadísticas publicadas por la *OMS* (World Health Statistics Annual, 1994. WHO Geneva 1995), *Francia* presenta las tasas más bajas de mortalidad de los países desarrollados. Países como *Estados Unidos y Canadá* tienen altas tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica, similar a la encontrada en *Finlandia.*

Otro dato significativo es el referido a *Bulgaria,* con unas altísimas tasas para todas las patologías del aparato circulatorio. Estas cifras, que también se están observando en otros países del *este de Europa,* indican que la epidemia de las enfermedades cardiovasculares se desplaza a lo largo del continente,

de la misma forma que lo han hecho de forma previa los factores de riesgo.

Tabla I.2.- Análisis de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares* en distintos países. World Health Statistics Annual, 1994.

País	Año	Género	ECV	CI	ECE
España	1991	T	284,6	75,0	89,3
		V	335,4	108,4	97,4
		M	241,7	48,4	82,4
Finlandia	1993	T	385,8	224,4	97,0
		V	513,5	326,4	106,7
		M	295,2	153,8	89,1
Francia	1992	T	195,1	58,6	51,1
		V	254,6	87,1	60,6
		M	150,5	37,0	44,1
Alemania	1992	T	368,2	155,8	86,5
		V	473,1	226,0	98,9
		M	299,7	110,4	78,8
Holanda	1992	T	280,0	118,2	67,6
		V	369,5	175,1	74,0
		M	214,2	76,4	62,7
Bulgaria	1993	T	705,7	237,8	241,8
		V	849,7	304,6	282,2
		M	582,3	180,1	207,2
Canadá	1992	T	254,2	147,0	47,1
		V	329,9	204,9	51,2
		M	194,3	101,2	43,6
Japón	1993	T	208,0	34,0	77,9
		V	257,3	45,7	93,3
		M	171,6	25,3	66,7
EE.UU.	1991	T	320,4	169,9	48,3
		V	409,9	231,0	52,0
		M	252,7	124,4	45,3

*: Tasas estandarizadas (por 100.000 habitantes) por edad y sexo a la población europea.
T: Total; V: Varones; M: Mujeres.
ECV: Enfermedades del Aparato circulatorio (CIE 25-30).
CI: Cardiopatía Isquémica (CIE 27).
ECE: Enfermedad Cerebrovascular (CIE 29).

I.3.2. Situación en Navarra de la mortalidad cardiovascular

En *Navarra,* ya en el año 1989 la esperanza de vida al nacer era algo más alta que el promedio a nivel estatal, tanto en hombres (74,6 años frente a 73,4), como en mujeres (81,9 frente a 80,5). Comparando con las cifras

europeas, la esperanza de vida en *Navarra* es similar a la observada en países como *Francia o Países Bajos*[88]. El resto de países de la *Unión Europea* presentan en general esperanzas de vida algo más bajas. Al igual que en el resto de los países desarrollados, también en *Navarra* las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad, como queda reflejado al analizar las tasas ajustadas de mortalidad (Tabla I.3).

Navarra destaca, tanto en hombres como en mujeres, por presentar tasas más bajas de enfermedades circulatorias que el promedio de la población española y que los países de la *Unión Europea*, excepto *Francia*. Por otro lado, la tendencia de la mortalidad cardiovascular ha presentado un fuerte descenso en las últimas décadas. En el período 1976-1986 se observó una reducción del 9,28% de la tasa bruta de mortalidad cardiovascular en Navarra que, estandarizada por edad y sexo, demuestra una tendencia decreciente estadísticamente significativa en ambos géneros[89]. También el análisis de la evolución de la mortalidad por *cardiopatía isquémica* entre 1975 y 1993 muestra un fuerte descenso[90].

En la siguiente tabla se exponen las diez causas de mortalidad más frecuentes en Navarra y en toda la población española en el año 1991.

***Tabla I.3.- Causas de mortalidad** más frecuentes según sexo. Tasas ajustadas a la población europea. Datos correspondientes al año 1991[88].*

	NAVARRA			ESPAÑA	
CIE-9 Rev. CAUSA	N	Tasa	Frec. (%)	Tasa	Frec. (%)
HOMBRES					
410-414 Isquemia cardiaca	218	80,82	9,43	104,00	11,04
430-438 E.cerebrovascular	192	69,36	8,30	95,6	10,61
162 Cáncer de pulmón	141	51,10	6,10	66,71	7,21
490-496 Epoc	105	38,91	4,54	53,10	5,67
E810-819 Accidente motor	96	35,59	4,15	31,21	3,56
151 Cáncer gástrico	72	25,70	3,11	22,59	2,43
181 Cáncer próstata	71	25,59	3,07	22,51	2,40
571 Cirrosis	61	23,49	2,64	31,15	3,29
460-466 IRA	60	25,04	2,60	53,10	2,28
250 Diabetes	45	16,13	1,95	16,61	1,79
797-799 C. mal definidas				17,15	
MUJERES					
430-438 E. cerebrovascular	225	52,07	11,78	85,46	16,87
410-414 Isquemia cardiaca	151	34,16	7,90	46,35	8,87
174 Cáncer mama	79	25,76	4,14	24,15	3,47
151 Cáncer gástrico	66	18,50	3,45	10,70	1,87
460-466 IRA	63	14,00	3,30	13,25	2,56
250 Diabetes	61	14,75	3,19	19,88	3,81
290 y 331 Demencia / Alzh.	53	11,35	2,77	8,77	1,78
490-496 Epoc	48	11,15	2,51	13,31	2,57
153-154 Cáncer colon	39	10,36	2,04	10,05	1,72
584-586 Enf. Renal	36	9,20	1,88	10,05	1,87
571 Cirrosis				10,54	1,61
797-799 C. mal definidas.				9,54	1,61

I.3.3. Morbilidad cardiovascular

La tasa de *morbilidad hospitalaria* de las enfermedades del aparato circulatorio fue de 820 por cada 100.000 habitantes (937 en los varones y 707 en las mujeres) en 1991 en España, causando, ese mismo año, algo más de cuatro millones de estancias hospitalarias[91]. En *Navarra,* la morbilidad hospitalaria presenta una evolución constantemente creciente. Nos encontramos que, frente a una tendencia descendente de la mortalidad cardiovascular en las últimas décadas, los ingresos hospitalarios han aumentado de número, y, se comprueba que nuestras tasas de *razón estándar de morbilidad* son sensiblemente superiores a las del resto de *España*[92]. Es

evidente que las patologías asociadas al aparato circulatorio constituyen una de las primeras causas de frecuentación hospitalaria, tal como se recoge en los análisis realizados en las diferentes *Comunidades Autónomas*[93-96].

Otro aspecto relacionado con la morbilidad es la *morbilidad percibida,* entendida ésta como la percepción que tienen las personas sobre sus problemas de salud, sus síntomas y molestias[97]. Se trata de un concepto relativo donde el componente subjetivo debe de ser tenido en cuenta, ya que si nos fijamos solamente en la morbilidad atendida por los servicios sanitarios no es posible detectar aquellos problemas percibidos por los individuos que, por diferentes motivos, no llegan al sistema sanitario o, aún llegando, no son reconocidos como tales por el profesional.

La medida de la *morbilidad percibida* implica la realización de *encuestas de salud.* En *Navarra,* los *problemas bucodentales,* el *estreñimiento* y los *problemas osteomusculares* son los más prevalentes; en cuarto lugar, se encuentran los problemas relacionados con la *aterosclerosis,* que constituyen un 7,9% (hipertensión 3,9%; problemas cardiacos 2,1%; problemas cerebro-vasculares 1,9%) del total de los problemas percibidos por la población. Este porcentaje aumenta, sobre todo en el sexo femenino, en la población mayor de 65 años[98].

I.4.- Cuarta parte: factores de riesgo cardiovascular

I.4.1. Riesgo y factor de riesgo. Causa y modelos causales

En *Epidemiología,* el **riesgo** se define como la *probabilidad de que un individuo libre de la enfermedad desarrolle una enfermedad específica durante un período determinado*[99]. Otra definición de riesgo es la que considera a éste como la probabilidad de que un hecho se produzca, o la medida de probabilidad de un resultado, en general, adverso[100].

El término **factor de riesgo** se ha incorporado para indicar cualquier variable asociada a la probabilidad de desarrollar la enfermedad, *independientemente de si ésta es causada o no por la presencia del factor.* En general se reserva el término factor de riesgo para aquellas variables que aumentan la probabilidad de enfermar, denominando factores protectores a aquellos que disminuyen la misma. Cuando se habla de **exposición** nos referimos a

que una persona ha estado en contacto con el factor de riesgo en cuestión.

Para sugerir que un elemento dado es un factor de riesgo de una enfermedad, debe cumplir los tres *criterios generales* siguientes[101]: a) el factor debe variar con la enfermedad; b) la presencia del factor de riesgo debe preceder en el tiempo a la ocurrencia de la enfermedad; c) la asociación observada no ha de ser debida a la existencia de fuentes de error.

Sin embargo, factor de riesgo y causa no son dos términos equiparables. Un conocimiento más profundo de las enfermedades nos lleva a descubrir cuáles son los factores causales de las mismas. La identificación de estos factores es uno de los principales objetivos de la epidemiología. Para la Salud Pública, el conocimiento de los factores de riesgo asociados causalmente a las enfermedades tiene como finalidad permitir la intervención sobre ellos. Para ello es necesario definir los **criterios de causalidad**, que en la actualidad están recogidos en los postulados de **Bradford Hill**[8,102,103]:

- *Fuerza de asociación*: expresa cuantas veces tienen más riesgo de enfermar las personas expuestas al factor estudiado que las no expuestas.
- *Gradiente biológico*: es la existencia de una relación dosis-respuesta entre el factor y la enfermedad. Su ausencia no permite descartar la causalidad de una asociación.
- *Secuencia temporal*: entre la exposición al factor y la enfermedad; que la causa preceda al efecto.
- *Consistencia*: valora la constancia y reproductividad de la asociación que el estudio indica.
- *Coherencia*: con los conocimientos científicos del momento o plausibilidad biológica.
- *Especificidad de la asociación*: apoya la interpretación causal, pero su falta no la niega.
- *Evidencia experimental*: la constatación empírica es la prueba causal por excelencia, pero en muchos casos no es posible realizarla.

Una vez definidos los principios que permiten establecer nexos de relación causal, se establecen distintos *modelos causales* que tratan de explicar las etiologías de los distintos procesos patológicos. Desde los postulados deterministas de **Kock y Henle**[102] basados en el estudio experimental de las enfermedades infecciosas, se ha evolucionado a un *modelo probabilístico*, que utiliza la teoría de probabilidades y los métodos estadísticos para valorar una asociación que se cree causal.

I.4.2. Factores de riesgo cardiovascular

La identificación de los factores de riesgo cardiovascular se basa en los estudios longitudinales que se iniciaron en *Estados Unidos* en 1948 y a partir de los años cincuenta en otros países[13-15,104-107]. El antecedente que llevó al inicio de los estudios longitudinales para la identificación de los factores de riesgo coronario fue el análisis de 100 casos de infarto de miocardio en pacientes menores de 40 años publicado por **Gertler y White**[108] en el año 1954. En España, el primer estudio de factores de riesgo cardiovascular se inició en Manresa en 1968[109-111].

Teniendo en cuenta que se han implicado más de 200 factores de riesgo en el proceso de la aterogénesis[36], es comprensible la dificultad que presenta su clasificación y exposición detallada[112].

En la siguiente tabla se presentan los principales factores de riesgo modificables considerados en Estados Unidos[113].

Tabla I.4.- Factores de riesgo modificables y enfermedad cardiovascular

Fuerza de la asociación	Factores de riesgo	
	Enfermedad Coronaria	**Enfermedad Cerebrovascular**
Fuerte (RR*>4)	Ninguno	Tensión arterial elevada
Moderada (RR 2-4)	Tensión arterial elevada Consumo de tabaco Colesterol elevado Diabetes	Colesterol elevado Diabetes Consumo de tabaco Enf. del corazón
Débil (RR<2)	Obesidad Sedentarismo Exposición al humo del tabaco	Uso de contraceptivos orales
Posible relación	Factores psicológicos Consumo de alcohol** Alto nivel de plomo en sangre	Obesidad Sedentarismo Consumo de alcohol

*: RR= Riesgo relativo: Cociente entre la probabilidad de desarrollar la enfermedad en la población expuesta y la probabilidad de desarrollarla en la no expuesta.
**: Un consumo moderado-alto puede incrementar el riesgo, mientras que un consumo ligero puede reducirlo.

Aunque la *cardiopatía isquémica* y las *enfermedades cerebrovasculares* comparten una misma base anatomopatológica, la aterosclerosis, no están

igualmente influenciadas por los factores de riesgo. La *cardiopatía isquémica* raramente se encuentra en poblaciones sin niveles altos de colesterol y por el contrario, las *enfermedades cerebrovasculares,* que están estrechamente relacionadas con la presencia de *hipertensión arterial,* están menos influenciadas por los niveles de colesterol en sangre.

Por otro lado, los resultados del proyecto **MONICA**[114] nos muestran una gran variabilidad entre los diferentes países. En este contexto, en el estudio **ERICA**[115] se han definido diferentes patrones geográficos en regiones que comparten formas y estilos de vida, mostrando una menor prevalencia de hipercolesterolemia en las regiones del *sur de Europa* frente a las del *norte,* contrastando con la prevalencia de obesidad que es más alta en el sur. El estudio norteamericano **CARDIA**[116] (The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study) analiza las diferencias en relación a la raza y sexo. Otros estudios, como el **Honolulu Heart Program**[117] muestran cómo se produce una "redistribución" de los factores de riesgo al pasar de los 45-65 años a los 70-90 -veinticinco años después-.

I.4.3. Prevalencia en España. Comparación entre Navarra y todo el estado

Un criterio práctico permite clasificar los factores de riesgo en modificables y no modificables. El conocimiento de los primeros permite su prevención. Entre ellos hay que destacar la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la dieta inadecuada, la obesidad, el sedentarismo y el consumo de alcohol en exceso.

La **hipertensión arterial,** que se puede tratar de forma efectiva, está fuertemente asociada con la enfermedad cerebrovascular[118]. En *España* se estima la prevalencia de hipertensión en un 20% en edades medias de la vida (de 35 a 65 años). Cerca del 60% de los hipertensos están tratados y la tercera parte del total están controlados[119], suponiendo un costo económico en España de 120.000 millones de pesetas anuales[120].

La **hipercolesterolemia** es uno de los principales factores de riesgo modificables. En *España*[119] un 18% de la población de entre 35 y 65 años tiene unos niveles considerados como de riesgo (> 250 mg/dl).

El **consumo de tabaco** es la primera causa de mortalidad evitable de los países desarrollados. Según la *Encuesta Nacional de Sanidad*[121], la prevalencia de tabaquismo en *España* durante 1993 fue del 36% de la población. Su

consumo está asociado a un aumento de riesgo cardiovascular[122-128].

La **dieta inadecuada** constituye un factor de riesgo de numerosas enfermedades. Los estudios de la evolución de la dieta de los españoles, realizados por el *Instituto Nacional de Estadística* a través de la *Encuesta de Presupuestos Familiares* muestran una tendencia general al alejamiento del patrón dietético tradicional de dieta mediterránea; sin embargo, en Navarra[129] la evolución es positiva entre los años 1979 y 1989. En la población pediátrica[130], se observa una ingesta elevada de grasas, especialmente monoinsaturados y colesterol, con una baja ingesta de hidratos de carbono y ácidos grasos poliinsaturados.

El estudio de la influencia de la dieta en el desarrollo de la enfermedad está dificultado por los problemas metodológicos que supone la recogida de datos[131], concretamente la validación de los cuestionarios de dieta adaptados a cada población[132-134].

Otro factor asociado con la enfermedad cardiovascular la constituye **la obesidad**, directamente relacionada con la *hipertensión arterial*. La *prevalencia* de obesos en *España* (índice de Quetelet >30) se sitúa en torno al 24% para las edades comprendidas entre los 35 y 65 años[119]. La importancia de la obesidad es controvertida, hasta tal punto que algunos autores consideran que sólo en el caso de tener en cuenta los distintos tipos de obesidad, ésta puede considerarse como factor de riesgo[135], mientras que otros encuentran una clara asociación entre la obesidad medida a través del *índice de Quetelet* y la *cardiopatía isquémica*[136].

En relación con el **sedentarismo**, hay que señalar que, en *España*, más del 50%[121] de la población de más de 16 años de edad declara no realizar ejercicio físico alguno durante el día. También el **nivel socio-económico**[137,138] se relaciona con las ECV[139-141].

El **consumo de alcohol** se asocia a patología hipertensiva cuando se realiza en cantidades superiores a los 60-100 gramos de alcohol/día. Según los datos disponibles en España, un 8% de los varones consume alcohol de forma excesiva[121], mientras que apenas existen mujeres que declaren esta categoría de consumo.

En la siguiente tabla se muestran los datos de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en *España*[121] y en *Navarra*[142] en particular. Como se observa, tanto la prevalencia de *hipertensión arterial* como la de *hipercolesterolemia* y la de obesidad (en varones) es mayor en *Navarra* que en el resto del *Estado*, mientras que la de tabaquismo es menor.

Tabla I.4.- Prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular modificables en Navarra y España.

		Varones (%)	Mujeres(%)	Total(%)
Hipertensión arterial				
	Navarra	23,7	20,9	22,3
	España	21,5	19,2	19,5
Hipercolesterolemia				
	Navarra	25,5	26,3	25,9
	España	18,6	17,6	18,0
Obesidad				
	Navarra	24,2	20,6	22,4
	España	18,3	27,4	23,7
Tabaquismo				
	Navarra	43	25	34
	España	48	25	36

I.4.4. Principales factores de riesgo en la edad pediátrica

Los factores de riesgo cardiovascular están presentes en la edad pediátrica[9,143], como así lo han demostrado numerosos estudios epidemiológicos realizados tanto en nuestra comunidad[144,145], como en el ámbito nacional[146,147] y en el internacional[148].

Algunos estudios indican que las familias de individuos que presentan patología isquémica cardiaca han mostrado una mayor presencia de niveles de riesgo tales como hipercolesterolemia[149-151], hiperapobetalipoproteinemia[152] y aumento de otras lipoproteínas[153], ó presión arterial elevada[154-157].

Además, existe una especial predisposición en los niños a que estos factores se presenten de forma agregada[158-164], tanto a nivel individual como de forma poblacional. Las poblaciones pediátricas con mayor nivel de agregación de los factores de riesgo son aquellas en las que es más alta la incidencia de enfermedad cardiovascular[165-168]. Esta realidad, junto a unas elevadas tasas de factores de riesgo en numerosas poblaciones pediátricas, obligan a la detección desde la infancia de las poblaciones en riesgo, de tal forma que sea posible la aplicación de medidas preventivas.

La identificación de niños con factores de riesgo cardiovascular se ha

propuesto desde hace años[169-173], aunque la forma en cómo debe realizarse esta identificación está sujeta a una confrontación entre los partidarios de realizar un *screening poblacional masivo* en la infancia[174-176],otros que propugnan una limitación basada en los *antecedentes familiares*[9,177-179] y quienes plantean la necesidad de mayor debate en relación a qué debe limitarse esta detección[180-183].

En la actualidad, el criterio con mayor aceptación es el propuesto por la **Asociación Americana de Pediatría**[184] en 1989 y que ha encontrado respuesta en numerosos autores[174-185], que hacen referencia a la pérdida de sensibilidad[186] que supone para una prueba de *screening* dicha limitación. Estos autores consideran que al excluir del *screening* a los individuos que no presenten un antecedente familiar, tal como sugiere la **Academia Americana de Pediatría**, un 80% de los niños y niñas hipercolesterolémicos no serán considerados como tales, pudiéndose crear una falsa imagen de que estos sujetos están fuera de niveles de riesgo. La **Task Force** americana[17] recomienda actualmente el *screening* de familias con *casos índice* de hipercolesterolemia familiar. Desde otro punto de vista, **Wong y cols.**[187] consideran que ver la televisión más de 2 horas al día es un riesgo superior de presentar hipercolesterolemia en la infancia que la historia familiar.

I.4.5. Epidemiología pediátrica de los factores de riesgo

Perfil lipídico

La prevalencia de *hipercolesterolemia* (colesterol > 200 mg/dl) en la población de 4 a 17 años de *Navarra*[10] es muy elevada: 21,07%. Por otro lado, y a pesar de tener unos niveles séricos elevados de HDL, la prevalencia de *hiperlipemia*[10] (medida como cociente LDL/HDL > 2,2) sigue siendo muy elevada: 15,70%. Al comparar los valores medios de lípidos y lipoproteínas con los de otras poblaciones[188,189], se comprueba que los niveles séricos en *Navarra* son superiores a los de los *niños americanos* y a los de *otras comunidades* del estado español, mientras que son inferiores a los de los *niños italianos y finlandeses*. También los niveles medios en España son superiores a ciertos países mediterráneos y Estados Unidos[190].

Según las variaciones de los parámetros lipídicos con relación a la edad y el sexo[191,192], se comprueba que al *final de la pubertad está establecido el patrón lipoprotéico* (tabla I.5) responsable de la mayor morbi-mortalidad por ECV en varones adultos. Este diferente patrón para ambos sexos se traduce en unos niveles superiores en hombres de los cocientes col/HDL y LDL/HDL y de los triglicéridos, frente a unos niveles inferiores de colesterol total a expensas del HDL[193]. Esta situación de perfil cardiovascular que nos encontramos en la adolescencia ha llevado a formular la posibilidad de utilizar los valores de

los denominados *cocientes de riesgo cardiovascular*: cociente entre el colesterol total y el HDL por un lado, y entre el LDL y el HDL por otro[194], como mejor definición de *hiperlipidemia*.

Tabla I.5.- Perfil lipídico en la población adolescente (17 años) de Navarra, por sexos. Pecna 1987[193].

	Hombres $\bar{x}$ (DS)	Mujeres $\bar{x}$ (DS)	p
Colesterol	163,6(27,1)	173,2(26,5)	< 0,001
LDL-Colesterol	95,4(26,9)	97,1(25,7)	N.S.
HDL-Colesterol	55,4(10,3)	64,11(13,1)	< 0,001
Triglicéridos	67,1(20,9)	61,7(20,4)	< 0,01
Col/HDL	3,04(0,7)	2,79(0,65)	< 0,001
LDL/HDL	1,78(0,7)	1,59(0,6)	< 0,01

Tensión arterial

La definición de *hipertensión arterial* más adecuada para la edad infanto-juvenil es la de observar valores de *tensión arterial sistólica* (TAS) o *tensión arterial diastólica* (TAD) superiores al percentil 97,5 para su talla y sexo; y/o superiores o iguales a 140/90 mmHg[195].

La prevalencia de *hipertensión* en la población de 4 a 17 años de Navarra[195] es de 7,17%. La prevalencia de HTA es similar en ambos sexos durante la *infancia* (4-12 años), siendo superior en varones durante la *adolescencia* (13-17 años)[196]. Con el paso de los años, los nuevos estudios nos muestran que dicha prevalencia tiende a estabilizarse ó aumentar[197]. Estos datos de nuestra comunidad son similares a los obtenidos en todo el Estado[198].

Obesidad

Uno de los procedimientos más adecuados para medir la obesidad en la edad pediátrica es a través del *índice de Quetelet* correspondiente según la edad y el sexo[199]. La prevalencia de obesidad en *Navarra* en el año 1987 (4%) es similar a la de otras poblaciones[200].

Algunos trabajos han mostrado el concepto de la *distribución de la grasa* como un *predictor* de los demás factores de riesgo cardiovascular[201], remarcando la potencial aplicación de esta determinación de la obesidad. Otros estudios[202] cuestionan la contribución de la distribución de la grasa en relación a los valores de riesgo.

Tanto en niños como en adultos existe una correlación entre el *índice de Quetelet* y el *perfil lipídico aterogénico*[203]. Esta relación se establece en la pubertad y persiste en el adulto[204-207], considerándose en la actualidad que la disminución en la prevalencia de obesidad en la infancia se verá reflejada en la edad adulta[208]. También la obesidad en esta edad se ha considerado como una posible explicación de la *diferencia en mortalidad cardiovascular* en mujeres de raza blanca frente a mujeres de raza negra[209].

La prevalencia de obesidad en la población está aumentando en los países desarrollados, tanto en poblaciones adultas[210] como pediátricas[211-213]. También Navarra está sometida a este proceso de cambio, que sin duda contribuye a un empeoramiento de las expectativas en cuanto a la frecuencia de procesos cardiovasculares esperables.

I.5. Quinta parte: prevención de las enfermedades cardiovasculares

Las *enfermedades cardiovasculares* reúnen ciertas características que les permite ser susceptibles de la aplicación de *medidas preventivas* dirigidas a disminuir su aparición a lo largo del tiempo; entre estas características destacan las siguientes:

- *Se conocen* cuáles son sus principales factores de riesgo y su distribución. Se conoce, por ejemplo, que las actuaciones preventivas deben de ser dirigidas hacia las personas con menor nivel de estudios[214,215].
- Son factores relativamente *fáciles de identificar*.
- Estos factores son *susceptibles de ser modificados* a través de diferentes intervenciones. La primera recomendación de la *American Heart Association*[216] para los programas de prevención en la infancia, se refiere a la creación de infraestructuras para el *desarrollo, promoción y monitorización* de programas educativos para niños y jóvenes.
- La modificación de los factores de riesgo *cambia la evolución de la enfermedad*. Los estudios longitudinales iniciados en los años 50 han mostrado este efecto. La cohorte finlandesa[217] del estudio de los siete países mostró que un descenso en los niveles séricos de

colesterol se acompañó de una menor mortalidad de origen cardiovascular.

Siguiendo al **Comité de expertos de la OMS**[38], las enfermedades cardiovasculares requieren un plan general para su prevención, en el cual se incluyen dos de los *niveles clásicos de prevención*: primario y secundario.

La **prevención primaria** es aquella que va dirigida a disminuir la incidencia de las enfermedades, dividiéndose en dos categorías: *la estrategia poblacional,* dirigida a la población general y, *la estrategia individual* dirigida a facilitar atención preventiva a todos los individuos que, por poseer uno o varios factores de riesgo, están especialmente expuestos a presentar la enfermedad.

La **prevención secundaria** trata de evitar la *recurrencia y evolución* de los individuos que ya están afectados. Está dirigida a la disminución de la mortalidad mediante un descenso en la letalidad de la enfermedad, por lo tanto no modifica la incidencia de la misma.

I.5.1. Estrategia poblacional

La *estrategia poblacional* constituye la base de la lucha contra las enfermedades cardiovasculares. Se trata de reducir en conjunto la prevalencia de los factores de riesgo y su mayor dificultad estriba en que se dirige a modificar los *estilos de vida.*

La estrategia para la población general se basa en el hecho de que la mayoría de los casos de enfermedad ocurren entre los individuos con niveles *moderadamente altos de colesterol y con otros factores de riesgo.*

Se lleva a cabo a través de programas que, partiendo del conocimiento de la situación epidemiológica en el área a intervenir (prevalencia de los factores de riesgo y morbi-mortalidad cardiovascular) incluyen intervenciones específicas en diferentes ámbitos: intervenciones a nivel normativo, intervenciones dirigidas a la promoción de entornos favorecedores (a través de potenciar la información, la sensibilización y la educación), e intervenciones que incrementen la participación comunitaria y el apoyo social.

Los programas de *estrategia poblacional,* desde el punto de vista de la planificación, se dividen en subprogramas que tienen su propio diseño pero que tienen que simultanearse y articularse para conseguir un máximo de efectividad. Los principales subprogramas son los dirigidos a *dieta, hábito de*

fumar, hipertensión arterial, ejercicio físico y estrés.

Algunos autores consideran que la estrategia poblacional de control de la colesterolemia mediante objetivos dietéticos rinde beneficios potencialmente superiores a la estrategia individual[218]. Hay estudios que indican que la intervención poblacional reduce los niveles lipídicos en niños de 12 años de edad[219].

I.5.2. Estrategia individual

También se denomina *estrategia de riesgo elevado.* La valoración del riesgo individual está en relación con el número e intensidad de los factores de riesgo que presente el individuo.

La estrategia individual tiene como objetivo *identificar, tratar y controlar* a los individuos de alto riesgo. La detección de individuos de riesgo elevado puede plantearse a través de los *screenings masivos* dirigidos a la población de cierta edad. Sin embargo, en la actualidad están más aceptados los sistemas de *captación oportunista o case-finding* que se basan en el reclutamiento de las personas que acuden a los servicios de Atención Primaria.

La identificación de sujetos de alto riesgo conlleva una actuación a nivel individual que incluye *actuaciones educativas y tratamientos específicos* como los de la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y/o la diabetes.

Ambas estrategias, individual y poblacional, realizadas de forma complementaria presentan una mejor *relación coste-beneficio,* por lo que se establece que las actuaciones que se llevan a cabo desde ambos planteamientos deben de ser concurrentes, complementarias y coherentes.

I.5.3. Enfoque multifactorial

En un principio, los trabajos de intervención sobre los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular se realizaron de forma *unifactorial,* actuando sobre los factores más conocidos: *hipertensión*[220], *hábito de fumar*[221], o sobre el *control de la dieta*[222] para evitar la *hipercolesterolemia.*

Desde principios de los años 70 quedó comprobado que estas intervenciones sólo obtenían éxitos parciales en la disminución de la incidencia de las enfermedades cardiovasculares. Esta constatación, junto a la obviedad del origen multifactorial de la enfermedad y la fuerte asociación con que se presentan unos factores de riesgo con otros, planteó la *necesidad de*

un abordaje multifactorial de las enfermedades cardiovasculares[223]. Posteriormente se iniciaron numerosos estudios sobre intervención multifactorial, entre los que destaca el proyecto de *North Karelia*[68].

I.5.4. Estudios de intervención

Los estudios sobre la eficacia de las distintas intervenciones sobre la población para la prevención de las enfermedades cardiovasculares consolidan la idea de que nos encontramos ante una patología que se puede prevenir. Los diferentes estudios se clasifican en dos grandes grupos: *los ensayos clínicos aleatorizados y los ensayos comunitarios.*

Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos tratan de valorar, de forma experimental y con una metodología estandarizada, la eficacia de acciones concretas (**estrategia individual**). En el campo de la prevención del riesgo cardiovascular, estos ensayos se dirigen a demostrar la eficacia farmacológica de los tratamientos para disminuir el colesterol sérico[224-228] o la tensión arterial.

Entre los primeros ensayos clínicos, el **Múltiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)**[224] realizado sobre 12.800 adultos de alto riesgo, obtuvo grandes reducciones en las cifras de colesterol sérico entre los sujetos hipercolesterolémicos que no eran fumadores ni hipertensos, a lo largo de los seis años que duró el ensayo. Los resultados no fueron tan satisfactorios en el grupo de individuos con niveles de colesterol elevados y que presentaban hipertensión, ya que los diuréticos que se emplearon para combatir esta última mostraron tendencia a elevar los niveles de colesterol. En el **Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT)**, se comprobó la reducción de los niveles de colesterol del 9% en los pacientes tratados con colestiramina[226]. De este trabajo se concluyó que se puede esperar una reducción del 2% en la coronariopatía por cada 1% que se reduzca el colesterol sérico.

Otro estudio de intervención primaria, el **Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLASS)**, comprobó la disminución del colesterol sérico y del LDL en un grupo de pacientes que, tras haber sido sometidos a un by-pass coronario, fueron tratados con dos fármacos (colestipol y niacina). Se consiguieron descensos del 26 y 43% en las cifras de colesterol total y de LDL, respectivamente, en el grupo tratado con fármaco y dieta, frente a un descenso del 4 y 5% para los mismos parámetros en el grupo tratado con placebo y dieta[227].

La eficacia del tratamiento con gemfibrozil fue demostrada en el **Helsinki**

Heart Study. También se trata de un estudio doble ciego, con una duración de cinco años. Se comprobó como el tratamiento con gemfibrozil obtenía reducciones en torno al 8% en los niveles de LDL-colesterol y más pronunciadas en las cifras de triglicéridos[228]. También se observó un 34% de descenso de la incidencia acumulada de cardiopatía coronaria, mejores resultados que los esperados con la regla 2:1 establecida previamente por el Lipid Research.

La revisión de los modernos ensayos sobre terapias hipolipemiantes que han utilizado arteriografía coronaria para valorar sus resultados ha demostrado la eficacia que el descenso de colesterol produce **enlenteciendo la progresión de la aterosclerosis, induciendo la regresión de las lesiones y disminuyendo la incidencia de nuevos eventos**[6,7].

Ensayos comunitarios

Los ensayos comunitarios utilizan el modelo de Salud Pública con la intención de modificar la distribución de los factores de riesgo en la comunidad[229] **(estrategia poblacional)**. Su objetivo es demostrar la disminución de la prevalencia de factores de riesgo y conseguir un descenso en la morbi-mortalidad de las enfermedades cardiovasculares.

Uno de los primeros ensayos comunitarios fue el realizado en **Karelia del Norte**, que es la provincia con las tasas más elevadas de mortalidad cardiovascular de Finlandia. Los objetivos de este programa estaban dirigidos a aumentar los conocimientos de la población, enseñar técnicas o habilidades para llevar a cabo los conocimientos y en tercer lugar crear las infraestructuras necesarias para alcanzar sus objetivos. El estudio se realizó entre 1972 y 1977, obteniéndose una disminución[68] del riesgo de cardiopatía isquémica del 17,4% en hombres y del 11,5% en mujeres.

Otros programas de intervención se han puesto en marcha con posterioridad, entre los que se puede citar a los siguientes: **Heart Wales, Minnesota Heart Health Program**[69,230,231], o el **Stanford Heart disease prevention program**. En la actualidad, los programas de educación comunitaria se plantean cómo resolver la dificultad que entraña, a la hora de evaluar los resultados, las tendencias seculares que muestran los factores de riesgo cardiovascular[232].

Como colofón a los numerosos ensayos clínicos y comunitarios realizados, recientes estudios[233-235] han demostrado que la intervención disminuye tanto el número de infartos, como también las demás causas de mortalidad y los costes médicos.

I.5.5. Prevención secundaria

Diagnosticar de forma precoz y adoptar medidas que prevengan la aparición de nuevos episodios, son los objetivos de la prevención secundaria. Esta es función de los servicios sanitarios y se centra en los cuidados de salud, rehabilitación y reinserción de las personas afectadas por la enfermedad.

I.5.6. Intervención en la edad pediátrica

Existen experiencias realizadas en poblaciones pediátricas que miden el efecto de la intervención sobre los factores de riesgo cardiovascular en esta edad. Un programa de **educación sobre hábitos dietéticos** llevado a cabo durante 3 meses ha demostrado ser eficaz para reducir los niveles de lípidos en niños hipercolesterolémicos de 4 a 10 años de edad[236]. También las recomendaciones dietéticas[237] y la **utilización de resinas quelantes** de ácidos biliares en niños y jóvenes con hipercolesterolemia familiar[190,238] mejoran el patrón lipídico de estos individuos. En relación con la obesidad en la edad pediátrica, y su asociación con la hipercolesterolemia, **Ernst y Obarzanek**[208] destacan la validez de las acciones realizadas en esta edad, a través de actuaciones de base poblacional (en los centros escolares), como herramienta útil de intervención en la edad pediátrica.

I.6.- Sexta parte: *tracking* o seguimiento de los factores de riesgo

En epidemiología, la palabra **tracking** se utiliza para describir el *comportamiento longitudinal de una variable*. Hasta el momento actual, no existe una definición sencilla de esta palabra, pero lo que sí parece claro es que se asocia a dos conceptos (*Twisk et al, 1994*)[239]:

1) ***La relación/correlación entre la medida de una variable en dos momentos de la vida***. El mantenimiento a lo largo del tiempo de una *posición relativa en una distribución* de valores de la población estudiada; en otras palabras, la *estabilidad longitudinal* de una variable. Para valorar el *tracking* es necesario disponer de una muestra de *N* sujetos de la población de interés, sobre los que realizamos mediciones en

diferentes momentos. Una medida presenta *tracking* si existe una relación positiva entre los valores de la variable medida en los mismos sujetos, para cualquier par de momentos de tiempo dentro del período considerado. El grado de *tracking* se valora a través de un determinado coeficiente de *tracking*, mediante tres metodologías: *análisis de correlación, persistencia en quintiles* y los denominados *índices de tracking*.

2) ***La capacidad de predecir valores futuros mediante mediciones previas***. La magnitud de esta predicción se valora mediante valores de predicción que están relacionados con los coeficientes de *tracking*. Para valorar la predicción se utilizan *modelos de regresión*.

La comprobación del fenómeno del *tracking* es un aspecto de gran importancia a la hora de comprender la relación entre los factores de riesgo en la infancia y su presencia en la edad adulta.

Las principales investigaciones realizadas con el objetivo de conocer si existe un *tracking* para los valores de lípidos en plasma y otros factores de riesgo cardiovascular se iniciaron en los *Estados Unidos* (*Muscatine, Bogalusa, Lipid Research Clinics Program*) en los años 70, como continuación de los primeros trabajos descriptivos realizados en la población infanto-juvenil norteamericana. Los primeros resultados comenzaron a publicarse al inicio de la década de los 80.

Posteriormente ha ido aumentando el número de este tipo de estudios de carácter *longitudinal*, iniciándose en países donde se contaba con análisis epidemiológicos de prevalencias de base poblacional, destacando en *Europa* el realizado en *Finlandia*. En *España*, **Sánchez Bayle y cols**[240] han realizado un seguimiento durante 5 años de una muestra de 237 individuos.

En la actualidad, se trata de analizar qué factores son los que determinan la presencia de individuos con buen *tracking*, entendiendo éste como la persistencia en los mismos niveles de riesgo a lo largo del tiempo y, la presencia de individuos con mal *tracking*, entendido como la variación (tanto a niveles superiores como inferiores) en dichos niveles.

I.6.1. Colesterol y lipoproteinas

A nivel mundial, se lleva a cabo el seguimiento de tres grandes cohortes de niños y niñas desde la edad infantil hasta la edad adulta. Dos de estas cohortes son americanas (Bogalusa y Muscatine) y una europea (Finlandia).

El estudio Bogalusa **(The Bogalusa Heart Study)**, de diseño longitudinal, tiene como sujetos a niños, de ambos sexos, desde el nacimiento a los 26 años. El estudio comenzó al inicio de la década de los 70, publicando los primeros resultados sobre la prevalencia de los factores de riesgo en la población infantil a partir de 1973[241-247]. Desde entonces se han comunicado numerosos resultados de asociación entre los distintos factores, en relación a la distribución de grasa[248-249], a los antecedentes familiares[250] o a la relación entre la obesidad y las apolipoproteínas[251].

A partir de los resultados del estudio transversal se inicia un seguimiento longitudinal de la cohorte inicial. En 1983[252] publicaron un primer análisis del *tracking* de todas las variables (antropométricas, tensión arterial, lípidos séricos y lipoproteínas).

En una segunda fase del estudio de seguimiento, realizada a partir de 1985[253-257], analizan nuevos datos modificando ciertos aspectos metodológicos (correlación de *Spearman*, asociación de historia familiar, consumo de tabaco y alcohol, adolescencia...), hasta completar un seguimiento de 12 años[258,259].

Como conclusiones más importantes, sus autores afirman que el *tracking* es evidente para todas las variables lipídicas y lipoprotéicas. El LDL presenta los mejores índices de correlación a los 12 años de seguimiento, mientras que el HDL es mejor cuando se analiza a los niños y niñas de más de 9 años de edad. También concluyen que los mejores predictores de los valores finales de lípidos y lipoproteínas son los propios valores al inicio del estudio, y el segundo predictor es el incremento en la obesidad medido a través del índice peso/talla^3.

El estudio de Muscatine **(The Muscatine Study)**, comenzó en Iowa, en 1970 mediante un análisis transversal en 3.848 niños de 5 a 18 años de edad. Seis años más tarde, una cohorte de 1.284 sujetos fue reanalizada. En 1978 publicaron el análisis de las *correlaciones* obtenidas entre los valores estandarizados de las distintas variables antropométricas, bioquímicas (*colesterol y triglicéridos*) y de tensión arterial. Comprobaron que el *colesterol* tiene un *coeficiente de correlación* de 0,68 a los dos años de seguimiento, de 0,63 a los 4 años y de 0,61 a los 6 años. Posteriormente han aportado interesantes resultados en relación con el *tracking* de la *tensión arterial*[260], su evolución desde la edad juvenil a la edad adulta[261,262] o la relación entre la *tensión arterial* y el cambio en el *índice de Quetelet*[263].

En tercer lugar, destaca el estudio finlandés **(The Young Finns Study)**, uno de los más importantes realizados en el ámbito europeo. Comenzó en 1980, mediante la realización de un corte transversal de la población que se

realizó en una muestra de 4,320 niños y adolescentes de 3,6,9,15 y 18 años de edad. Más tarde estos individuos fueron reanalizados en 1983, 1986 y el último corte en 1992.

En el año 1991[264] publicaron los resultados del análisis de esta cohorte de 2.236 niños y adolescentes de edades iniciales entre los 3 y 18 años de edad. Los coeficientes de correlación obtenidos (*Spearman*) fueron desde 0,36 para los triglicéridos a 0,66 para el LDL. Los niños presentaron mejor *tracking* que las niñas. Asocian el *tabaquismo* y la *obesidad* con una mayor tendencia al *tracking*.

En 1994 han publicado[265] los resultados de un agrupamiento de sujetos de riesgo, definiendo a éstos como individuos por encima del *tercil superior* para el *colesterol total y tensión arterial diastólica y* del *tercil inferior* para el *HDL*. Concluyen que un 25% de los individuos clasificados de riesgo inicialmente, lo siguen siendo a los 6 años.

Los últimos resultados aportados por los datos obtenidos en 1992 apoyan la idea de que un 50% de los individuos que se encuentran en los *quintiles extremos* de la distribución de *colesterol total, LDL y HDL* continúan en esta situación 12 años más tarde[266].

Además de estos tres estudios, numerosos autores se han preocupado por analizar cómo los valores lipídicos en la infancia están en conexión con los de la edad adulta.

En Estados Unidos, el **Lipid Research Clinics Program** es el estudio que sirve de referencia de valores lipídicos y lipoprotéicos en la población infantil norteamericana. Este estudio ha publicado varios trabajos[267-269] acerca de la relevancia del *tracking* de los parámetros bioquímicos de riesgo cardiovascular. Se puede considerar como un estudio "clásico" del *tracking* de los parámetros lipídicos y lipoprotéicos.

También en *Estados Unidos* existe un interesante trabajo que demuestra la existencia de *tracking* desde la edad infantil a la edad adulta. **The Fels Longitudinal Study**[270] es un estudio longitudinal realizado en una muestra de 96 individuos captados desde su nacimiento. Este estudio comenzó en 1929, y los participantes, de mayor edad, tienen actualmente (1993) 63 años. El total de participantes es de 1.100 individuos. El mejor *tracking* lo obtienen a la edad de 9 a 11 años, como predictor de los valores de colesterol y lipoproteínas a los 19 y 21 años.

Vobecky y cols.[271] iniciaron en ***Sherbrooke*** (*Canadá*) en 1975 un estudio

de seguimiento en dos cohortes de niños con el ánimo de analizar la evolución y la interrelación de los factores de riesgo cardiovascular. Se estudió una cohorte de 559 niños desde el nacimiento a los tres años, y otra cohorte de 500 niños desde los 3 años reanalizada a los 4, 5, 6 y 12 años. Analizó el *tracking* en relación a la *ingesta nutricional*, basada en dos métodos de recogida de datos: el *cuestionario de frecuencia alimenticia* y *una historia de dieta de 7 días.*

Otro importante trabajo sobre el *tracking* lipídico es el iniciado en **Pensilvania**[272] el año 1972, con el objetivo de conocer si el screening del colesterol en la infancia es útil como predictor de la hipercolesterolemia en el adulto. Sus autores asocian la permanencia en los niveles superiores de riesgo con el tabaquismo, la actividad física y la obesidad.

La mayoría de las investigaciones sobre el *tracking* lipídico utilizan *métodos enzimáticos* para la determinación, en *sangre venosa*, de los parámetros lipídicos. Una excepción lo supone el estudio llevado a cabo en ***Arizona*** por **Freedman y cols.** donde se utiliza al inicio (1977) la espectofotometría y en posteriores determinaciones se utiliza un *Reflotron*. Estos autores analizaron una muestra de 1.680 niños desde el primer año de vida hasta los 4 años de edad. Sus resultados refuerzan la idea de que el valor de colesterol al año es un predictor muy moderado de posteriores niveles, debido a la existencia de importante variabilidad intraindividual[273].

También existen diferencias entre las edades de los individuos analizados en los distintos trabajos. En Australia, el *Dto. de Pediatría* de la **Universidad de Adelaida** realizó un análisis prospectivo de seguimiento durante 2 años en 391 niños desde los 3 meses a los dos años de edad. Analizaron los valores de ingesta de nutrientes, valores bioquímicos y antropométricos, y los valores de colesterol total de los padres y madres de los niños. En sus resultados[274] obtuvieron un nivel de asociación entre el colesterol de los padres y el de los niños.

También en Europa hay estudios de *tracking* lipídico desde el nacimiento, como el realizado por el **Hospital Infantil de Helsinki**[275], donde los autores analizan diferencias en los valores de *tracking* en relación a la dieta seguida por los niños desde el nacimiento a los 5 años de edad.

En **Dorset** (Inglaterra) como parte de un estudio prospectivo en relación con el asma, se analizó una cohorte de 68 niños desde el nacimiento a los 11 años de edad[276], obteniendo unos coeficientes de correlación significativos entre los 5 y 11 años, pero no desde el nacimiento.

Otros estudios analizan una muestra de población que pasa desde la edad juvenil a la edad adulta. En este caso, la asociación entre los niveles lipídicos al inicio y al final del estudio es claramente positiva, a diferencia de los resultados comentados en el paso de los recién nacidos a la edad infantil. Entre este grupo de estudios se encuentra el llevado a cabo por la **Yohns Hopkins University**, que se basa en una población de jóvenes (edad media 22 años), estudiantes de Universidad, seguidos durante 27 a 32 años con el objeto de asociar el riesgo cardiovascular y la mortalidad con los niveles séricos del colesterol en la juventud. Los autores encuentran una fuerte asociación entre el colesterol medido al comienzo del estudio y la presencia de la enfermedad cardiovascular en la edad media[277].

Similares resultados obtienen **Andersen y cols.**[278] en ***Dinamarca***, sobre una muestra de 203 chicos y chicas de 15 a 19 años de edad realizado entre los años 1983 a1991. Todos los valores de *correlación* de los parámetros bioquímicos (colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos) son significativos, encontrando mayor asociación en los individuos de clase social baja .

También en los adultos está descrito el *tracking* en numerosos estudios. En el estudio de **Framingham**[279,280] ya se describió una fuerte correlación entre los factores de riesgo cardiovascular en seis años de seguimiento: 0.90 para el *peso*, 0.73 para el *colesterol* y 0.60 para la *presión arterial sistólica*. Quizás uno de los más importantes estudios realizado a nivel mundial es el **Estudio de los Siete Países**. Este es un clásico de la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo[281,282]. Realizado sobre la población masculina de edad media, constituye un buen ejemplo de la persistencia de los valores lipídicos una vez que se han establecido en la edad media. Dentro de este estudio, **Pekkanen y cols** [217] demostraron en la ***cohorte finlandesa*** que la disminución en los niveles de colesterol se acompaña de una menor mortalidad por enfermedad cardiovascular.

En nuestro entorno próximo hay tres estudios de *tracking* que son similares al nuestro. El primero es el realizado en *Austria* por la **Universidad de Viena** que se desarrolló durante 4 años en una cohorte de 109 niños de 11 a 14 años de edad. Este trabajo[283] sugiere que existe una fuerte asociación entre los niveles de colesterol y LDL-colesterol durante el período de 11 a 14 años en ambos parámetros.

En segundo lugar, existe una investigación realizada en *Francia* **(Nancy)** entre 1977 y 1979 en 4.299 niños y adolescentes de edades entre 4 y 17 años. Los resultados, tanto de la permanencia en quintiles como los de correlación[284] , muestran una menor intensidad en la asociación entre los valores iniciales y los finales que los obtenidos por los americanos, aunque la metodología empleada en este estudio es de menor rigor que la empleada en

los otros.

En tercer lugar, se ha publicado recientemente los resultados del seguimiento durante 5 años de 237 sujetos de 6, 10 y 14 años de edad realizado por el **Hospital "Niño Jesús"** de *Madrid,* que encuentran altos niveles de correlación entre las variables lipídicas[240].

I.6.2. Tensión arterial

El *tracking* de la tensión arterial ha sido objeto de numerosas investigaciones, básicamente en la edad adulta.

El análisis desde la edad infantil a la edad adulta también ha sido estudiado por numerosos autores, siendo el estudio de Muscatine (The Muscatine Study) el que mayor profundidad ha dado a sus investigaciones. Se trata de un trabajo de seguimiento de una amplia cohorte de niños de edad inicial comprendida entre los 5 y 14 años. En 1984, **Ronald Lauer y William Clarke**[261] publicaron un exhaustivo análisis de la tendencia y variabilidad intraindividual de los valores de tensión arterial.

Más tarde, en 1985, estos mismos autores[285] analizaron la relación entre el grado de crecimiento, obesidad y el estado de maduración sexual y la permanencia en niveles de riesgo de tensión arterial, concluyendo que los que se pasan de los quintiles inferiores de la distribución al quintil superior son más altos, obesos y de mayor edad ósea que los que pasan del quintil superior a los inferiores.

La metodología del análisis del *tracking* de la tensión arterial se basa en la *transformación de la variable en valores Z.* Esta metodología fue utilizada por el **Tokelau Island Migrant Study**[286], estudio de seguimiento en una cohorte de 393 niños de edades comprendidas entre los 5 y 14 años residentes en Nueva Zelanda, durante un tiempo aproximado de 2 años.

Otras metodologías analíticas han sido llevadas a cabo en diferentes estudios. El estudio de **Kanswha County** *(Korea);* analizó a 430 escolares coreanos de 6 años de edad, con una medida de la tensión sanguínea anual desde 1986 a 1991. Se utilizaron 3 métodos para al análisis del *tracking: persistencia en cuartiles, análisis de correlación y el método de McMahan (Índice Tau)*[287].

Otra propuesta para el análisis estadístico, es el *índice de Nishio,* que se utilizó por **Chuzo Mori y cols.**[288] en el **Shimane Heart Study**. Este estudio longitudinal fue iniciado en 1978 para analizar los factores de riesgo

cardiovascular en la población japonesa. Un total de 5.148 escolares fueron analizados entre los 6 y los 15 años, utilizando el *índice de Nishio* para valorar el *tracking*. Entre otras conclusiones, comentan los autores que es importante la valoración del peso y de la talla para medir el *tracking*.

En numerosos análisis se intenta relacionar la existencia de *tracking* con la obesidad. Esta asociación se demostró en el **examen de Salud Americano** realizado por **Lauer y cols.**[289] en 1984, quienes analizan los datos obtenidos de 2.168 niños examinados en el II y III ciclo del *HES (Health Examination Survey)* entre los años 1963 y 1970. Encontraron resultados positivos de correlación en valores de tensión arterial, destacando que sus resultados provienen de una muestra representativa de la población americana. Asimismo, relacionaron el cambio en la tensión arterial con los cambios en la obesidad.

También se describe la relación entre el *tracking* de la *tensión arterial* y la presencia de *antecedentes familiares de hipertensión*. En este sentido, el **Hospital de Boston** realizó el análisis de los valores de tensión arterial en una población de 163 familias, de las que se analizó a 549 sujetos en un período de 4 años. Las edades de los niños estudiados se distribuían entre los 6 y los 18 años. Además de encontrar una correlación positiva entre las dos mediciones, se observó una agregación familiar en los valores de tensión arterial que se mantiene a lo largo del tiempo.

En algunos trabajos se ha realizado el seguimiento durante un largo período de tiempo. En el **Berkeley Growth Study**[290] *de California* se realiza un seguimiento durante 50 años, en una cohorte de 329 sujetos seleccionados desde antes de su nacimiento en el año 1928. La asociación entre tensión arterial en la juventud y en la edad adulta se analizó mediante análisis *de correlación de Pearson* y modelos de *regresión múltiple*. Se midió igualmente la influencia del tabaquismo, la historia familiar de enfermedad cardiovascular y la toma de medicación antihipertensiva como causa de infraestimación del *tracking*.

También **The Feelds Study** analizó a sus participantes durante un largo período de tiempo, en concreto a 501 individuos desde los 13 a los 40 años. **Beckett y Rosner**[291] estimaron el *riesgo relativo (RR)* de ser hipertenso a los 35 años de edad si el valor de tensión arterial diastólica a los 15 años es mayor de 60 mmHg. Los resultados varían desde un RR de 1,9 para hombres a un RR de 2,6 para mujeres.

El paso de la edad juvenil a la edad adulta fue analizado por **Yong y cols.** en el **Dormont High School Study**[292], a través de un seguimiento de los valores de tensión arterial en jóvenes de 17 años, reanalizados a los 34 y 47

años. Analizaron los valores de la tensión arterial sistólica obteniendo unos resultados de mayor asociación y más significativos que en la tensión arterial diastólica. Encontraron una mayor correlación entre valores iniciales y finales cuando el análisis se ajusta por el peso del individuo.

Más próximos a nuestro medio son los estudios de *Rotterdam (Holanda) y Nancy (Francia)*. En el **Erasmus University Medical School** *(Rotterdam)* se analizaron los cambios en la presión arterial, en 596 niños de 5 a 19 años de edad. Realizaron de 3 a 7 medidas de tensión arterial al año durante 7 años, cumplimentando el estudio un 78% de los que lo iniciaron en 1975. Concluyeron que no existe una fuerte asociación en el cambio de la tensión arterial con el paso del tiempo, y que la *presión sanguínea de los padres, el peso y el nivel de ácido úrico* (en niñas) son predictores del valor de la tensión arterial durante la infancia[293]. También se consideró que no se puede detectar futuros *hipertensos* en la edad pediátrica midiendo exclusivamente la tensión arterial[294].

El estudio realizado por el **Centro de Medicina Preventiva de Nancy**[295] comparó los valores de tensión arterial en 2.777 niños y niñas de edades comprendidas entre los 4 y 18 años, obteniendo unos *coeficientes de correlación* entre 0,19 (niños) y 0,15 (niñas) para la tensión arterial sistólica.

I.6.3. Obesidad

La mayoría de los estudios americanos *(Bogalusa*[296]*, Minesota, etc.)* que han estudiado el fenómeno del *tracking* de variables lipídicas, han analizado de la misma manera el comportamiento de variables indicadoras de obesidad, como el *índice de Quetelet* o el *índice de Rower.*

El valor predictivo del peso ha sido estudiado por varios autores a lo largo del tiempo. **Sohar y cols.**[297] encontraron una correlación de 0,87 entre el peso a los 6-7 años y el de los 13-14 años. Sólo un 6% de los niños cambiaron más de un 20% su peso relativo.

Los resultados del **United States Health Examination Surveys** estudiados por **Zack y cols.**[298] confirman que el mejor predictor de la adiposidad del adolescente es la medida de los *pliegues cutáneos.* Para **Beckman y cols.**[299], el riesgo de ser obeso en la adolescencia es seis veces superior cuando se tiene un sobrepeso del 130% a los siete años de edad. Resultados similares obtuvieron **Stark y cols.**[300] en el año 1981.

También se han realizado estudios en lactantes y recién nacidos, aunque los resultados son dispares. Mientras **Fisch y cols.**[301] encuentran buenas

correlaciones entre el peso al nacer y el peso a los 4 y 7 años, **Dine y cols.**[302] no encuentran esta relación. Otros estudios han relacionado la ganancia de peso durante los primeros meses de vida con el peso y la talla a los 6 y 8 años, encontrando una interesante asociación[303]. Al contrario de estos resultados, **Knitle y cols.**[304] no encontraron diferencias en el peso y la grasa corporal a los 4 y 12 meses entre los que fueron obesos y los que no lo fueron 10 años más tarde. El aumento significativo en este estudio se inició entre los 12 y 24 meses; a esta edad la grasa corporal y el tamaño de los adipocitos disminuyó en los no obesos.

Ser obeso en la infancia incrementa el riesgo de ser obeso en la edad adulta. **Serdula y cols.**[305] publicaron en 1993 una *revisión de los estudios epidemiológicos* que examinan la relación entre obesidad en niños y la obesidad en adultos, concluyendo que esta asociación es consistentemente positiva.

En este capítulo vamos a enmarcar los objetivos de la investigación dentro del Estudio Pecna, desde una perspectiva de clasificación de objetivos basada en la planificación sanitaria; asimismo vamos a postular las hipótesis de trabajo que posteriormente van a ser contrastadas mediante la investigación operativa.

2

Segundo Capítulo

Objetivos

II.1.- Primera parte: marco conceptual y clasificación

Los objetivos del presente estudio están enmarcados dentro de los objetivos del Estudio PECNA. A nivel general, existe un objetivo de salud o meta, del que se desprenden objetivos generales, intermedios y específicos. De cada objetivo específico se establecen unos objetivos operativos que, a su vez, quedan conformados por objetivos generales, intermediarios y específicos. Esquemáticamente, la relación entre objetivos de Salud y objetivos operativos queda reflejado en la figura II.1.

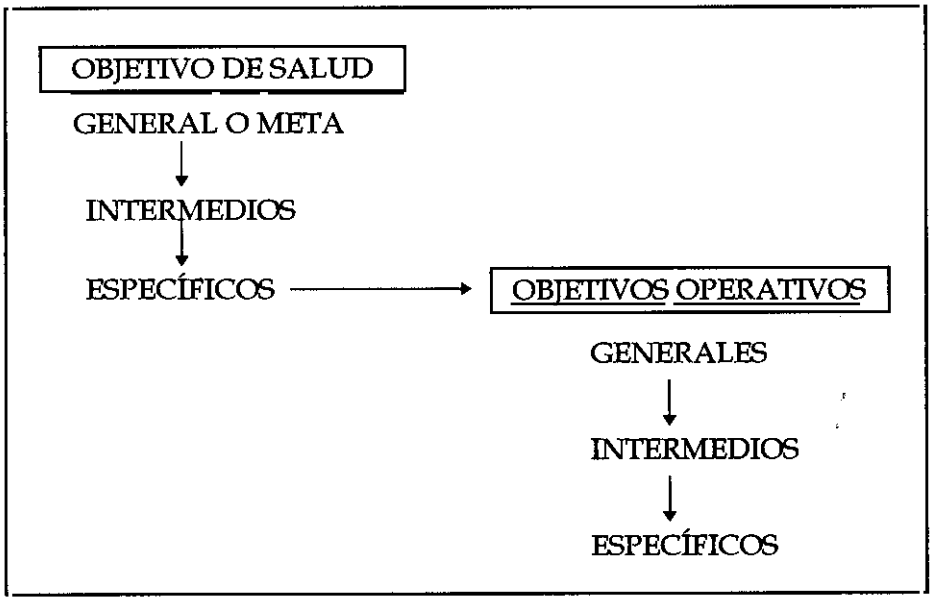


Figura II.1: *Relación entre los objetivos de Salud y los objetivos operativos*

El objetivo general o meta en salud del Estudio Pecna es la prevención de las enfermedades cardiovasculares en Navarra. Esta meta se compone de dos objetivos intermedios: en primer lugar, el conocimiento de la epidemiología de los factores de riesgo en la población infanto-juvenil (de 4 a 17 años) de Navarra y en segundo lugar, la actuación sobre aquellos factores que puedan

ser modificados.

Dentro del primero de estos dos, los objetivos específicos son:

a) Conocer la prevalencia de los distintos factores de riesgo y su evolución en el tiempo, mediante estudios transversales.
b) Estudiar la relación entre los factores de riesgo en la edad infanto-juvenil con su presencia en la edad adulta y posterior desarrollo de enfermedad cardiovascular.
c) Conocer los hábitos de dieta de la población infanto-juvenil de Navarra.

Dentro del segundo objetivo intermedio, los objetivos específicos son:

a) Intervención pasiva: a través de la difusión científica de los resultados. Esta difusión se realiza mediante la elaboración de tesis doctorales, publicaciones en libros y revistas científicas, intervenciones en medios de comunicación, charlas, información de los resultados a los participantes en el estudio, etc.
b) Intervención activa: se realiza sobre individuos concretos de alto riesgo.

El estudio '**Factores de riesgo cardiovascular: seguimiento en una población infanto-juvenil**' queda englobado dentro del estudio de la relación entre los factores de riesgo en la edad infanto-juvenil y su presencia en la edad adulta. Constituye por lo tanto un '*objetivo operativo*' de éste, tal como queda reflejado en la figura II.2.

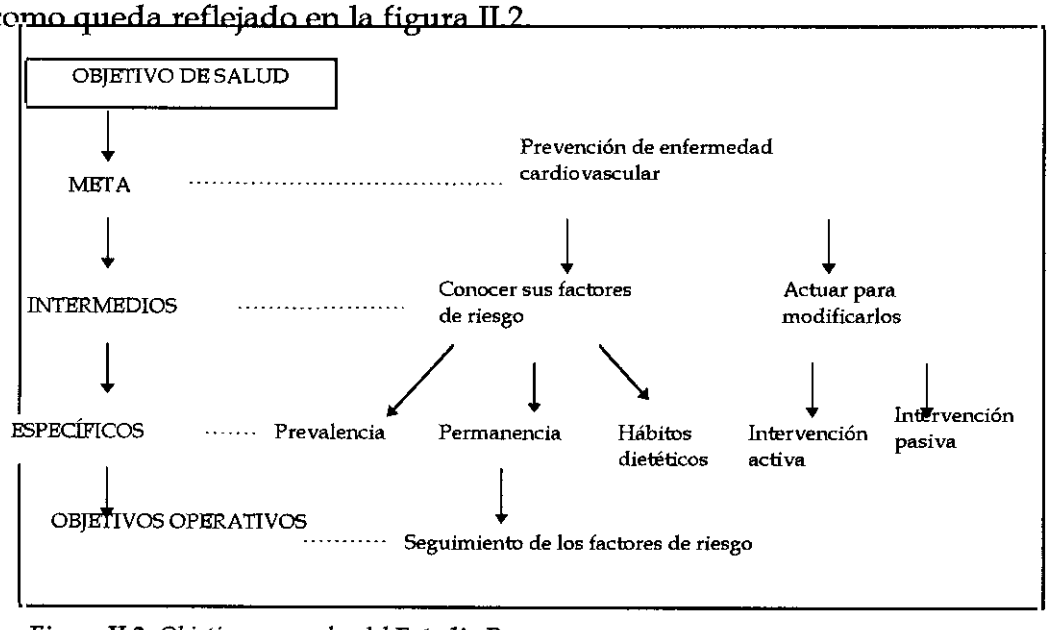


Figura II.2: *Objetivos generales del* ***Estudio Pecna.***

Una vez definido nuestro objetivo operativo, a continuación exponemos los correspondientes objetivos intermedios y específicos.

1.- Estudiar la evolución de las variables de riesgo cardiovascular desde los 4 a los 23 años.

1.1.- Describir los valores medios de las variables analizadas a los 4, 10, 16, 17 y 23 años de edad.

1.2.- Analizar la prevalencia de hiperlipidemias, hipertensión arterial y obesidad en los diferentes grupos de edad y sexo, y su evolución en el tiempo.

2.- Analizar el *tracking* de las variables de riesgo cardiovascular desde la infancia a la edad adulta.

2.1.- Cuantificar la permanencia mediante los tests estadísticos más utilizados en la bibliografía publicada.

2.2.- Analizar qué variables determinan la existencia de asociación entre la presencia de factores de riesgo en la infancia con la presencia de éstos en la edad adulta.

2.3.- Comparar nuestros resultados con estudios similares.

2.4.- Explorar y comparar las diferentes metodologías para cuantificar el *tracking*.

En resumen, los objetivos de nuestro estudio quedan reflejados en la figura II.3.

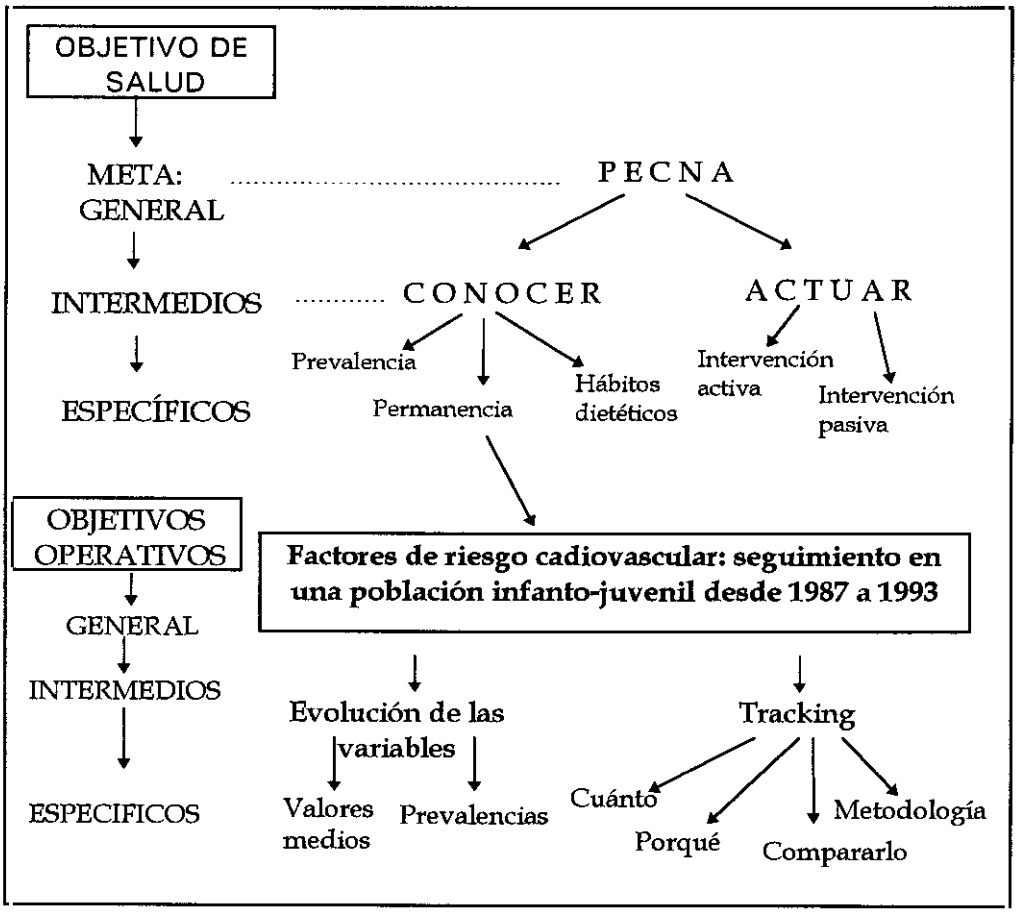


Figura II.3: *Objetivos del estudio* ***"Factores de riesgo cardiovascular: seguimiento en una población infanto-juvenil".***

II.2.- Segunda parte: hipótesis de trabajo

Una vez expuesto el marco conceptual de los objetivos de nuestro estudio, a continuación se enumeran las hipótesis de la investigación que derivan de cada uno de los diferentes objetivos específicos. Las hipótesis se han clasificado en tres apartados, según hacen referencia a las variables lipídicas, de tensión arterial ó en relación a la obesidad.

II.2.1. Hipótesis en relación a los lípidos séricos

La evolución del perfil lipídico desde la edad infantil a la edad adulta **es un proceso dinámico, con diferente comportamiento entre varones y mujeres, con un característico descenso del colesterol en los adolescentes varones**. Este descenso se produce a expensas de una disminución en los valores de HDL.

El porcentaje de la población con niveles lipídicos considerados como de riesgo en nuestra muestra se sitúa alrededor de un 21%, y no se ha modificado desde el año 1987 al 1993.

El grado de tracking que presenta la población infanto-juvenil analizada es similar al encontrado en otras poblaciones estudiadas. **Cuando utilicemos índices de correlación, esperamos obtener un resultado comprendido entre 0,50 y 0,70. Cuando utilicemos la persistencia en el quintil de riesgo, el porcentaje esperado oscilará entre el 40% y 60%.**

El hábito tabáquico, los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y la obesidad son factores que determinan el nivel de tracking de un individuo. Otros factores, como el grado de información, el consumo de medicamentos ó las modificaciones dietéticas también interfieren en el perfil lipídico de la población infanto-juvenil.

Además de la correlación, la persistencia en quintiles y la regresión múltiple, **existen otros procedimientos de análisis, como el índice Kappa ó el índice de Nishio, que resultan válidos para cuantificar el tracking** y

establecer diferencias entre los distintos grupos de edad y sexo.

II.2.2. Hipótesis en relación a la tensión arterial

La tensión arterial, tanto la sistólica como la diastólica, aumentan con la edad desde la infancia a la edad adulta.

La pevalencia de hipertensión arterial en la muestra estudiada, situada alrededor del 8,1%, permanece constante a lo largo del periodo estudiado, siendo el grupo de adolescentes varones el de mayor frecuencia de hipertensos.

Existe tracking entre la tensión arterial en la infancia y en la edad adulta; podemos esperar que los resultados sean más positivos en el grupo de mayor edad, así como que exista una importante asociación entre el grado de tracking y los cambios en la obesidad.

La utilización de test paramétricos (correlación de Pearson) ó de no paramétricos (correlación de Spearman), no establecen diferencias en el grado de tracking de la tensión arterial. La utilización de otros test estadísticos permitirá la diferenciación entre grupos con buen y mal tracking.

II.2.3. Hipótesis en relación con la obesidad

No esperamos encontrar variaciones el la prevalencia de obesidad en la población estudiada.

La obesidad, medida a través del índice de Quetelet, es el factor de riesgo cardiovascular analizado que mejor tracking presenta.

El capítulo de material y métodos está dedicado a la exposición de la metodología utilizada en el trabajo de campo, una vez conocidas las hipótesis. Tratamos de recoger cómo se realizó la investigación a través de la siguiente secuencia lógica: sujetos de estudio, diseño, intervenciones realizadas y procedimientos estadísticos.

3

Tercer Capítulo

Material y métodos

III.1.- Primera parte: muestra

III.1.1. Ámbito del estudio

El ámbito del estudio es la *Comunidad Autónoma de Navarra.* La población de hecho residente en *Navarra* es, según el censo de 1991, de 523.563 habitantes, 263.639 mujeres y 259.870 hombres. Con respecto a la *distribución geográfica,* Navarra está escasamente poblada con una densidad de población de 49,5 habitantes por Km^2, sensiblemente inferior a la del conjunto del estado (75,9 h/Km^2) y siendo la quinta Comunidad Autónoma con menor densidad.

La situación en la comunidad en 1993 era de *crecimiento vegetativo positivo,* con más nacimientos que defunciones, si bien la población va envejeciendo en los últimos años debido al fuerte descenso de la natalidad. Se puede afirmar que se trata de una *población regresiva,* producto del alargamiento de la vida y de la disminución de las tasas de mortalidad y de natalidad.

III.1.2. Población sometida a estudio

La población sometida a estudio la constituyen los 5.830 niños de ambos sexos que participaron en 1987 en un estudio sobre los factores de riesgo cardiovascular en la población infanto-juvenil de Navarra[193] .

Estos niños que en 1987 tenían unas edades entre 4 y 17 años fueron *elegidos al azar, por conglomerados (aula escolar), y de forma proporcional al alumnado existente en cada área sanitaria,* entre toda la población escolar pública y privada de la *Comunidad Autónoma de Navarra.* El *tamaño de la muestra* se optimizó para obtener patrones de la distribución de los principales parámetros antropométricos y

bioquímicos por edad y sexo, precisando con garantía los percentiles extremos[306].

III.1.3.- Muestreo

El análisis del seguimiento (*tracking*) se realizó en una submuestra de los niños y jóvenes estudiados en 1987. Fueron elegidos tres grupos de edad; los niños de ambos sexos que en 1987 tenían 4, 10 y 17 años.

La elección de estos grupos de edad fue debida a que la *hiperlipidemia*, considerada como uno de los factores de riesgo cardiovascular de mayor importancia en la población infanto-juvenil, varía según la edad y el sexo de la siguiente forma: a) apenas hay modificaciones de los 4 a los 10 años, y b) las modificaciones empiezan a los 10 años, y parecen estabilizarse a los 17 años.

En 1987 se estudiaron:

263 niños/as de 4 años, que en 1993 tenían 10 años.
457 niños/as de 10 años, que en 1993 tenían 16 años.
359 niños/as de 17 años, que en 1993 tenían 23 años.

La distribución por colegios y localidades de la subcohorte seleccionada queda expuesta en la tabla III.1.

Tabla III.1.- Distribución de la subcohorte seleccionada según colegios y localidad. Pecna 1987-1993

Grupo de 10 años - antes 4 años		Grupo de 16 años - antes 10 años		Grupo de 23 años - antes 17 años	
Colegio	**Nº**	**Colegio**	**Nº**	**Colegio**	**Nº**
Victor Pradera-Pamplona	23	Victor Pradera-Pamplona	45	Inst.N. V.-Pamplona	62
Peralta	22	C.P. Peralta	34	Instituto F.P.-Tafalla	34
Liceo Tafallés	11	Ntra.Sra.Lourdes-Tudela	39	Instituto Benjamin-Tudela	50
Arguedas	14	C.P. Arguedas	7	Instituto F.P.-Lumbier	19
Castejón	20	C.P. Castejón	8	Ntra.Sra. Puy-Estella	22
L. Gil-Sangüesa	29	C.P. San Juan-Lumbier	30	Instituto Oncineda-Estella	50
Lerin	11	C.P. Lerin	22	Instituto Elizondo	35
Andosilla	15	Andosilla	34	Vedruna-Pamplona	34
N. S. C.-Alsasua	27	C.P. Alsasua	55	Salesianos-Pamplona	53
Olazagutía	8	C.P. Olazagutia	2		
B.de N.-Pomplona	6	Vedruna-Pamplona	67		
Iturrama-Pamplona	41	C.P. Bl. Navarra-Pna	18		
Sta. Luisa Marillac	17	Escolapios-Pamplona	96		
Escolapios	19				
	—		—		—
	263		457		359

Debido a la metodología de la recogida de datos en la edad de 4 años, también se incluyeron en el estudio a 85 niños y niñas que en 1987 tenían 5 años pero que pertenecen desde 1987 a 1993 al mismo curso escolar que los niños y niñas de 4 años. Para todos los análisis se considera a éstos dentro del grupo de 4 años.

II.2.- Segunda parte: metodología de la investigación

II.2.1. Diseño

Estudio de seguimiento mediante cortes sucesivos (en 1987 y en 1993) de los factores de riesgo cardiovascular en una subcohorte de niños y jóvenes de ambos sexos y edades actuales de 10, 16 y 23 años.

Se trata por tanto de un *estudio longitudinal prospectivo*. Las principales *ventajas*[307] de este tipo de estudios son: a) sirven para medir incidencias y b) permiten establecer si los factores precedieron al desenlace (secuencia temporal). Por contra, también tienen ciertas limitaciones e *inconvenientes*, como son el elevado costo y su escasa eficacia para estudiar enfermedades de baja frecuencia.

Los principales *sesgos* que se asocian a este tipo de estudios son debidos a los efectos de las *variables de confusión*. Una variable de confusión es aquella que se asocia al mismo tiempo a las variables predictoras y a las de efecto o desenlace.

II.2.2. Variables de estudio

Antropométricas

Tensión arterial sistólica y diastólica.
Índice de masa corporal o índice de Quetelet (IMC).
Peso y talla

Bioquímicas

Niveles séricos de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos, así como los cocientes de riesgo lipídico Col/HDL y LDL/HDL.

Socio-económico-sanitarias

Historia clínica personal.
Historia socio-económica.
Hábito tabáquico.
Historia de antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares o de sus factores de riesgo.

III.2.3. Definiciones

Hipertensión arterial

Se utilizó la definición de *HTA* propuesta por **André**[372] en 1980 y que es la más utilizada en la *Sección de Nefrología Pediátrica Española*[314] según la cual un niño es hipertenso cuando su TAS o TAD son superiores al percentil 97,5 para su talla y sexo. También se consideró que un niño es hipertenso si su TAS o TAD alcanza los valores ≥ 140/90. Se utilizaron las tablas percentiladas publicadas por **Elcarte y cols.**[309,310] para niños navarros.

Hipercolesterolemia

Se utilizó el criterio del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) de 1988[311], valorando como patológico los siguientes valores:

Colesterol >200 mg/dl
LDL >130 mg/dl
HDL <35 mg/dl

Hiperlipemia

Se utilizó el cociente LDL/HDL como indicador de riesgo lipídico. Este cociente se ha propuesto como el mejor indicador de perfil lipídico de riesgo para la edad infanto-juvenil [194].

Obesidad

Para definir la obesidad se utilizó un criterio clásico, que se basa en la medida del peso total relacionándolo con la talla: el índice de Quetelet. Cuando este índice ponderal es superior a la $\bar{x}$ + 2DS para un grupo de edad y sexo se considera al individuo obeso (valorado en las tablas percentiladas obtenidas para niños navarros en 1987).

III.3.- Tercera parte: metodología de la recogida de datos

III.3.1. Valoración de la hipertensión arterial

Se siguieron las indicaciones de la *OMS*[306,312,313] y de la *sección de nefrología pediátrica*[314] *de la Asociación Española de Pediatría* (AEP):

Observadores

La *tensión arterial* (TA) fue valorada por dos observadores (médicos) fijos durante cada una de las dos fases del estudio.

Aparato

Se utilizó el *esfigmomanómetro de mercurio* y el *estetoscopio ordinario*. En la elección del *brazalete* se tuvo en cuenta que su anchura cubriera los 2/3 de la longitud del brazo del niño. El buen funcionamiento de *esfigmomanómetro* se comprobó cada 20-30 niños. Para ello se enrolla el manguito sobre sí mismo, se sube la tensión a 200 mm Hg y se espera 10 minutos. El nivel durante este tiempo no debía descender más de 2 mm Hg.

Condiciones ambientales

Con el fin de que el niño estuviera tranquilo, la toma de tensión arterial fue la primera exploración física practicada. La medida se realizó en clase, sin batas blancas, con buena temperatura y de 9 a 10 horas de la mañana para evitar fluctuaciones en la TA debidas a estos factores.

Medición de la tensión arterial

Se realizó estando el niño sentado desde 10 minutos antes de la toma de la tensión arterial. Se realizó la medida en el brazo derecho, colocando éste a la altura del corazón, descubierto y libre de presión, apoyando el codo en su correspondiente mesa. Se utilizó el brazalete correspondiente al brazo del niño cubriendo la trayectoria de la arteria humeral, de tal forma que la parte inferior quedara a 2-3 cm de la flexura del codo, a la altura del corazón (4° espacio intercostal).

Una vez localizada la arteria humeral por palpación en el espacio antecubital, se colocó a ese nivel el estetoscopio, sin hacer presión y de tal forma que no tocase el borde del manguito.

A continuación se hinchó el manguito rápidamente, subiendo la presión unos 30 mm Hg por encima de la tensión sistólica esperada. Inmediatamente, se hizo descender la columna de Hg. a razón de 2 mm. Hg. por segundo, estando el menisco de la columna de Hg. a la altura de los ojos del observador.

Se midió la TA dos veces, por los dos observadores, con un intervalo de 10 minutos. Se utilizó la *fase I de Korotkoff* (aparición de los ruidos) para definir la TA sistólica (TAS) y la *fase V* (desaparición de los ruidos) para la TA diastólica (TAD).

La utilización de la fase IV o la fase V tiene importantes consecuencias al clasificar a los individuos como hipertensos[315]. La mayoría de los estudios, tanto en adultos como en niños[316-318], han utilizado la *fase V*, pues parece haber *menor variación intra-observadores*. La atenuación de los ruidos (fase IV) a veces no es brusca sino gradual, y la medición es más imprecisa. Como valor final de la tensión arterial se utilizó el valor medio de las tomas realizadas por los observadores, tanto para la TAS como para la TAD.

III.3.2. Valoración de los lípidos plasmáticos

La extracción se realizó tras un período de ayuno de 12-14 horas, sin modificación previa de la dieta según las recomendaciones[319] de la *Sociedad Española de Química Clínica* (SEQC) y del *Consenso para el control de la Colesterolemia en España*[320].

Fase preanalítica

Esta fase consiste en todo el proceso previo a la realización del procedimiento analítico, y su control es importante en virtud de las múltiples fuentes de variación intraindividual e interindividual de los parámetros relacionados con el metabolismo lipídico. Se obtuvo una muestra de sangre venosa, realizándose su extracción en posición sentada para evitar los efectos de la redistribución del agua intravascular y evitando la venoestasis[321]. No se realizó más de dos intentos de toma de muestra en ningún niño. Si el niño rechazaba el análisis no se le obligaba.

En los colegios se realizó una centrifugación, en el plazo de una hora tras la extracción, a 4000 r.p.m. durante 15 minutos (el tubo utilizado fue *Tubo Venojet* con *gel Barrier Silicone coated*). En 1987 se centrifugó a 500 r.p.m. durante 5 minutos. A continuación se realizó el transporte en nevera portátil a 4 grados

centígrados. En 1987 se congelaron las muestras a -20 grados durante 2-3 meses hasta su análisis, mientras que en 1993 se realizó en un plazo máximo de 48 horas. Según distintos autores[306,321] el hecho de la congelación no modifica los resultados.

Fase analítica

En ambos cortes se utilizaron métodos enzimáticos que, frente a los químicos, son los que actualmente se recomiendan para la determinación del colesterol[322], aunque procedentes de diferentes laboratorios: en 1987 se utilizaron los comercializados por *Boerhinger Mannheim* automatizados en el *analizador RA-1000 de Technicon* mientras que en 1993 se utilizó el de la casa Roche a través de un *COBAS MIRA plus* de la misma casa comercial.

Los métodos enzimáticos se basan en la *hidrólisis del colesterol* por una *colesterasa* y la posterior *oxidación* por una *colesterol oxidasa* ligada a un cromógeno (*PAP ó 4 aminophenazona*). Como resultado de esta reacción, se obtiene un producto rojo del cual se lee su absorbencia a 500 nm, que es proporcional a la concentración de *colesterol*.

La determinación de los *triglicéridos* también se realizó mediante métodos enzimáticos, mediante la utilización de una serie de reacciones sucesivas donde intervienen: *lipasa, gliceroquinasa y glicerolfosfatooxidasa.*

Para la determinación del *HDL* se utilizó un método precipitación, utilizando como agente precipitante el *Polietilenglicol 6000* (año1987) y *ácido fosfotúngstico con cloruro de magnesio* (año 1993). Estas sustancias precipitan selectivamente lipoproteínas que contengan apo B o apo E, de manera que tan sólo las *HDL* permanecen en el sobrenadante después de la centrifugación del suero[322]. Tras la precipitación, se valora el *colesterol* por los métodos antes descritos.

Para la medida del LDL se utilizó un método indirecto, calculándolo por la fórmula de *Friedewald*[323]:

$$LDL = \text{Colesterol Total} - HDL - TG/5$$

(fórmula válida para TG < 400 mg/dl)

III.3.3. Valoración de la obesidad

Se calculó por el *índice de Quetelet (I.Q)*, calculado según la fórmula:

Índice de Quetelet = Peso / talla^2

Las mediciones de peso y talla se realizaron seguiendo las indicaciones de la *OMS*, como se describe a continuación.

Medición del peso

Se pesó a los niños en ropa interior, en una báscula (marca *SECA*), colocados en el centro de la misma y sin moverse. Se calibró el aparato después de cada medición. Se determinó el peso hasta la fracción de 100 gr. más próxima.

Medición de la talla

Se colocó al niño descalzo, en un tallímetro (marca *Holtein*), los glúteos y la región escapular apoyada en el mismo, la cabeza paralela al suelo, el eje visual horizontal (parte superior del conducto auditivo externo a la altura de la órbita ósea), los pies juntos y las piernas en extensión. La barra horizontal del tallímetro queda apoyada sobre el cuero cabelludo. Se determinó la talla hasta la fracción de 1 mm. más próxima.

III.3.4. Control de calidad de la recogida de datos

Para la tensión arterial

A los observadores médicos que tomaron la *tensión arterial* previamente se les realizó un control audiométrico y de visión y un entrenamiento en niños ingresados en el ***Hospital Virgen del Camino*** (Pamplona), comprobándose al final del mismo que no existían diferencias significativas entre observadores, ni en medidas repetidas realizadas por el mismo observador.

Para los niveles de lípidos y lipoproteínas

En 1987 los análisis se realizaron en el laboratorio del ***Hospital de Navarra*** *(Pamplona)*. Este laboratorio está sometido a los siguientes *controles de calidad*:

- Un control de calidad externo o de precisión por el *Clinical Chemistry Quality Assessment Program*, en el que participan 1000 laboratorios, y;
- Un control de calidad interno o de exactitud con los sueros de control de *Beckman Controls precision*.

La *precisión y exactitud* de las medidas se situó entre el 2-4% durante todo el estudio.

En 1993, los niveles de colesterol, HDL y triglicéridos se realizaron en el laboratorio del ***Hospital Virgen del Camino*** *(Pamplona)* y para el control de calidad se utilizaron:

- Control interno: Para colesterol, HDL y triglicéridos se utilizaron dos controles internos:
    1. Dade Lipid Trol TL. Tri Level Lipid Control (Baxter Diagnostics Inc)
    2. Control Serum N y P (Human) (Roche)

Los resultados del coeficiente de variación (%) en las determinaciones antes citadas son las siguientes:

Controles/ Parametros		BAXTER I	BAXTER II	BAXTER III	Control Serum N	Control Serum P
Colesterol	$\bar{x}$	204	262	397	178	112
	c.v	1,7	1,8	1,8	2,1	1,6
Trigliceridos	$\bar{x}$	160	435	283	91	173
	c.v	2,0	1,7	2,1	4,0	2,4
Hdl	$\bar{x}$	323	35,9	48,5	56,2	19
	c.v	4,2	7,6	10,3	4,9	5,4

$\bar{x}$: Media
C.V.: Coeficiente de variación

- Control externo: el laboratorio está suscrito a un control nacional de la *Sociedad Española de Química Clínica (SEQC)* y a un control internacional de los laboratorios *Welcome.*

Para la medición de peso y talla

Las medidas se realizaron por diferente persona en 1987 y 1993, aunque en cada período fue solamente una persona la que realizó todas las mediciones. Previamente a la toma de datos, se realizó un entrenamiento con los niños ingresados en el *Hospital Virgen del Camino,* comprobándose al final del mismo que no había diferencias significativas entre los niños a quienes se les había realizado las medidas con un intervalo de dos horas. Tampoco existían diferencias entre sus valores y los tomados por otra enfermera como control.

Para los datos de la encuesta

En 1987 se recogieron los resultados en papel y se informatizaron por personal especializado de una empresa externa (*Cálculo del Norte*).

En el año 1993 se utilizó un programa informático diseñado de forma específica para la recogida de datos de la historia clínica personal, el nivel socio-económico, el hábito tabáquico y los antecedentes familiares.

III.4.- Cuarta parte: trabajo de campo

III.4.1. Técnicas de reclutamiento

Para asegurar una alta participación en el estudio se utilizaron distintas técnicas de reclutamiento:

- Información en *medios de comunicación* (prensa, radio, TV regional)
- Información en los *colegios*:
    - Reuniones con los directores de los centros.
    - Reuniones con los padres, profesores y alumnos. Se realizaron charlas explicativas con diapositivas sobre las enfermedades cardiovasculares y su prevención. En estas reuniones se invitaba a la participación en el estudio (tanto a los padres como a los niños/as, según su edad) y se solicitaba que los interesados en no participar lo comunicasen, facilitándoles un *impreso de negativa.*
- Información particular mediante el *envío de cartas* explicando los pasos a realizar. Asimismo se facilitaba un teléfono y un horario donde los coordinadores estaban a disposición de los padres para solucionar posibles dudas.

III.4.2. Recogida de datos

En ambos cortes se realizó la recogida de datos en la misma época del año, la comprendida entre los meses de *Abril, Mayo y Junio,* con el objetivo de eliminar la posible *variabilidad estacional* en los niveles de lípidos, y descritas por el *Lipid Research Clinics*[324].

En el año 1987 se recogieron todos los datos en los colegios. El primer día, a las 9 horas, dos sanitarios tomaban la tensión arterial, al finalizar otro sanitario medía peso y talla. El segundo día tres sanitarios realizaban las extracciones sanguineas. La recogida de datos de antecedentes familiares, historia socio-económica y de hábitos se llevó a cabo con uno de los padres tras concertar una cita en el centro escolar.

En el año 1993 la recogida de datos fue diferente para cada grupo de edad:

- Los *jóvenes de 23 años* (edad en 1993) fueron citados en el hospital de la red pública de *Navarra* más próximo a su domicilio (*Hospital de Estella, de Tudela o Virgen del Camino en Pamplona*). En el mismo día se realizaron las medidas antropométricas, extracción sanguínea y encuestas.

- Con el *grupo de 16 años* (edad en 1993) se utilizó la búsqueda en los colegios y en los domicilios familiares. Según donde se localizó al individuo, éste fue citado en los colegios o en los hospitales. En algún caso se acudió al domicilio particular.

- Con el *grupo de 10 años* (edad en 1993) se siguieron los mismos pasos que en 1987, a través del contacto inicial con los directores de los centros escolares. Con esta metodología incluimos en el seguimiento a escolares de 5 años de edad en 1987 que habían participado en la primera fase del estudio y que pertenecían desde entonces a la misma aula que los incluidos en el seguimiento.

III.4.3. Fase piloto

Tal como recomienda la *OMS*, previamente al inicio del estudio en 1987 se realizó una *fase piloto en Pamplona*, en la que se comprobó la buena acogida del estudio por parte de los colegios y de los padres.

III.4.4. Entrega de resultados

Una vez analizados los resultados, se envió una carta al domicilio de los participantes comunicándoles si eran normales o no y, en este caso, qué actuaciones llevar a cabo. También se envió información a sus pediatras o médicos de cabecera sobre qué hacer en cada caso.

III.5.- Quinta parte: elaboración de la base de datos

La base de los datos recogidos en 1987 se encuentra en DBase III PLUS. La base de los datos de 1993 fue recogida en DBase IV. Posteriormente se unieron los ficheros realizando las oportunas comprobaciones.

Se revisaron las salidas informatizadas del aparato analizador para todos los valores de laboratorio por debajo del *percentil 3* o por encima del *percentil 97* y se eliminaron los valores considerados extremos. Así mismo quedaron fuera del análisis las encuestas en las que se detectaron errores en la codificación del número de identificación.

III.6.- Sexta parte: análisis estadístico

Tras visualizar la distribución de las variables se calcularon los *estadísticos descriptivos simples* (medias, varianzas, percentiles, quintiles) de la tensión arterial sistólica y diastólica, del índice de Quetelet y de los lípidos y lipoproteínas analizados. Se realizaron comparaciones de medias entre los participantes que respondieron y los que no respondieron, para medir la representatividad de la población estudiada.

La valoración del *tracking* de los factores de riesgo en este estudio se realizó de diversas formas:

III.6.1. Coeficientes de correlación

Se obtienen, para cada sexo por separado, los *coeficientes de correlación* entre las dos medidas realizadas en 1987 y 1993. Se usaron correlaciones de *Spearman,* además de correlaciones de *Pearson,* porque al trabajar con las variables ordenadas por rango en vez de con los valores reales puede aminorarse el sesgo asociado a la utilización de laboratorios distintos en los dos estudios.

Para controlar el posible efecto confusor de la edad se obtendrán estos coeficientes de correlación para cada grupo etario y sexo, y se estudiarán las diferencias en el grado de *tracking* de los distintos grupos.

Correlación de Pearson

Como es conocido, el coeficiente de correlación de Pearson o corrección del producto de momentos, se calcula según la expresión[325] que relaciona la suma de los productos cruzados alrededor de la media, con la raíz cuadrada del producto de la suma de los cuadrados de las desviaciones alrededor de la media para cada una de las dos variables.

Correlación de Spearman

Es el test no paramétrico que relaciona dos variables continuas. Para cada una de las dos variables se clasificó las *n* observaciones de arriba abajo, otorgando a cada valor el número de orden obtenido. Se calculó a continuación la diferencia entre los valores de las dos variables para cada individuo. Estas diferencias de elevan al cuadrado (d^2) y su sumatorio (Σd^2) se utilizó para el cálculo del índice de *correlación de Spearman.*

III.6.2. Persistencia en quintiles

Se calcularon los quintiles específicos de edad y sexo para cada una de las variables tanto en 1987 como en 1993 y se examinó el *porcentaje de individuos que permanecen* en cada uno de los quintiles.

Nuestra atención se centró principalmente en los niños considerados de *alto riesgo,* es decir, los que en 1987 pertenecían al quintil superior de cada variable (o al quintil inferior en el caso de la HDL). Puede esperarse una disminución (o un aumento para la HDL) en los valores medios de estos niños no debida a un descenso del riesgo sino a una regresión hacia la media de los valores extremos, lo cual es tenido en cuenta en la discusión.

La utilización de la persistencia en quintiles de riesgo como indicador de *tracking* permite, a diferencia de otros test (como los coeficientes de correlación) establecer comparaciones entre proporciones. Mediante esta comparación de proporciones se analizó la diferencia entre individuos de alto riesgo que presentan un buen *tracking* y aquellos que no lo presentan. Se buscaron diferencias entre estos dos grupos en la historia familiar, la toma de medicación, el tabaquismo y otras variables.

III.6.3. Índices de tracking

Índice de tracking Kappa de Cohen

El índice de *Kappa*[326]. puede utilizarse en estudios longitudinales en el que el número de observaciones es igual o mayor que dos. Se calcula por la siguiente fórmula:

$$k = \frac{\overline{p} - p}{1 - p'}$$

donde el numerador es la diferencia entre el valor del porcentaje observado menos el esperado si los individuos fueran asignados aleatoriamente a los diferentes grupos en cada momento de tiempo, y el denominador, que sirve para *normalizar* el valor obtenido en el numerador, es la máxima diferencia posible que podríamos encontrar entre el porcentaje observado (como máximo su valor sería 1) y el esperado. Su valor puede variar entre 0 y 1. Se considera que una variable no presente *tracking* si $\kappa<0{,}40$, es moderado si κ se sitúa entre 0,40 y 0,75 y bueno si $\kappa>0{,}75$.

Una desventaja del *índice Kappa* es que todos los movimientos entre grupos de quintiles tienen un mismo peso, cualquiera que sea la distancia recorrida.

Índice de tracking de Nishio

Basándose en la división de la población en grupos percentilados, *Nishio et al.*[327] calcularon un coeficiente de *tracking* no paramétrico utilizable cuando el número de observaciones es igual a dos.

En este Indice se intenta dar diferentes pesos a los movimientos a grupos (cuartil, quintil, etc.) próximos y lejanos. El valor del Indice de *tracking* (TI) se obtiene por la fórmula:

$$TI = T_{(s)} / T_{(h)}$$

Siendo:

$T_{(h)}$: *Tracking* en una población hipotética cuyos valores cambian aleatoriamente entre los grupos. Como nosotros utilizamos una distribución en quintiles, $T_{(h)}$=0,24

$T_{(S)}$: *Tracking* del grupo estudiado, que se obtiene por:

$$T_{(S)}=(2x+y-z)/(x+y+z)$$

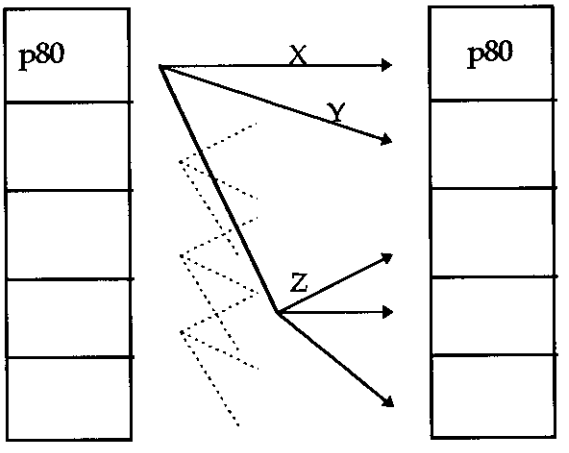
Siendo:

x= Número de sujetos que permanece en el mismo grupo (o quintil).

y= Número de sujetos que se mueve a un grupo vecino.

z= Número de sujetos que se mueve a un grupo lejano.

Gráficamente, el Indice de *tracking* de Nishio se representa:



Los valores de TI en el caso de distribución por quintiles puede variar entre 1 y 8,3. Cuanto mayor sea el valor, mayor es la asociación. El coeficiente se ve influenciado positivamente no sólo por los individuos que permanecen en el mismo grupo, sino también por los que se mueven a grupos vecinos.

III.6.4. Análisis multivariante

El diseño de este tipo de estudios permite un análisis multivariante de los resultados. Se desarrollan ecuaciones de regresión múltiple específicas de edad

y sexo en las que la variable dependiente es uno de los factores de riesgo en 1993 y las variables independientes los valores de 1987 de otros factores de riesgo.

El análisis se realizó con los paquetes estadísticos SPSS/PC+ y epi info. Las representaciones gráficas se realizan en Harvard Graphics y SPSS/WIN.

III.7.- Séptima parte: control de sesgos

Los principales sesgos de este tipo de estudios derivan de la falta de consideración de posibles *variables de confusión.*

Algunas de estas variables se tratan de controlar mediante el análisis estadístico propuesto (análisis de correlación estratificado por grupo de edad y sexo y análisis de regresión múltiple).

Otra posible fuente de error debido al diseño del estudio se deriva de las posibles *intervenciones* que se hayan realizado en la población infanto-juvenil durante el intervalo de tiempo del estudio (seis años). En este sentido se exploraron las *publicaciones en prensa* desde 1987 a 1993 sobre las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo.

También se analizan los cambios que se han producido en la *prevalencia* de los factores de riesgo en la población navarra entre 1987 y 1993. Para ello se utilizan los datos recogidos dentro del mismo estudio Pecna, en el año 1993 en la población de 4 a17 años[197,308,328].

Por último, se comentan los posibles efectos sobre los resultados del denominado efecto de *regresión a la media*[329-332] y variabilidad intraindividual[333-335]. Este efecto considera que le medida de un parámetro en una muestra realizada en repetidas ocasiones conlleva a la aproximación de los valores extremos hacia el centro de la distribución.

En el cuarto capítulo nos ocupamos de describir los resultados obtenidos. En primer lugar, abordamos los resultados de participación; en segundo lugar, describimos las distribuciones de las variables analizadas; en tercer lugar, exponemos los resultados de las encuestas sobre historia personal y familiar; y por último, en cuarto lugar nos ocupamos de los resultados del tracking

4

Cuarto Capítulo

Resultados

IV.1.- Primera parte: resultados de participación

IV.1.1. Participación

La participación global del estudio fue de 737 niños y niñas de los tres grupos de edad escogidos (4, 10 y 17 años) al inicio del estudio en 1987. Este hecho supone una tasa de respuesta del 63,3%.

Como se observa en la Tabla IV.1, la participación fue mayor en los grupos de edad de 4 y 10 años (siempre nos referimos a la edad al inicio del estudio, año 1987) que en el de 17 años (χ^2 = 48,24; p<0,00001). No existen diferencias significativas en el global entre ambos sexos (p>0,05) ni en los grupos de edad de 4 y 17 años. Para el grupo de 10 años la tasa de respuesta fue mayor en el género femenino (p=0,01).

***Tabla IV.1:** Resultados de participación. Pecna 1987-1993*

Edad en 1987		Seleccionados	Participantes	Tasa de respuesta
4 años	V	189	142	75,1%
	M	159	107	67,3%
	T	348	249	71,6%
10 años	V	253	159	62,8%
	M	204	154	75,5%
	T	457	313	68,5%
17 años	V	186	89	47,8%
	M	173	86	49,7%
	T	359	175	48,7%
Global	V	628	390	62,1%
	M	536	347	64,7%
	T	1164	737	63,3%

V: Varones; M:Mujeres; T: Todos.

IV.1.2. Comparación entre participantes y seleccionados

En las tablas IV.2 y IV.3 se muestran los resultados de la comparación de los valores medios al inicio del estudio, en el año 1987, de *variables bioquímicas* y *antropométricas* entre los sujetos invitados (seleccionados) y aquellos que respondieron al estudio (participantes).

Tabla IV.2: *Comparación entre varones participantes y seleccionados. Pecna 1987-1993.*

	Edad en 1987 (años)	Seleccionados $\bar{x}$ (DS)	Participantes $\bar{x}$ (DS)	Sig.
Colesterol	4	183,8 (28,5)	183,4 (28,9)	N.S.
	10	187,6 (27,1)	189,9 (28,2)	N.S.
	17	163,6 (27,1)	163,9 (27,4)	N.S.
HDL	4	61,6 (12,3)	62,2 (12,9)	N.S.
	10	70,4 (14,3)	70,9 (14,1)	N.S.
	17	55,4 (10,3)	56,5 (10,0)	N.S.
LDL	4	111,3 (27,9)	109,7 (27,4)	N.S.
	10	106,4 (25,8)	107,9 (26,1)	N.S.
	17	95,4 (26,9)	94,8 (27,6)	N.S.
Triglicéridos	4	57,8 (15,8)	57,6 (16,4)	N.S.
	10	58,4 (21,9)	58,8 (22,8)	N.S.
	17	67,0 (20,9)	66,1 (17,5)	N.S.
TAS	4	104,0 (8,8)	103,2 (8,8)	N.S.
	10	108,7 (8,7)	109,1 (9,3)	N.S.
	17	131,1 (14,6)	129,3 (12,6)	N.S.
TAD	4	57,8 (6,7)	58,2 (6,7)	N.S.
	10	60,1 (7,2)	59,9 (7,5)	N.S.
	17	70,8 (8,4)	70,3 (8,0)	N.S.
IQ	4	16,0 (1,3)	15,9 (1,3)	N.S.
	10	17,9 (2,3)	17,9 (2,2)	N.S.
	17	22,2 (2,4)	21,9 (2,1)	N.S.

$\bar{x}$: Media. DS: Desviación estándar. Sig: Significación estadística. Comparación de medias mediante t de Student. N.S.: Diferencias no significativas, p>0,10
HDL: Lipoproteínas de alto peso molecular. LDL: Lipoproteínas de bajo peso molecular.
TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. IQ: Índice de Quetelet.

Como se puede observar en las tablas, no existen diferencias significativas entre ambos grupos, tanto en el de varones como en el de mujeres. Para dar mayor *fiabilidad* a la comparación se utilizó un valor de *p=0,10* para considerar la diferencia significativa.

***Tabla IV.3**: Comparación entre mujeres participantes y seleccionados. Pecna 1987-1993.*

	Edad en 1987 (años)	Seleccionados $\bar{x}$ (DS)	Participantes $\bar{x}$ (DS)	Sig.
Colesterol	4	181,6 (25,8)	181,8 (28,0)	N.S.
	10	184,3 (30,6)	184,9 (31,3)	N.S.
	17	173,2 (26,5)	172,7 (27,1)	N.S.
HDL	4	60,6 (14,3)	59,8 (14,2)	N.S.
	10	66,7 (13,4)	66,7 (13,0)	N.S.
	17	64,1 (13,1)	61,8 (11,8)	N.S.
LDL	4	110,0 (24,4)	110,1 (24,7)	N.S.
	10	105,7(29,8)	106,6 (31,5)	N.S.
	17	97,1 (25,7)	99,2 (26,1)	N.S.
Triglicéridos	4	59,2 (13,4)	53,9 (14,0)	N.S.
	10	65,9 (24,9)	66,9 (26,0)	N.S.
	17	61,7 (20,3)	62,2 (20,7)	N.S.
TAS	4	101,7 (9,4)	100,6 (9,5)	N.S.
	10	110,8 (10,8)	110,3 (11,1)	N.S.
	17	117,7 (11,4)	116,7 (10,8)	N.S.
TAD	4	56,9 (6,8)	56,9 (7,1)	N.S.
	10	60,6 (8,6)	60,1 (8,9)	N.S.
	17	69,4 (7,6)	69,6 (7,4)	N.S.
IQ	4	15,8 (1,5)	15,8 (1,4)	N.S.
	10	18,1 (2,6)	18,1 (2,5)	N.S.
	17	21,3 (2,2)	21,2 (2,2)	N.S.

$\bar{x}$: Media. DS: Desviación estándar. Sig: Significación estadística. Comparación de medias mediante t de Student. N.S.: p>0,10
HDL: Lipoproteínas de alto peso molecular. LDL: Lipoproteínas de bajo peso molecular.
TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. IQ: Índice de Quetelet.

IV.2.- Segunda parte: descripción de variables

IV.2.1. Antropométricas

En este apartado se pueden observar los resultados descriptivos obtenidos en el año 1993. En las dos primeras tablas (tabla IV.4 y tabla IV.5) se presentan los *valores medios* y el *intervalo de confianza del 95% para la media*, las dos siguientes tablas muestran la prevalencia de niveles de riesgo de obesidad (a través del índice de Quetelet) y de HTA tanto en el año 87 como en el 93.

***Tabla IV.4**: Descripción de variables antropométricas en el año 1993. Varones. Pecna 1987-1993.*

	Edad	N	$\bar{x}$	I.C.
Peso	10	141	38,3	37,0-39,9
	16	157	67,5	65,7-69,4
	23	89	73,6	71,5-75,8
Talla	10	141	142,9	141,9-143,9
	16	157	173,1	172,0-174,2
	23	89	175,5	174,0-177,0
TAS	10	141	106,8	105,1-108,5
	16	157	122,9	120,8-125,0
	23	89	122,6	120,2-125,0
TAD	10	141	59,45	58,0-60,8
	16	157	67,24	65,5-69,0
	23	89	72,37	70,5-74,2
IQ	10	141	18,6	18,1-19,1
	16	157	22,5	22,0-23,0
	23	89	23,8	23,3-24,4

N: Número de casos.
$\bar{x}$: Media.
I.C.: Intervalo de confianza de la media al 95%.
TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; IQ: Índice de Quetelet.

Como se observa en la tabla IV.4, la evolución del *peso* y de la *talla* en varones desde los 10 a los 23 años sigue un ritmo *creciente*, desde los 38,3 Kg. y 142,9 cm. a los 10 años hasta los 73,6 Kg. y 175,5 cm. a los 23 años de edad, siendo todos los incrementos *estadísticamente significativos* ($p<0,01$). Similar comportamiento se observa en el *índice de Quetelet*. Sin embargo, la *TAS* es significativamente mayor a los 16 años que a los 10, pero no a los 23 frente a los 16. La *TAD* sigue un comportamiento ascendente desde los 10 a los 23 años.

En la tabla IV.5 se muestran los mismos resultados en mujeres.

***Tabla IV.5**: Descripción de variables antropométricas en el año 1993. Mujeres. Pecna 1987-1993.*

		N	$\bar{x}$	I.C.
Peso	10	106	38,4	36,9-39,8
	16	154	56,6	55,3-57,9
	23	85	57,0	55,4-58,6
Talla	10	106	143,4	142,1-144,6
	16	154	162,8	161,9-163,7
	23	85	163,7	162,5-165,0
TAS	10	105	106,3	104,1-108,5
	16	154	110,7	109,1-112,4
	23	85	111,7	109,3-114,0
TAD	10	105	59,6	57,7-61,6
	16	154	65,3	64,1-66,6
	23	85	67,8	65,7-69,8
IQ	10	106	18,6	18,0-19,1
	16	154	21,3	20,9-21,8
	23	85	21,2	20,7-21,7

N: Número de casos; $\bar{x}$: Media
I.C.: Intervalo de confianza de la media al 95%
TAS: Tensión arterial sistólica TAD: Tensión arterial diastólica IQ: Índice de Quetelet

En este caso, tanto el *peso* como la *talla*, el *índice de Quetelet* y la *TAS* aumentan de forma significativa de los 10 a los 16 años pero no existen diferencias entre los grupos de 16 y 23 años de edad. La *TAD* sigue el mismo comportamiento que en varones, con aumento progresivo desde los 10 a los 23 años.

En las gráficas que se presentan a continuación se contempla de forma resumida la evolución de estas variables desde los 4 a los 23 años de edad, lo que corresponde al paso de la *edad infantil* a la *edad adulta*. Para su realización se utilizan conjuntamente datos recogidos en 1987 y en 1993

Evolución del peso (gráficos IV.1 y IV.2)

Desde los 4 a los 17 años el *peso aumenta de forma progresiva* tanto en hombres como en mujeres. A partir de aquí, el aumento es menor pero se mantiene en los hombres, mientras que en las mujeres la pendiente disminuye. En total, los hombres multiplican el *peso* casi por cuatro, mientras que las mujeres no llegan a triplicarlo.

Evolución de la talla (gráficos IV.3 y IV.4)

En los hombres se produce un *aumento progresivo* de la *talla* desde los 4 años a los 17, edad en la que prácticamente se ha alcanzado la talla definitiva. En las mujeres la evolución es similar, aunque el ritmo de crecimiento es mayor de 4 a 10 años que de 10 a 17.

Evolución del índice de Quetelet (gráficos IV.5 y IV.6)

Los incrementos más importantes del *Índice de Quetelet* se producen para ambos sexos, entre los 10 y los 17 años. Mientras que a esta edad el *IQ* se estabiliza en las mujeres, en los hombres sigue su aumento hasta los 23 años.

Evolución de la TAS (gráficos IV.7 y IV.8)

En ambos sexos la *TAS* aumenta desde los 4 a los 17 años, edad a la que parece que ya se han alcanzado los valores de la edad adulta. En todas las edades se mantienen unos valores más elevados para el género masculino.

Evolución de la TAD (gráficos IV.9 y IV.10)

La *TAD* aumenta progresivamente de los 4 a los 17 años, y tiende a aumentar en poco más, hasta los 23 años, en ambos sexos. La edad donde más incremento se produce es entre los 10 y los 17 años.

Evolución del peso

Gráfico IV.1: Evolución de los valores medios del peso desde los 4 a los 23 años. Varones. Pecna 1987-1993

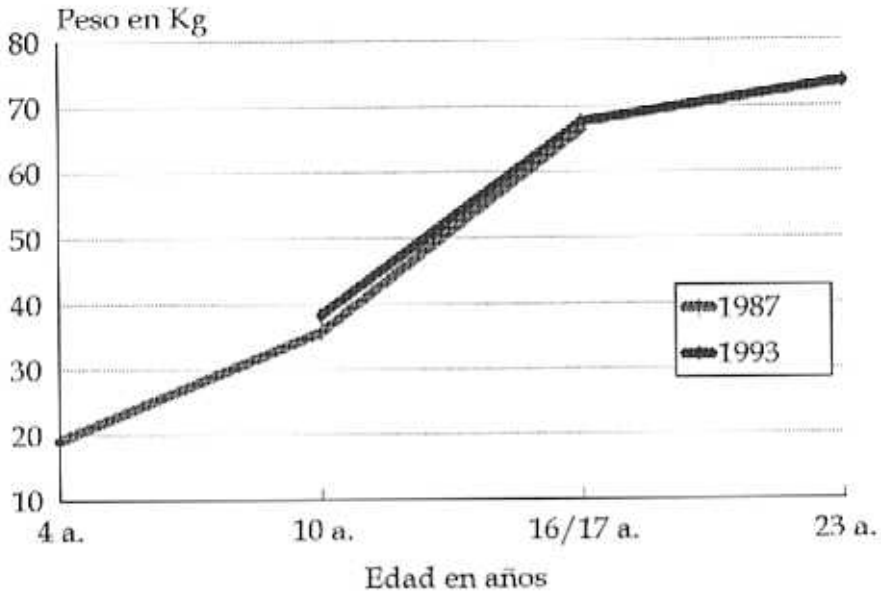
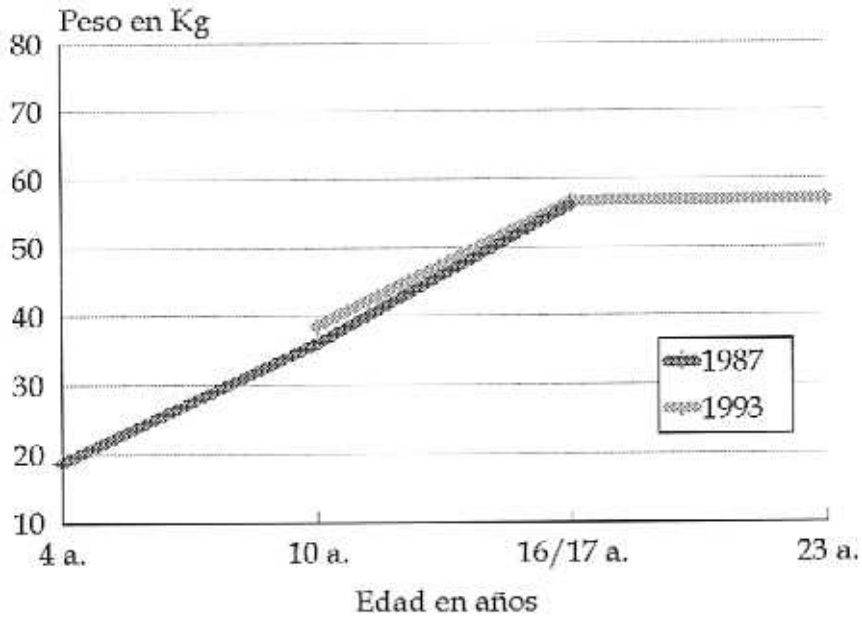


Gráfico IV.2: Evolución de los valores medios del peso desde los 4 a los 23 años. Mujeres. Pecna 19871993



Evolución dela talla

Gráfico IV.3: Evolución de los valores medios de la talla desde los 4 a los 23 años. Varones. Pecna 1987-1993

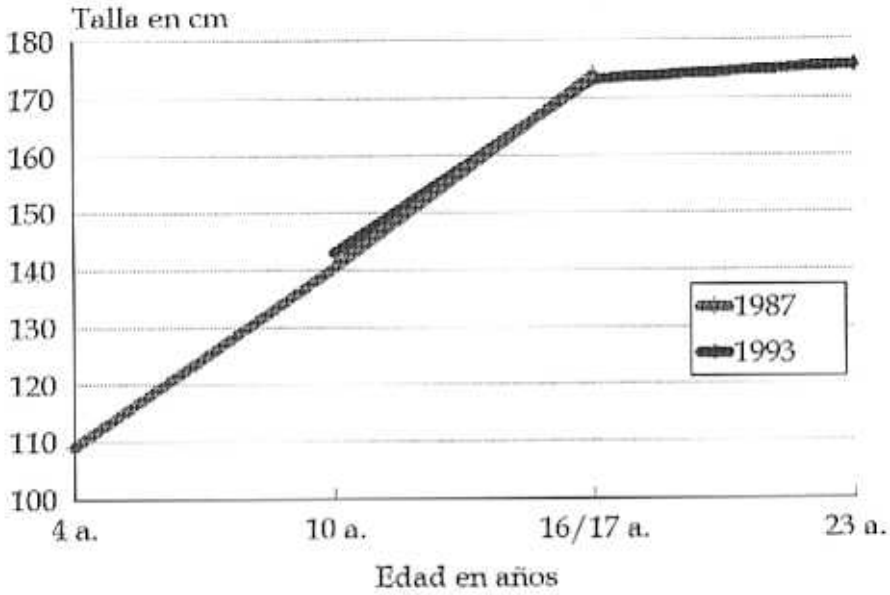
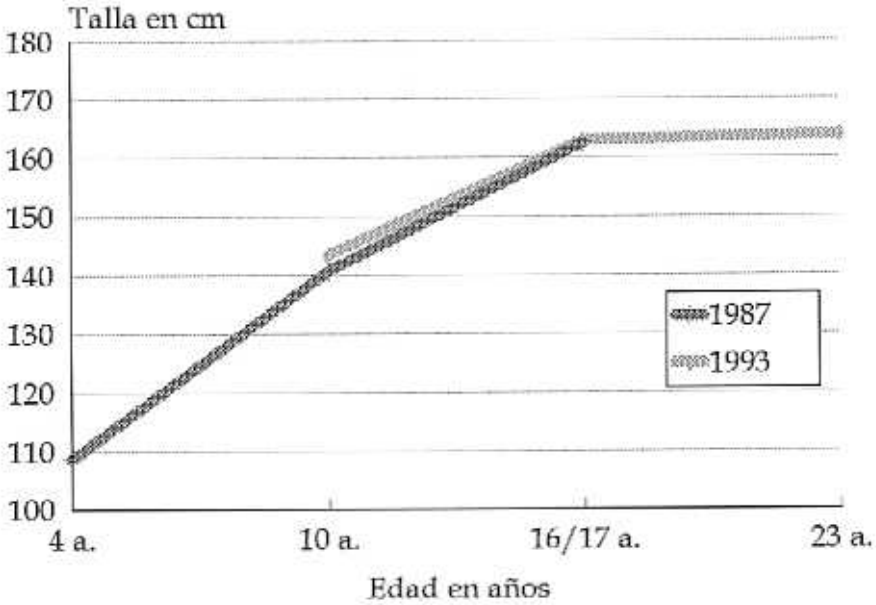


Gráfico IV.4: Evolución de los valores medios de la talla desde los 4 a los 23 años. Mujeres. Pecna 1987-1993



Evolución del índice de Quetelet

Gráfico IV.5: Evolución de los valores medios del índice de Quetelet desde los 4 a los 23 años. Varones. Pecna 1987-1993

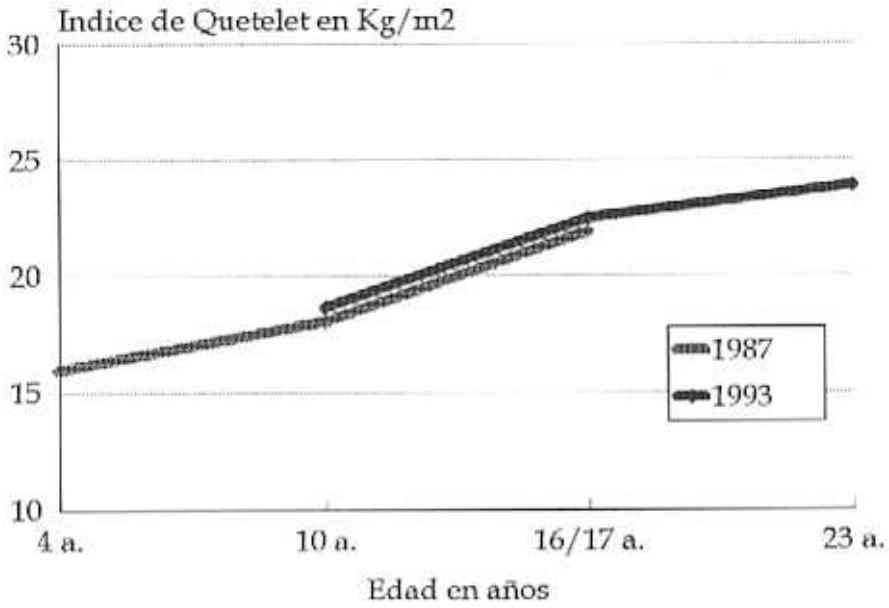
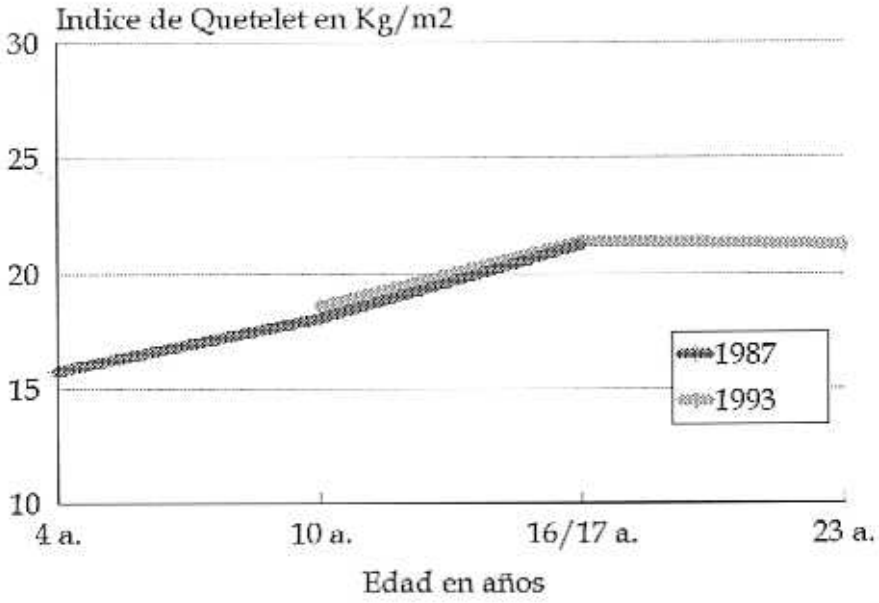


Gráfico IV.6: Evolución de los valores medios del índice de Quetelet desde los 4 a los 23 años. Mujeres. Pecna 1987-1993



Evolución de la TAS

Gráfico IV.7: Evolución de los valores medios de tensión arterial sistólica desde los 4 a los 23 años. Varones. Pecna 1987-1993

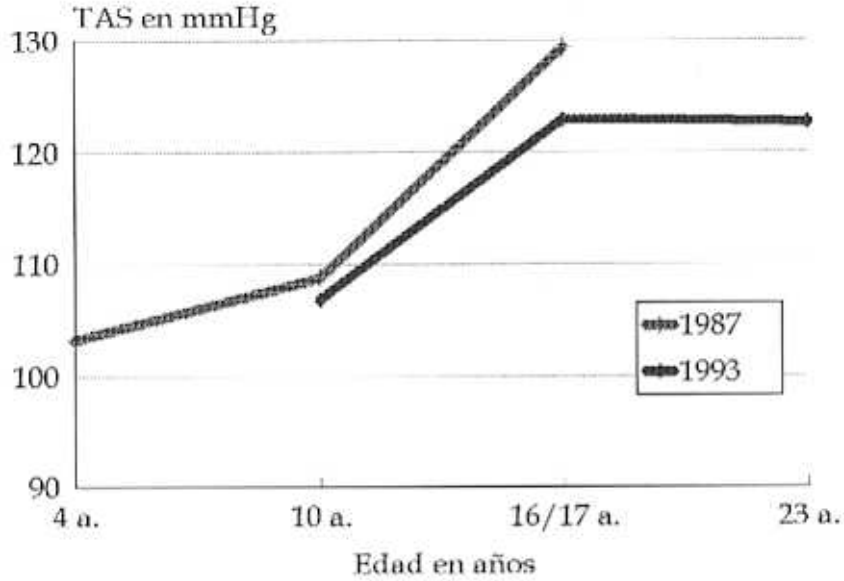
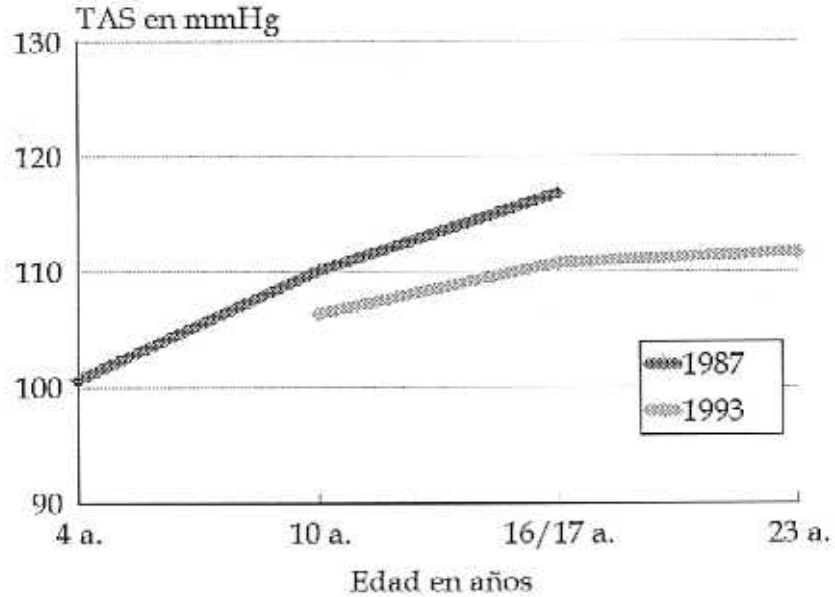


Gráfico IV.8: Evolución de los valores medios de tensión arterial sistólica desde los 4 a los 23 años. Mujeres. Pecna 1987-1993



Evolución de la TAD

Gráfico IV.9: Evolución de los valores medios de tensión arterial diastólica desde los 4 a los 23 años. Varones. Pecna 1987-1993

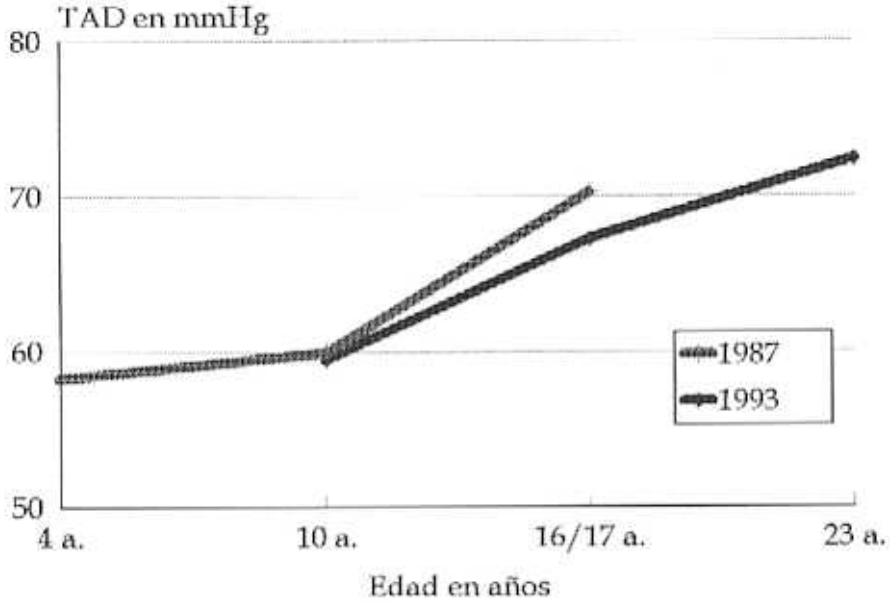
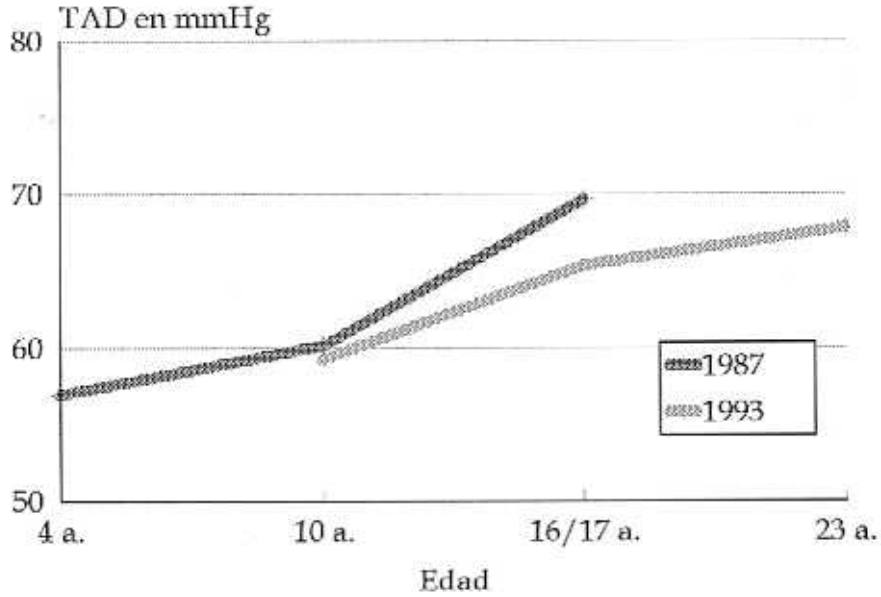


Gráfico IV.10: Evolución de los valores medios de tensión arterial diastólica desde los 4 a los 23 años. Mujeres. Pecna 1987-1993



Analisis de prevalencia

La prevalencia de factores de riesgo (HTA, obesidad) ha evolucionado desde 1987 a 1993, tal como se observa al analizar las tablas IV.6 y IV.7, donde se exponen los resultados estratificados por edad y sexo.

***Tabla IV.6**: Prevalencia de factores de riesgo (HTA, obesidad) en 1987. Pecna 1987-1993.*

		Total		Varones		Mujeres	
	Edad	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Obesidad	Todos	19	2,6	12	3,1	7	2,0
	4	8	3,3	6	4,3	2	1,9
	10	6	1,9	4	2,6	2	1,3
	17	5	2,9	2	2,2	3	3,5
HTA	Todos	60	8,1	34	8,7	26	7,5
	4	11	4,4	5	3,5	6	5,6
	10	21	6,7	8	5,0	13	8,4
	17	28	16,0	21	23,6	7	8,1

N: Número de casos que presentan el factor de riesgo.
%: Porcentaje de individuos que presentan dicho factor respecto al total de individuos estudiados
HTA: Hipertensión arterial

Para el total de la población estudiada, los resultados muestran un *aumento de la prevalencia de obesidad,* desde un 2,6% de 1987 al 8,2% de 1993. Este aumento es estadísticamente significativo tanto en el global de casos ($p<0,0001$) como para el grupo de varones ($p= 0,00024$) y mujeres ($p= 0,0027$). Como punto de corte para la definición de *obesidad* se utilizó la media mas dos desviaciones estándar del I.Q. según las tablas percentiladas descritas en 1987, tal como se expone en el capítulo de *Material y Métodos.* Para el grupo de 23 años se utilizó el mismo punto de corte que para los 17 años, por no disponer de tablas percentiladas para la población navarra de esa edad.

Los resultados de prevalencia de *HTA* no muestran diferencias significativas entre los obtenidos en 1987 y 1993. Para la definición de *HTA* se utilizaron las tablas talla/sexo según se describe en el capítulo de *Material y Métodos.*

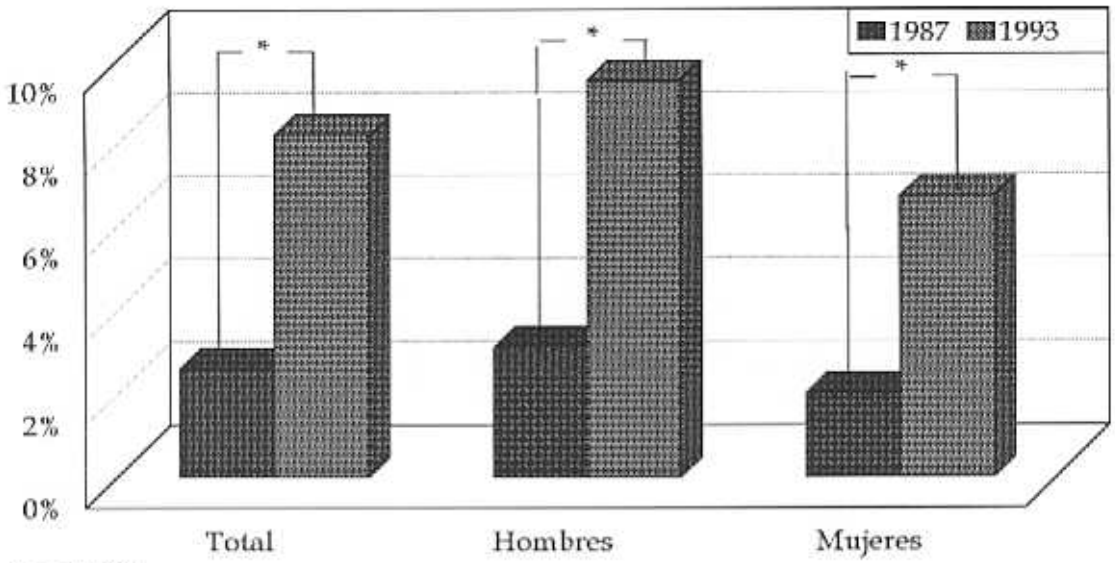
Tabla IV.7: Prevalencia de factores de riesgo (HTA, obesidad) en 1993. Pecna 1987-1993.

		Total		Varones		Mujeres	
	Edad	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Obesidad	Todos	60	8,2	37	9,5	23	6,7
	10	20	8,1	14	9,9	6	5,7
	16	28	8,9	15	9,6	13	8,4
	23	12	6,9	8	9,0	4	4,7
HTA	Todos	54	7,3	40	10,3	14	4,0
	10 años	15	6,0	9	6,3	6	5,6
	16 años	22	7,0	21	13,2	1	0,6
	23 años	17	9,7	10	11,2	7	8,1

N: Número de casos que presentan el factor de riesgo.
%: Porcentaje de individuos que presentan dicho factor respecto al total de individuos estudiados.
HTA: Hipertensión arterial.

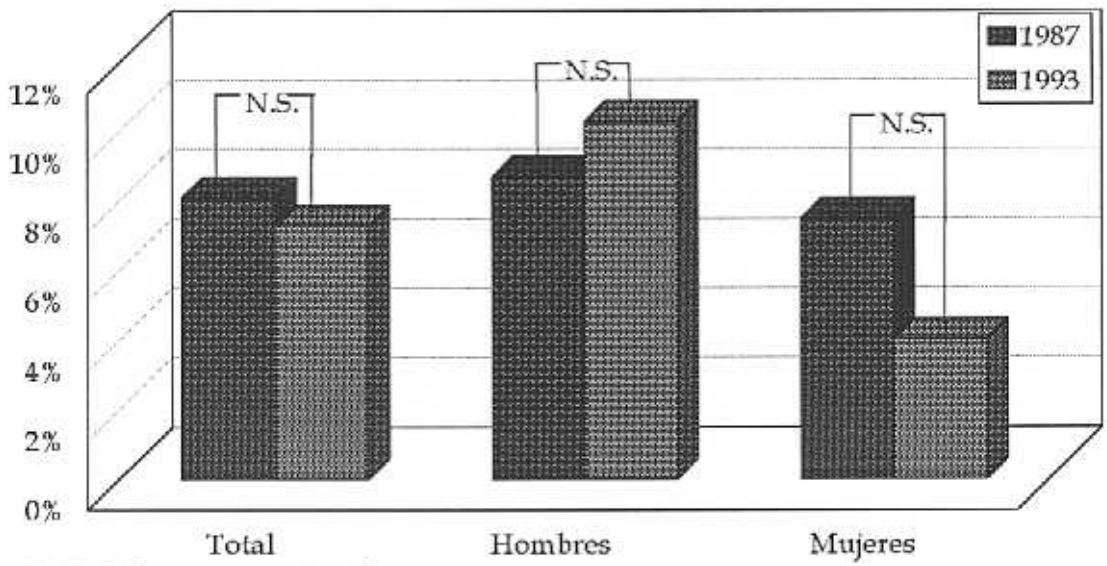
Los siguientes gráficos muestran las diferencias observadas en la prevalencia de la obesidad y la hipertensión en los dos puntos de corte estudiados.

Gráfico IV.11: Prevalencia de obesidad en la población infanto-juvenil de Navarra de 4,10 y 17 años. Pecna 1987-1993



* : p<0,001

Gráfico IV.12: Prevalencia de hipertensión arterial en la población infanto-juvenil de Navarra de 4,10 y 17 años. Pecna 1987-1993



N.S.: Diferencias no significativas

IV.2.2. Bioquímicas

La descripción de variables bioquímicas incluye el *colesterol total,* las *lipoproteínas de baja y alta densidad (LDL y HDL)* junto con los triglicéridos. Asimismo se describen los *cocientes LDL/HDL y colesterol total/HDL.*

***Tabla IV.8:** Análisis descriptivo de las variables bioquímicas en 1993. Varones. Pecna 1987-1993.*

	Edad	N	$\bar{x}$	I.C.
Colesterol	10	141	187,0	182,4-191,6
	16	157	165,4	161,3-169,6
	23	87	181,7	174,5-188,9
HDL	10	142	74,3	71,8-76,7
	16	158	56,7	54,5-58,8
	23	87	55,0	52,7-57,3
LDL	10	141	100,6	96,4-104,8
	16	157	95,0	91,3-98,7
	23	84	110,1	103,1-117,2
Triglicéridos	10	141	60,9	57,5-64,4
	16	157	68,7	64,6-72,9
	23	87	85,7	76,3-95,1
LDL/HDL	10	141	1,42	1,33-1,50
	16	157	1,79	1,68-1,89
	23	84	2,06	1,90-2,22
Col/HDL	10	141	2,59	2,50-2,69
	16	157	3,05	2,93-3,17
	23	87	3,41	3,23-3,59

N: Número de casos. $\bar{x}$: Media. I.C.: Intervalo de confianza de la media al 95%
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre las LDL y las HDL. Col/HDL: Cociente entre el colesterol total y las HDL.

En las tablas IV.8 y IV.9 se presentan los *valores medios* y los *intervalos de confianza* para cada grupo de edad y sexo. Destaca el ascenso observado en varones entre los 16 y los 23 años en el riesgo lipídico (aumento en el *colesterol total,* aumento en *LDL,* en *triglicéridos* y en los *cocientes de riesgo,* con estabilización de los valores de HDL), mientras que en el grupo de mujeres existe gran estabilidad entre los 16 y los 23 años. La tendencia de cada una de las variables en concreto se comentan junto a los resultados gráficos que se presentan posteriormente.

Tabla IV.9: Análisis descriptivo de las variables bioquímicas en 1993. Mujeres. Pecna 1987-1993.

	Edad	N	$\bar{x}$	I.C.
Colesterol	10	104	185,7	180,1-191,3
	16	154	175,4	171,0-180,0
	23	86	175,1	169,5-180,8
HDL	10	104	67,2	64,3-70,2
	16	154	64,4	62,2-66,6
	23	86	65,3	62,6-68,1
LDL	10	104	103,9	99,4-108,5
	16	154	98,4	94,5-102,3
	23	86	96,0	91,1-101,0
Triglicéridos	10	104	72,7	68,4-76,9
	16	154	63,7	60,3-67,2
	23	86	68,4	62,3-74,5
LDL/HDL	10	104	1,62	1,52-1,72
	16	154	1,60	1,52-1,69
	23	86	1,54	1,42-1,66
Col/HDL	10	104	2,85	2,74-2,96
	16	154	2,81	2,71-2,91
	23	86	2,76	2,62-2,90

N: Número de casos. $\bar{x}$: Media. I.C.: Intervalo de confianza de la media al 95%.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre las LDL y las HDL. Col/HDL: Cociente entre el colesterol total y las HDL.

En los siguientes gráficos se describen las variaciones de los niveles medios de *lípidos séricos* desde los 4 a los 23 años para cada grupo de edad y sexo.

Colesterol (gráficos IV.13 y IV.14)

Los niveles séricos de *colesterol* disminuyen a partir de los 10 años, en ambos sexos, hasta los 17 años. A partir de aquí se produce un aumento en los niveles de los varones (de 165 mg/dl a 182 mg/dl, $p<0,01$) frente a una estabilización en las mujeres.

Se comprueba por lo tanto una inversión en la situación descrita a los 17 años, donde el *colesterol* de las mujeres era superior al de los hombres ($p<0,01$) pasando a los 23 años, a la situación habitual de la edad adulta (*colesterol* en mujeres superior al *colesterol* en hombres) aunque la diferencia entre los dos grupos observada en nuestra muestra no concluye que las diferencias a los 23 años sean significativas ($p=0,15$).

LDL-colesterol (gráficos IV.15 y IV.16)

Al igual que el *colesterol*, el *LDL* disminuye a partir de los 10 años en ambos sexos, pero de manera más importante en los varones. La diferencia de comportamiento entre ambos sexos se manifiesta desde los 17 a los 23 años. Mientras que los varones aumentan de forma significativa sus valores medios (pasan de 95 mg/dl a 110 mg/dl, $p<0,01$), las mujeres mantienen un discreto descenso. A los 23 años la diferencia entre ambos sexos (96 mg/dl en mujeres frente a 110 mg/dl en varones) es *estadísticamente significativa* ($p<0,01$).

HDL-colesterol (gráficos IV.17 y IV.18)

El *HDL* aumenta discretamente con la edad en ambos sexos desde los 4 a los 10 años. A partir de esta edad se estabiliza en mujeres, mientras que en varones se observa un descenso importante desde los 10 a los 23 años ($p < 0,01$). Analizando las diferencias por sexos, mientras que a los 10 años los hombres tienen un *HDL* significativamente superior al de las mujeres ($p<0,01$), esta diferencia se invierte al llegar a los 17 años, donde el *HDL* es 8 mg/dl superior en las mujeres ($p<0,01$) y esta diferencia se intensifica a los 23 años (diferencia = 10,3 mg/dl, $p<0,01$).

Evolución del colesterol

Gráfico IV.13: Evolución de los valores medios de colesterol desde los 4 a los 23 años. Hombres. Pecna 1987-1993

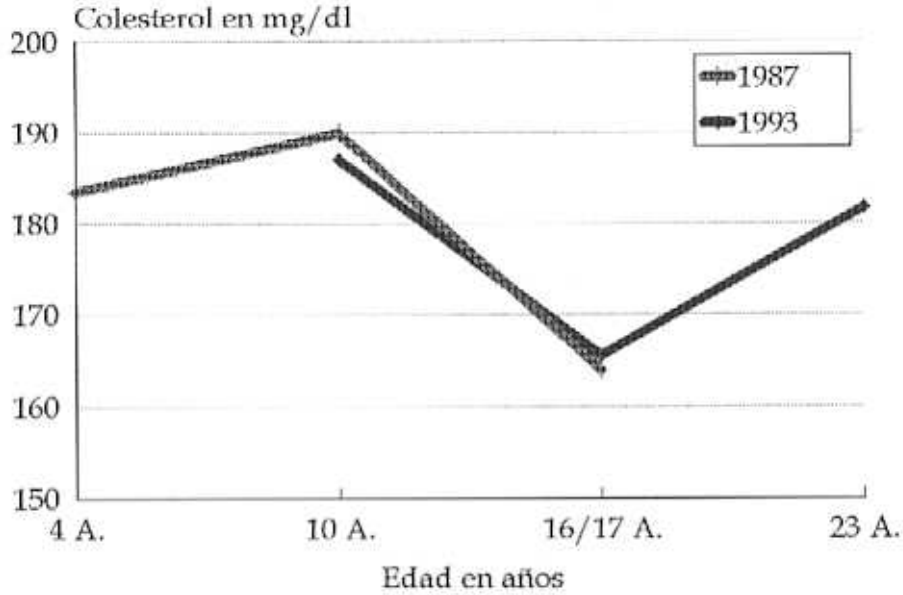
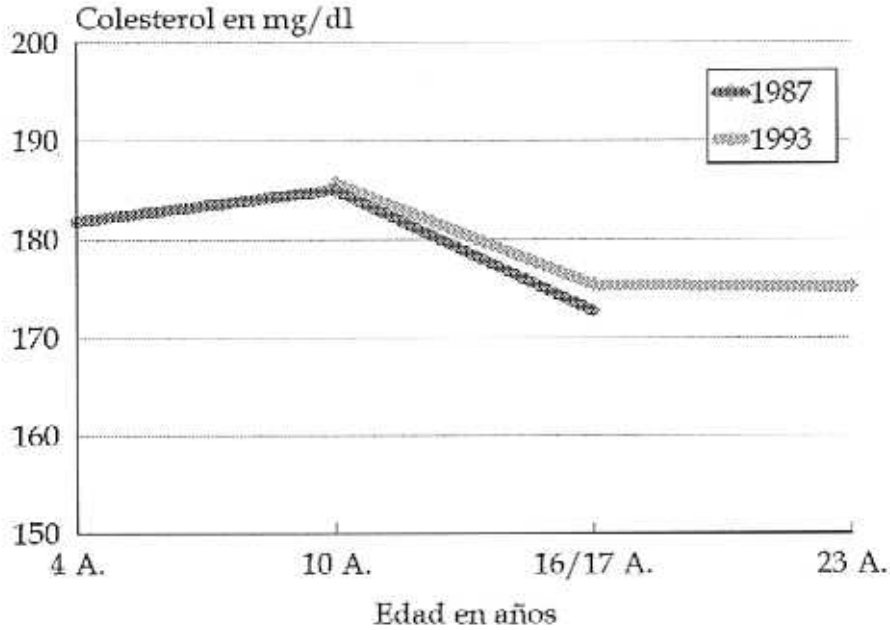


Gráfico IV.14: Evolución de los valores medios de colesterol desde los 4 a los 23 años. Mujeres. Pecna 1987-1993



Evolución del LDL

Gráfico IV.15: Evolución de los valores medios de LDL desde los 4 a los 23 años. Hombres. Pecna 1987-1993

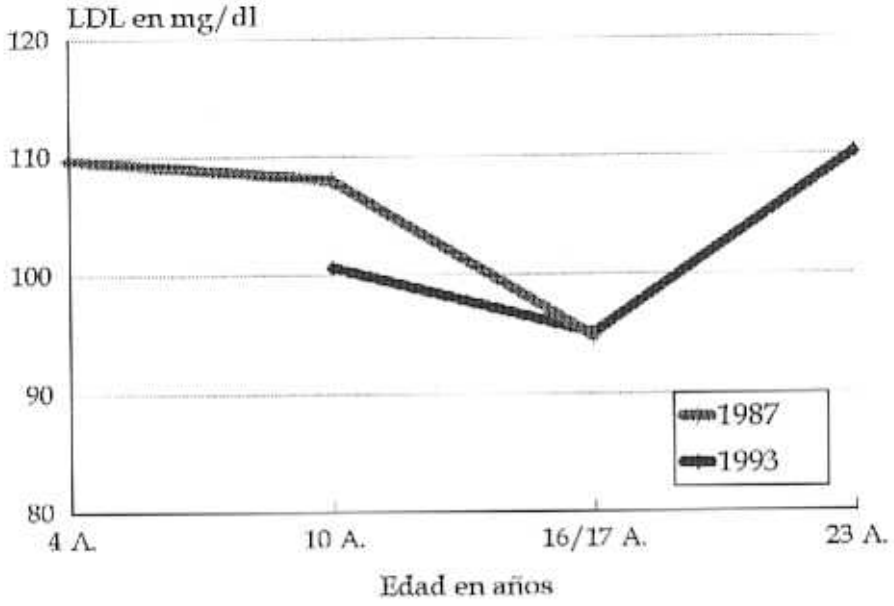
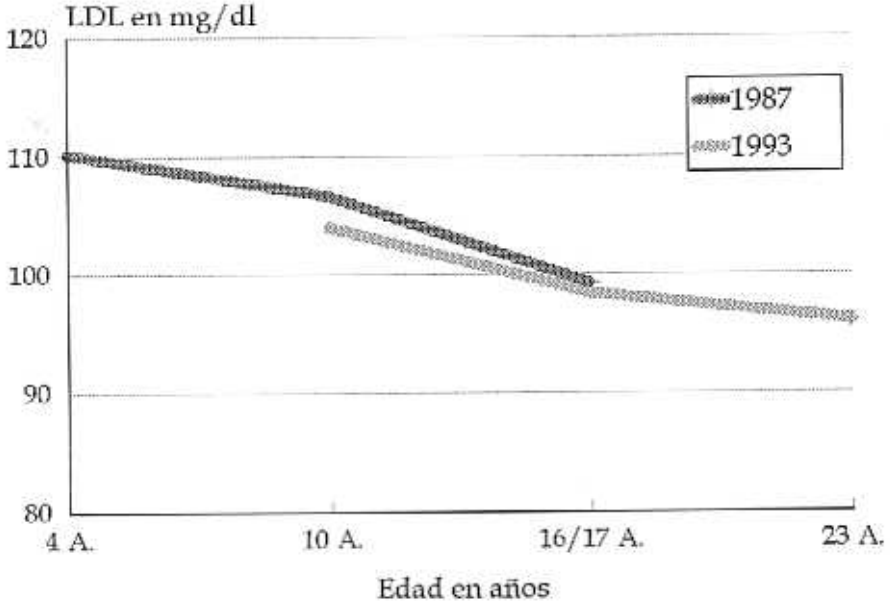


Gráfico IV.16: Evolución de los valores medios de LDL desde los 4 a los 23 años. Mujeres. Pecna 1987-1993



Evolución del HDL

Gráfico IV.17: Evolución de los valores medios de HDL desde los 4 a los 23 años. Hombres. Pecna 1987-1993

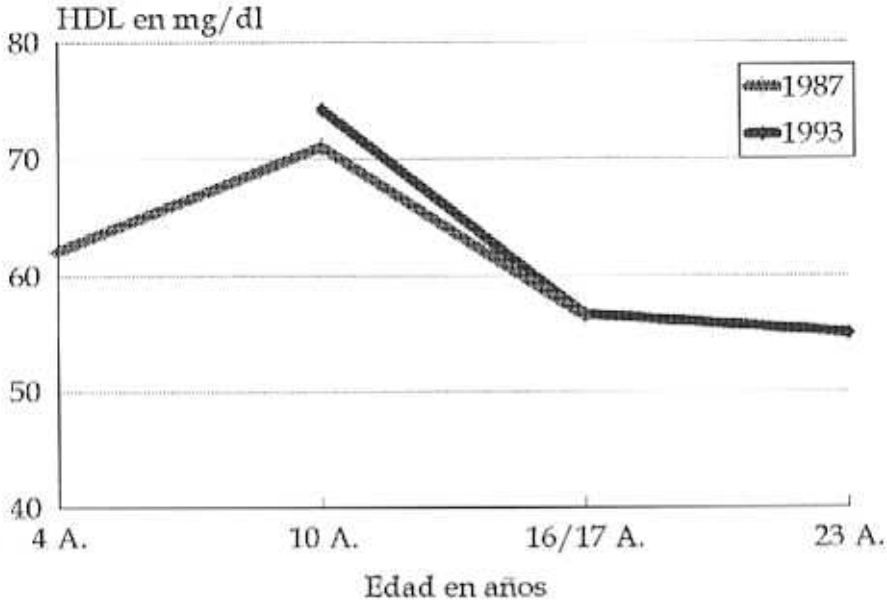
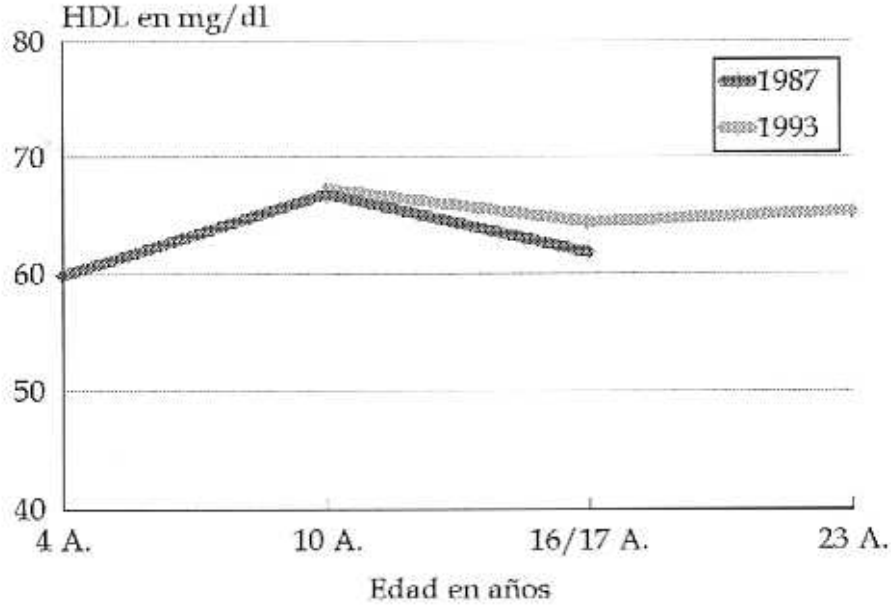


Gráfico IV.18: Evolución de los valores medios de HDL desde los 4 a los 23 años. Mujeres. Pecna 1987-1993



Triglicéridos (gráficos IV.19 y IV.20)

Los valores medios de *triglicéridos* en varones aumentan paulatinamente con la edad, con un importante ascenso desde los 17 a los 23 años (desde 68,7 mg/dl hasta 85,7 mg/dl, $p<0,01$), mientras que en mujeres la tendencia es de una mayor estabilidad. Como consecuencia, los niveles de *triglicéridos* son superiores en las mujeres a los 10 años ($p<0,01$), similares en ambos sexos a los 17 años ($p>0,05$), pero superiores en los hombres a los 23 años (diferencia= 19 mg/dl, $p<0,01$).

Cociente Col/HDL (gráficos IV.21 y IV.22)

Al estudiar las variaciones del *cociente Col/HDL* según la edad, se comprueba que en varones desciende hasta los 10 años para aumentar posteriormente, de forma significativa, desde los 10 a los 17 años y desde los 17 a los 23, con diferencias significativas entre todas las edades (de 4 a 10, de 10 a 17 y de 17 a 23). Sin embargo, el cociente muestra una tendencia descendente en las mujeres, sólo significativa en la comparación entre los 4 y los 10 años.

Como resultado de este diferente comportamiento entre ambos sexos, se observa que los hombres tienen, al alcanzar la edad adulta (23 años), un *mayor índice de riesgo lipídico* ($p<0,01$).

Cociente LDL/HDL (Gráficos IV.23 y IV.24)

Al analizar el otro cociente que define el riesgo cardiovascular, *LDL/HDL*, se observa un fenómeno similar. Ambos sexos disminuyen su valor desde los 4 a los 10 años, a partir de aquí se estabiliza o tiende ligeramente a bajar en el grupo de mujeres, mientras que en los hombres, a partir de los 10 años se presentan incrementos significativos del valor de la variable. De nuevo nos encontramos con que a los 23 años existen diferencias importantes entre ambos sexos (hombres=2,06; mujeres= 1,54; $p<0,01$).

Evolución de los triglicéridos

Gráfico IV.19: Evolución de los valores medios de triglicéridos desde los 4 a los 23 años. Hombres. Pecna 1987-1993

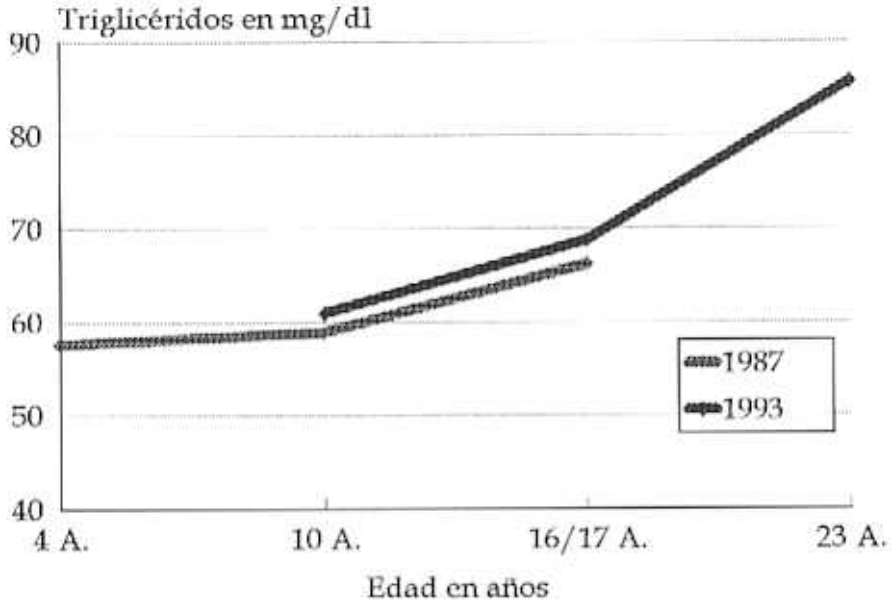
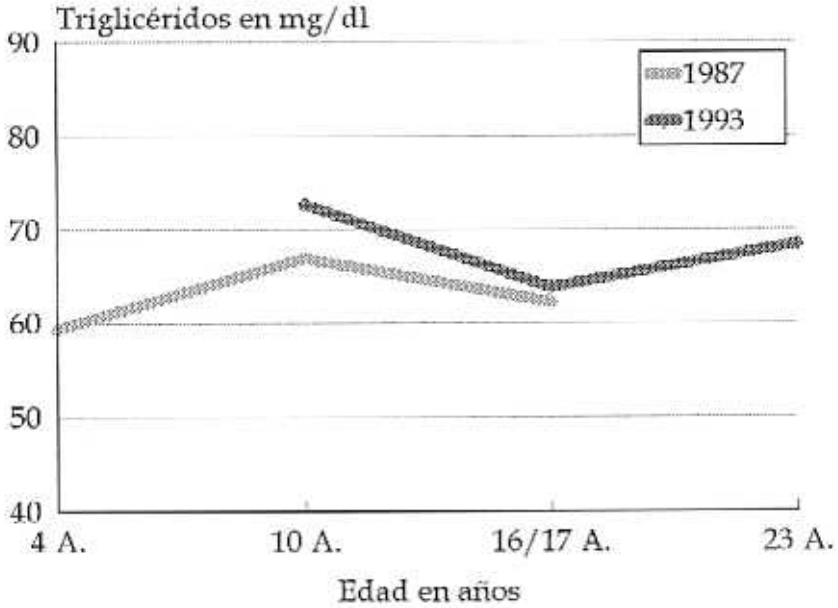


Gráfico IV.20: Evolución de los valores medios de triglicéridos desde los 4 a los 23 años. Mujeres. Pecna 1987-1993



Evolución del cociente col/HDL

Gráfico IV.21: Evolución de los valores medios del cociente col/HDL desde los 4 a los 23 años. Hombres. Pecna 1987-1993

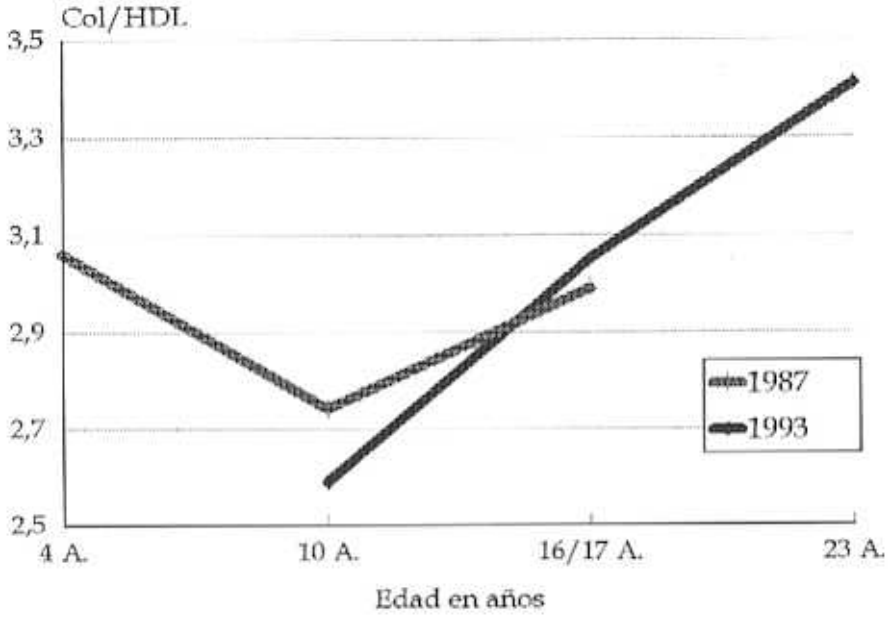
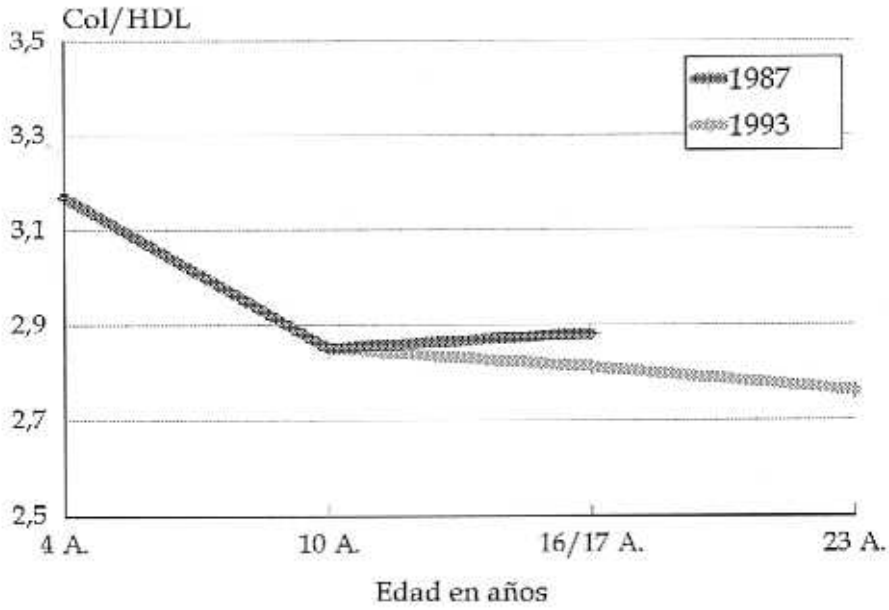


Gráfico IV.22: Evolución de los valores medios del cociente col/HDL desde los 4 a los 23 años. Mujeres. Pecna 1987-1993



Evolución del cociente LDL/HDL

Gráfico IV.23: Evolución de los valores medios del cociente LDL/HDL desde los 4 a los 23 años. Hombres. Pecna 1987-1993

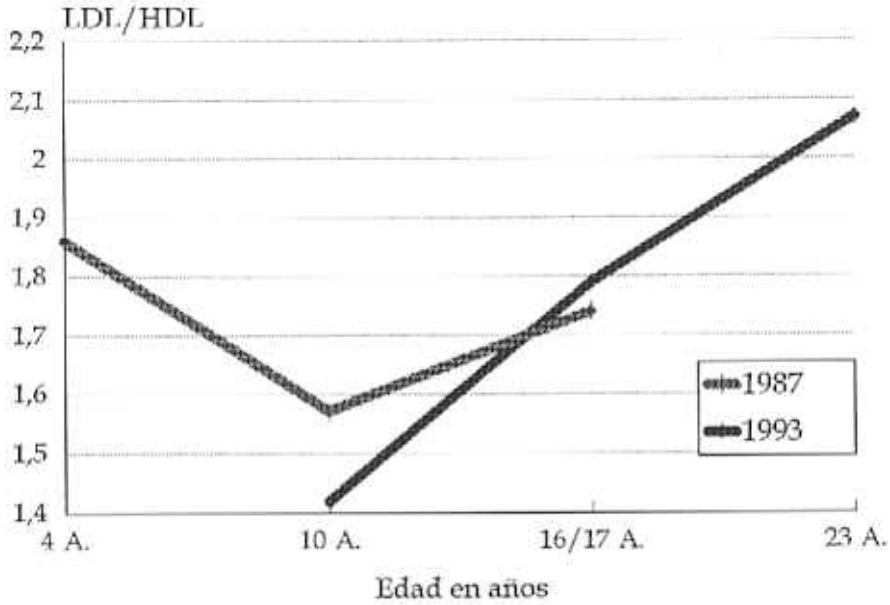
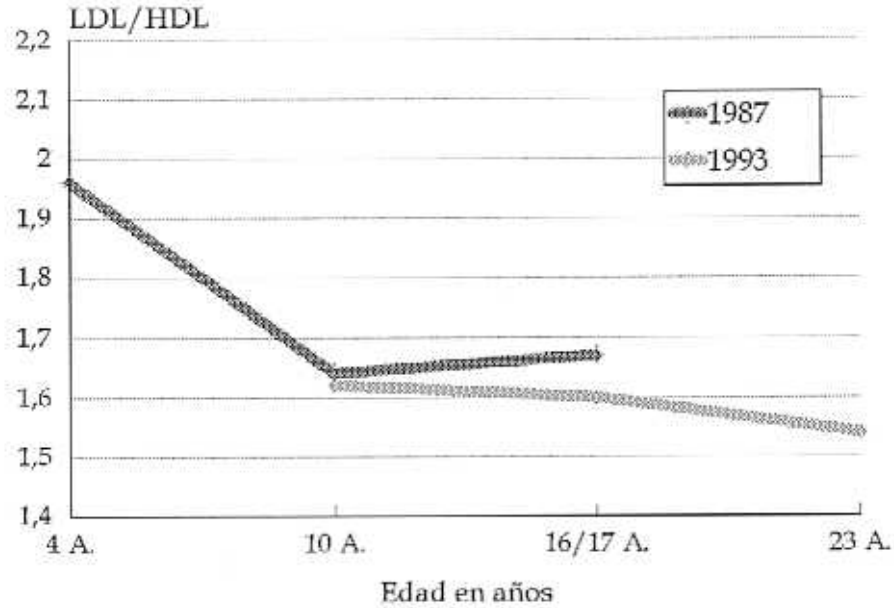


Gráfico IV.24: Evolución de los valores medios del cociente LDL/HDL desde los 4 a los 23 años. Mujeres. Pecna 1987-1993



Análisis de prevalencia

A continuación se presentan los resultados de prevalencia de factores de riesgo lipídico según edad y sexo en 1987 y 1993.

La *prevalencia de riesgo lipídico* en nuestra cohorte, en el año 1987, se situó entre el 1% para un *HDL ≤ 35 mg/dl* y el 25% para el *colesterol total ≥ 200 mg/dl* (Tabla IV.10).

Tabla IV.10: *Prevalencia de los factores de riesgo lipídico en el año 1987. Pecna 1987-1993.*

		Total		Varones		Mujeres	
	Edad	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Colesterol	Todos	178	25	96	25,5	82	24,4
	4	63	27,2	35	26,7	28	27,7
	10	93	29,7	54	34,0	39	25,3
	17	22	13,1	7	8,0	15	18,5
LDL	Todos	133	18,7	73	19,4	60	17,9
	4	52	22,4	31	23,7	21	20,8
	10	58	18,5	33	20,8	25	16,2
	17	23	13,7	9	10,3	14	17,3
HDL	Todos	7	1,0	1	0,3	6	1,8
	4	5	2,1	1	0,8	4	4,0
	10	1	0,3	0	0	1	0,7
	17	1	0,6	0	0	1	1,2
LDL/HDL	Todos	130	18,4	64	17,1	66	19,9
	4	64	27,6	35	26,7	29	28,7
	10	38	12,4	17	10,8	21	14,0
	17	28	16,9	12	14,0	16	20,0

N: Número de casos que presentan el factor de riesgo lipídico. %: Porcentaje de individuos que presentan dicho factor respecto al total de individuos estudiado.
Colesterol: Valores de colesterol total ≥ 200 mg/dl.
LDL: Valores de lipoproteínas de baja densidad ≥ 130 mg/dl.
HDL: Valores de lipoproteínas de alta densidad ≤ 35 mg/dl.
LDL/HDL: Valor del cociente entre las LDL y las HDL ≥ 2,2.

Para el año 1993, la *prevalencia global* de riesgo lipídico se situó entre un 1,1% para un *HDL ≤ 35 mg/dl* y el 21% para el *colesterol total ≥ 200 mg/dl* (Tabla IV.11).

Tabla IV.11: Prevalencia de los factores de riesgo lipídico ~~en el año 1993~~. Pecna 1987-1993.

		Total		Hombres		Mujeres	
		N	%	N	%	N	%
Colesterol	Todos	153	21	76	19,7	77	22,4
	10	75	30,6	41	29,1	34	32,7
	16	46	14,8	16	10,2	30	19,5
	23	32	18,5	19	21,8	13	15,1
LDL	Todos	91	12,5	53	13,9	38	11,0
	10	35	14,3	19	13,5	16	15,4
	16	27	8,7	13	8,3	14	9,1
	23	29	17,1	21	25,0	8	9,3
HDL	Todos	8	1,1	6	1,6	2	0,6
	10	1	0,4	0	0	1	1,0
	16	5	1,6	4	2,5	1	0,6
	23	2	1,2	2	2,3	0	0
LDL/HDL	Todos	131	18,0	80	20,9	51	14,8
	10	27	11,0	9	6,4	18	17,3
	16	62	19,9	39	24,8	23	14,9
	23	42	24,7	32	38,1	10	11,6

N: Número de casos que presentan el factor de riesgo lipídico. %: Porcentaje de individuos que presentan dicho factor respecto al total de individuos estudiado.
Colesterol: Valores de colesterol total ≥ 200 mg/dl.
LDL: Valores de lipoproteínas de baja densidad ≥ 130 mg/dl.
HDL: Valores de lipoproteínas de alta densidad ≤ 35 mg/dl.
LDL/HDL: Valor del cociente entre las LDL y las HDL ≥ 2,2.

La tendencia observada tras seis años de seguimiento es la siguiente:

Colesterol total: Hay una disminución no significativa desde el punto de vista estadístico de la prevalencia global de *hipercolesterolemia*.

Esta disminución se debe básicamente al grupo de varones. En estos, la tendencia desde los 4 a los 10 años muestra un ascenso, después desciende entre los 16-17 años para alcanzar los valores (más elevados) de la edad adulta a los 23 años. En las mujeres, la evolución es diferente; los valores de prevalencia más altos se encuentran a los 4 y 10 años de edad, y esta prevalencia disminuye de forma progresiva hasta la edad adulta (23 años).

LDL-colesterol: También existe una disminución de prevalencia, siendo en este caso significativa (χ^2=10,25 p=0,001). El descenso se localiza en ambos sexos. En varones, la tendencia desde los 4 a los 23 años es descendente entre el inicio y los 16-17 años, para luego aumentar desde los 17 a los 23 desde un

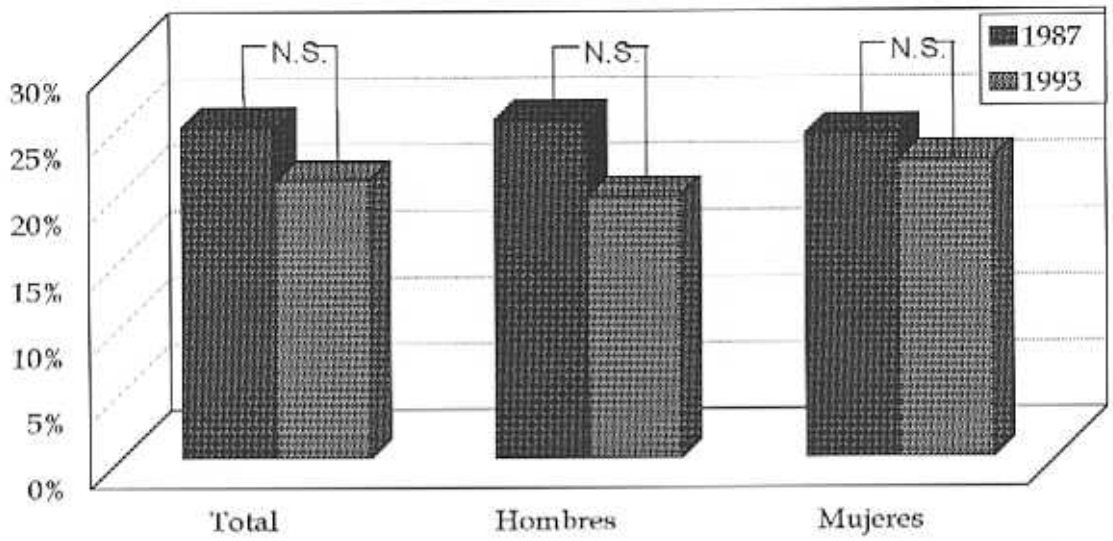
10,3% a un 25% (χ^2=6,35 p=0,01); mientras, en las mujeres la prevalencia disminuye en los tres grupos de edad.

HDL-colesterol: La prevalencia de nivel de riesgo de *HDL* es muy baja en la población navarra, tal como se encontró en los resultados obtenidos en el año 1987, que se siguen manteniendo en 1993. Tampoco se observa ningún patrón de distribución al analizar la edad y el sexo.

Cociente LDL/HDL: En general la prevalencia no se ha modificado, manteniéndose alrededor del 18%. En el año 1993 destaca una diferencia entre ambos sexos (χ^2=4,58 p<0,05), debida sobre todo al grupo de 23 años (38% frente al 11,6%).

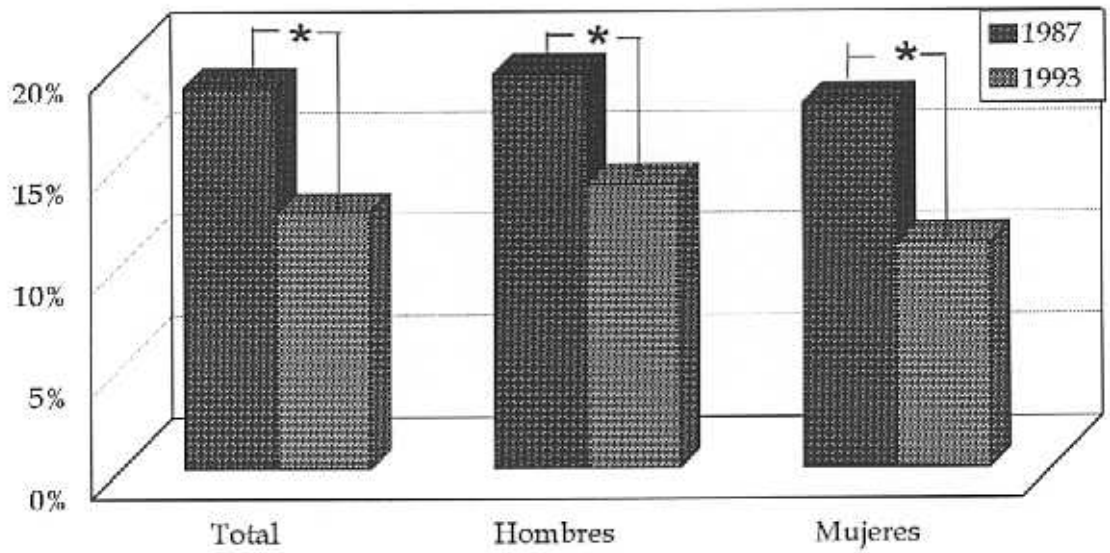
En los gráficos IV.25 a IV.27 se representan los valores de prevalencia en 1987 y 1993 de *hipercolesterolemia e hiperlipidemia* expresados en las tablas anteriores.

Gráfico IV.25: Prevalencia de hipercolesterolemia (Colesterol > 200 mg/dl) en la población infanto-juvenil de Navarra. Pecna 1987-1993.



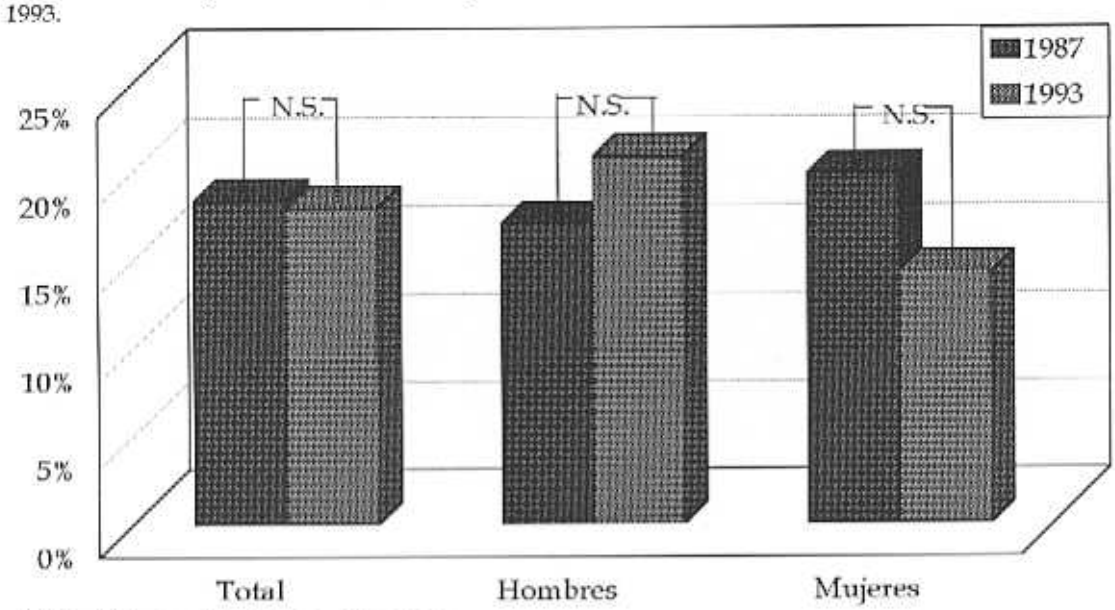
N.S.: Diferencias no significativas

Gráfico IV.26: Prevalencia de hipercolesterolemia (LDL > 130 mg/dl) en la población infanto-juvenil de Navarra. Pecna 1987-1993.



* : p<0,001

Gráfico IV.27: Prevalencia de hiperlipemia (Cociente LDL/HDL > 2,2) en la población infanto-juvenil de Navarra. Pecna 1987-1993.



N.S.: Diferencias no significativas

IV. 3.- Tercera parte: análisis de la historia personal y familiar

La recogida de datos referentes a la historia personal y familiar se realizó en 1993 sobre un total de 543 individuos de los 737 que participaron en el estudio. Los motivos por los que no se cumplimentó la recogida de datos en los 194 restantes fueron de dos tipos: dificultades organizativas y rechazo a realizar la entrevista. Este rechazo estuvo motivado en gran medida por la dificultad que supone para muchas personas (normalmente el padre o la madre del individuo estudiado) acudir al centro escolar para realizar las entrevistas. Sin embargo las preguntas referentes al hábito tabáquico, que se realizaron en el momento de la medida del peso y la talla del individuo, han sido recogidos en el total de la muestra. Debido a la edad de los participantes, no contestaron a estos items los niños y niñas cuya edad en 1987 era de 4 años.

IV.3.1. Historia personal

La encuesta de historia personal recoge items referentes a la *dieta, toma de medicación de forma prolongada, información recibida sobre el colesterol, tipo de alimentación y actividad física que realiza,* variables de naturaleza cualitativa.

Preguntas de alimentación: Mediante estos dos items se pretende recoger las posibles modificaciones que se han producido en el tipo de alimentación seguido por el individuo en los últimos seis años, y a qué se han debido. En la tabla IV.12 se expone cómo un 28,1% de los encuestados creen haber modificado la misma.

Tabla IV.12: Análisis de la historia personal en 1993. ***¿ Ha cambiado la alimentación en los últimos seis años?*** *Pecna 1987-1993*

	N	%
Si	157	28,1
No	393	70,4
NS/NC	8	1,5
	---	---
Total	558	100%

En la siguiente tabla (tabla IV.13) se presentan los motivos del cambio de dieta realizado por estos individuos, y la comparación entre algunas de las variables (*colesterol e índice de Quetelet*) al inicio y al final del estudio.

Tabla IV.13:.Análisis de la historia personal en 1993.. ***Motivo del cambio de alimentación y valores lipídicos.*** *Pecna 1987-1993*

	N	Col 87	Col 93	IQ 87	IQ 93
No han cambiado	393	179,2	176,1	18,50	21,32
		⇑	⇑	⇑	⇑
		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Si han cambiado	157	⇓	⇓	⇓	⇓
Para bajar el colesterol	56	183,2	181,0		
Por otras causas	97			19,16	21,41
NS/NC	4				

Total	157				

N: Número de casos.
Col 87: Valor medio del colesterol total en 1987.
Col 93: Valor medio del colesterol total en 1993.
IQ 87: Valor medio del índice de Quetelet en 1987.
IQ 93: Valor medio del índice de Quetelet en 1993.

Entre los que han cambiado de dieta en los años que ha durado en estudio, no se encuentran diferencias estadísticas en los valores de *colesterol,* tanto en 1987 como en 1993, aunque sí se observa que los *individuos que han cambiado de dieta tienen niveles más altos de colesterol* (tanto en 1987 como en 1993), y *son más obesos* que los que no han cambiado de dieta. En las tablas

IV.14 y IV.15 se analizan los individuos que siguen un tipo de dieta de forma especial.

Preguntas de dieta: Un 3,7% de los encuestados confiesan seguir un tipo de dieta específico.

Tabla IV.14:.*Análisis de la historia personal en 1993.* ***¿Sigue una dieta especial durante los últimos meses?*** *Pecna 1987-1993.*

	Nº de respuestas	Porcentaje
Si	20	3,7%
No	521	95,9%
NS/NS	2	0,4%
	---	---
Total	543	100%

Dentro del grupo que sigue una dieta especial, 9 individuos seguían una dieta *baja en calorías* y otros 5 una *baja en colesterol o hipolipemiante*. Estos casos se excluyeron de los análisis de *tracking* de las variables lipídicas. En la tabla IV.15 se analizan estos tipos de dieta diferentes.

Tabla IV.15*: Análisis de la historia personal en 1993.* ***Tipo de dieta.*** *Pecna 1987-1993.*

	Número de casos
Baja en calorías	9
Baja en colesterol o hipolipemiante	5
Hiposódica	2
Exenta de pescado	1
Protección gástrica	2
Hipoproteíca	1

Preguntas sobre medicación: A continuación se expone el consumo de medicamentos de forma crónica. El posible efecto del consumo de medicamentos sobre las variables de riesgo cardiovascular se discute en el capítulo de d*iscusión*. Ninguno de los individuos analizados reconocía consumir fármacos hipolipemiantes.

Tabla IV.16:Análisis de la historia personal en 1993. ***Tipo de medicación utilizada.*** *Pecna 1987-1993.*

	N° de respuestas	Porcentaje(%)
Si	57	10,5%
Anticonceptivos	6	
Antihistamínicos y vacunas	16	
Preparados hormonales	4	
Antiulcerosos	3	
Ansiolíticos/SNC	4	
Anti-acné	5	
Otros	19	
No	486	89,5%
NS/NS	0	0 %
	---	---
Total	543	100%

Preguntas sobre la información acerca del colesterol: En la siguiente tabla se presentan los valores medios del *colesterol total* y de *LDL* en los individuos que se consideran *mejor informados sobre el colesterol* frente a los que consideran que su nivel de información no se ha modificado en los seis años del estudio. Como se observa, los que han mejorado su nivel de información son individuos con *peor patrón lipídico (colesterol y LDL)* al inicio del estudio, en 1987. Sin embargo, no existen diferencias en dicho patrón en 1993; lo que significa que los que han mejorado su información han mejorado su perfil lipídico.

Tabla IV.17:.Análisis de la historia personal en 1993. ***Comparación del perfil lipídico en relación con el nivel de información a cerca del colesterol.*** *Pecna 1987-1993.*

	SI	NO	Significación
N	385	158	
%	69%	28,3%	
Col 87	181,3	175,5	p<0,05
Col 93	176,9	174,6	N.S.
LDL 87	106,7	100,6	p<0,05
LDL 93	100,2	99,2	N.S.

Significación: Resultado de la comparación de medias (*t de Student*).
Col 87-Col 93:. Valores medios de colesterol total en 1987 y 1993 respectivamente.
LDL 87-LDL 93: Valores medios de LDL- en 1987 y 1993 respectivamente.

***Hábito tabáquico*:** Casi un 30% de los participantes (exceptuando el grupo de 4 años) son *fumadores habituales,* y un 9% más reconoce hacerlo ocasionalmente.

Tabla IV.18:**.Análisis de la historia personal en 1993.* ***Hábito tabáquico. *Pecna 1987-1993.*

		Edad en 1993	
		16 años. N (%)	**23 años. N (%)**
Nunca		188 (60,1)	103 (58,9)
Todos los días		91 (29,1)	54 (30,9)
Ocasionalmente		31 (9,9)	16 (9,1)
NS/NC		3 (1,0)	2 (1,1)
Total		313 (100)	175 (100)
Edad de inicio		14,5 años	16,8 años*
	Varones	14,4	16,3
	Mujeres	14,2	16,5
Consumo medio (al mes)		48 cigarrillos	85 cigarrillos *
	Varones	55,4**	105,1**
	Mujeres	40,6	67,9

*: Diferencias significativas entre los grupos de 16 y 23 años.
**: Diferencias significativas entre los grupos de varones y mujeres.
NS/NC: No sabe; no contesta.

En la tabla IV.18 se muestran los resultados estratificados para los grupos de edad de 10 y 17 años al inicio del estudio. Se observan unas diferencias significativas en la edad de inicio al hábito y en el consumo medio de cigarrillos al mes. Sin embargo, el porcentaje de fumadores es en ambos grupos similar. También es similar el porcentaje en ambos sexos (37,5% en varones, frente a 41,3% en mujeres). Cuando tenemos en cuenta el sexo, hay diferencias en el consumo medio. Todos estos resultados se exponen en la tabla IV.18.

IV.3.2. Nivel socio-económico

El nivel socio-económico fue medido en la muestra estudiada a través de tres parámetros: la *ocupación de los padres,* el *nivel de estudios de éstos y su situación laboral.*

***Ocupación de los padres*:** Las tablas IV.19 y IV.20 describen la ocupación del padre y de la madre, respectivamente. Frente a una mayoría de *trabajadores en industria* en padres, en el grupo de las madres lo que destaca es el porcentaje de *amas de casa.*

Tabla IV.19**:.Análisis de la historia socio-económica en 1993.* ***Ocupación del padre. *Pecna 1987-1993.*

	N	%
Profesionales, técnicos	44	8,0
personal directivo	15	2,7
Servicios administrativos	50	9,1
Comerciantes etc.	53	9,7
Hostelería etc.	73	13,3
Agricul/ganad/pesca	48	8,8
Industria	252	46,0
NS/NC	13	2,4
	---	---
TOTAL	548	100

Analizando el nivel de colesterol medio en 1993 en relación a la ocupación de los padres, no se encuentran diferencias significativas (análisis de varianza; Padres: F=0,95; p>0,05. Madres: F=0.95; p>0,05). Tampoco otras variables, bioquímicas (LDL y HDL), y antropométricas (IQ), exploradas mostraban diferencias en relación a la ocupación de los padres.

Tabla IV.20:.Análisis de la historia socio-económica en 1993. ***Ocupación de la madre.*** *Pecna 1987-1993.*

	N	%
Profesionales, técnicos	16	2,9
personal directivo	1	0,2
Servicios administrativos	25	4,6
Comerciantes etc.	36	6,6
Hostelería etc.	65	11,9
Agricul/ganad/pesca	4	0,7
Industria	49	8,9
Amas de casa	343	62,6
NS/NC	9	1,7
TOTAL	548	100

Nivel de estudios: El nivel de *estudios primarios* ocupa el primer lugar de frecuencia, tanto en padres como en madres. El porcentaje de *universitarios* es doble en el grupo de padres frente al de madres. Estos resultados se exponen en las tablas IV.21 y IV.22.

Tabla IV.21:.Análisis de la historia socio-económica en 1993. ***Nivel de estudios del padre.*** *Pecna 1987-1993.*

	N	%
No sabe leer ni escribir	1	0,2
Sin estudios	25	4,6
Estudios primarios	233	42,5
EGB FP I	134	24,5
Bachiller FP II	77	14,1
Universitarios	56	10,2
NS/NC	22	4,0
Total	548	100

Tabla IV.22:.Análisis de la historia socio-económica en 1993. ***Nivel de estudios de la madre.*** *Pecna 1987-1993.*

	N	%
No sabe leer ni escribir	1	02
Sin estudios	20	3,6
Estudios primarios	285	52,0
EGB FP I	149	27,2
Bachiller FP II	52	9,5
Universitarios	28	5,1
NS/NC	13	2,3
Total	548	100

Para analizar posibles relaciones entre *nivel de estudios* con valores *bioquímicos y antropométricos,* se agruparon los niveles de estudios en dos categorías: en la primera los niveles *"No sabe leer ni escribir", "Sin estudios" y "Estudios primarios"*; en la segunda categoría se agruparon los otros tres niveles. Los resultados del análisis de la varianza muestran *diferencias significativas* en los valores de *HDL* (los hijos de padres o madres con más alto nivel de estudios tienen valores de HDL más altos que los de nivel de estudios más bajos, $p<0,05$). El resto de parámetros considerados (*colesterol, LDL, índice de Quetelet*) son similares en ambos grupos.

Situación laboral: En las tablas IV.23 y IV.24 se expone la situación laboral del padre y madre. Destaca el bajo índice de paro tanto en padres como en madres. Debido a la poca variabilidad del ítem, no se utilizó para la comparación de variables.

Tabla IV.23:.*Análisis de la historia socio-económica en 1993.* ***Situación laboral del padre.*** *Pecna 1987-1993.*

	N	%
En activo	468	85,4
Parado	9	1,6
Jubilado	55	10,0
NS/NC	16	3,0
Total	548	100

Tabla IV.24:.*análisis de la historia socio-económica en 1993.* ***Situación laboral de la madre.*** *Pecna 1987-1993.*

	N	%
En activo	526	96,0
Parado	14	2,6
Jubilado	3	0,5
NS/NC	5	0,9
	---	---
Total	548	100

IV.3.3 Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

Los antecedentes de *enfermedad cardiovascular* fueron valorados mediante una entrevista que recogía información sobre la presencia o ausencia del antecedente en cada uno de los familiares del sujeto participante en el estudio. Posteriormente estos items se han reagrupado en tres categorías: los que hacen relación a *familiares de primer grado* (padres); *los de segundo grado* (abuelos); y un tercer grupo que expone los resultados de la presencia o ausencia del factor en padres o abuelos. En este tercer grupo se analiza el criterio de *la Academia Americana de Pediatría* (criterio AAP: Hipercolesterolemia en padre o madre y/o enfermedad cardiovascular en familiares de primer y segundo grado antes de los 55 años)[184], en relación a su valor a la hora de seleccionar individuos de elevado riesgo lipídico. Los porcentajes se han calculado sobre el total de las encuestas realizadas, que incluyen las respuestas afirmativas, negativas y los NS/NC.

Antecedentes en padres: La tabla IV.25 nos muestra la prevalencia de los seis ítems-resumen en los que se han agrupado los antecedentes familiares de los padres. Los tres primeros hacen referencia a la presencia de *enfermedad cardiovascular* y los otros tres a la *hipercolesterolemia* y la *tensión arterial*. Por *dislipemia* se entiende aquel individuo con *colesterol mayor de 200 mg/dl.*, o en *tratamiento con dieta* o *fármacos*. Bajo el concepto de *hipercolesterolemia* se engloba a los individuos con *colesterol conocido mayor de 250 mg/dl.* y/o *en tratamiento farmacológico*.

Tabla IV.25:.*Análisis de los antecedentes familiares en 1993.*
Antecedentes en padres. *Pecna 1987-1993.*

Criterio	Presencia		Ausencia	
	N	%	N	%
ECV (padre o madre) antes de los 55 años	23	4,2	519	95,6
ECV (padre o madre) entre los 55 y 65 años	8	1,5	543	98,3
ECV (padre o madre) a cualquier edad	28	5,3	513	94,5
Dislipemia en el padre o la madre	168	30,9	277	51,0
Hipercolesterolemia en el padre o la madre	38	7,0	401	73,8
Hipertensión en el padre o la madre	120	22,1	383	70,5

ECV: Enfermedad cardiovascular

Se escogieron los criterios *de enfermedad cardiovascular a cualquier edad y dislipemia en padre o madre* y se realizó un análisis de varianza para variables

bioquímicas (*colesterol total, HDL y LDL*), no encontrando diferencias entre los valores medios de los pertenecientes al grupo con presencia de criterio frente a los que no lo presentan.

Antecedentes en abuelos: A continuación se presentan (tabla IV.26) los resultados de las agrupaciones realizadas en relación a la presencia de antecedentes en los abuelos. También se han comparado las medias de variables bioquímicas en relación a la presencia o ausencia de los distintos factores, sin encontrarse diferencias significativas entre los diferentes grupos.

Tabla IV.26:.*Análisis de los antecedentes familiares (año 93).* ***Antecedentes en abuelos.*** *Pecna 1987-1993.*

Criterio	Presencia		Ausencia	
	N	%	N	%
ECV antes de los 55 años en abuelos	43	7,9	488	89,9
ECV entre los 55 y 65 años en abuelos	94	17,3	437	80,5
ECV en algún abuelo a cualquier edad	130	23,9	401	73,8
Dislipemia en algun abuelo	115	21,2	199	36,6
Hipercolesterolemia en algun abuelos	43	7,9	264	48,6

ECV: Enfermedad cardiovascular

Antecedentes en los padres o en los abuelos: Una tercera forma de agrupar las antecedentes familiares se realizó con los datos de los padres y de los abuelos. Tampoco en este caso se encuentraron diferencias entre los distintos grupos.

Tabla IV.27:.*Análisis de los antecedentes familiares en 1993.* ***Antecedentes en padres o abuelos.*** *Pecna 1987-1993.*

Criterio	Presencia		Ausencia	
	N	%	N	%
ECV (padres o abuelos) antes de los 55 años	64	11,8	467	86,0
ECV (padres o abuelos) a cualquier edad	157	28,9	374	68,9
Criterio de la Academia Americana de Pediatría	95	17,5	212	39,0

ECV: Enfermedad cardiovascular

IV.4.- Cuarta parte: resultados de tracking

El orden de exposición de los resultados del *tracking* es la siguiente: en primer lugar, se exponen los resultados referentes a las variables lipídicas (*colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos*); en segundo lugar se exponen los resultados de la *tensión arterial sistólica y diastólica,* y en tercer lugar los referentes a la *obesidad (índice de Quetelet*). Estos últimos son de menor exhaustividad que los referentes a las variables lipídicas y de tensión arterial.

A continuación se expone de forma breve la metodología seguida en el análisis para cada tipo de variable.

Lípidos: El análisis del tracking lipídico se desarrolla de la siguiente forma: en primer lugar se presentan los resultados de los estadísticos de correlación, tanto *paramétricos (Test de Pearson)* como *no paramétricos (Test de Spearman);* los resultados se presentan en tablas, de forma global y estratificados por *edad y sexo.* De manera conjunta, se exponen los *gráficos de dispersión* realizados a partir de las *rectas de regresión* para cada variable en 1993 en función del valor de dicha variable en 1987, para cada *sexo.*

Un segundo tipo de análisis presenta los resultados de la *persistencia en quintiles* de las variables, y también se acompaña de la correspondiente *representación gráfica.*

En tercer lugar se analizan los resultados de los denominados *índices de tracking,* en concreto se exponen el *índice de Nishio y el índice Kappa de Cohen,* descritos en el capítulo de *Material y Métodos.*

Una vez desarrollados las distintas herramientas de medida del *tracking,* en una segunda fase de este análisis, se profundiza en las variables que lo pueden afectar o modificar, a través de un análisis bivariante, en primer lugar (*Test de χ^2 de Pearson*); y, finalmente, mediante un análisis de *regresión*

múltiple (*coeficiente de determinación* R^2) donde se intenta valorar la importancia del tabaquismo y la obesidad, en relación a la posibilidad de predecir valores futuros de variables lipídicas en base a unos valores iniciales conocidos.

Tensión arterial: La metodología de la exposición de resultados analíticos de las variables de tensión arterial es similar a la de variables lipídicas. Se utilizan los mismos análisis para medir el *tracking*, modificándose para la valoración de qué factores determinan el mismo.

Obesidad: El análisis del tracking de la obesidad se realiza en relación con los *índices de correlación* y la persistencia en quintiles.

IV.4.1.-Lípidos

Correlación de Spearman

La tabla IV.28 presenta los resultados del análisis de *correlación de Spearman*, para toda la muestra y para cada sexo. Como se comprueba, los *triglicéridos* son la variable que peor correlaciona. Todas las demás variables presentan un importante y muy significativo grado de correlación (entre 0.64 y 0.65). Otra observación importante es el alto grado de similitud que presentan los coeficientes analizados: *colesterol, LDL, HDL y cocientes LDL/HDL y Col/HDL*. Cuando se separan los grupos de varones y de mujeres, prácticamente no se observan diferencias entre ambos.

Tabla IV.28. *Factores de riesgo cardiovascular: seguimiento en una población infanto-juvenil. Análisis del TRACKING. Pecna 1987-1993.*

Indices de correlación de Spearman.

	Varones		Mujeres		Todos	
	N	r_s	N	r_s	N	r_s
Colesterol	369	,63	322	,67	691	,65
LDL	366	,63	322	,62	688	,64
HDL	370	,64	318	,63	688	,64
Triglicéridos	369	,38	322	,42	691	,40
COL/HDL	366	,63	317	,63	683	,64
LDL/HDL	363	,63	317	,64	680	,64

N: Número de casos. r_s: Coeficiente de correlación de Spearman.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre clesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.

En segundo lugar se exponen los resultados de la *correlación de Spearman* estratificados para cada grupo de edad y sexo.

La tabla IV.29 muestra los resultados en hombres correspondientes a los tres grupos de edad al inicio del estudio (1987) y que se corresponde con los 10, 16 y 23 años en 1993. Se observan unos mayores índices de *correlación* en los chicos que pasan de los 17 a los 23 años, para casi la totalidad de las variables analizadas.

***Tabla IV.29**: Factores de riesgo cardiovasculares: seguimiento en una población infanto-juvenil. Análisis del TRACKING. Pecna 1987-1993.*

Indices de correlación de Spearman. Varones.

	Edad al comienzo del estudio (1987)					
	4 años		10 años		17 años	
	N	r_s	N	r_s	N	r_s
Colesterol	128	,54	157	,60	84	,74
LDL	128	,55	157	,58	81	,77
HDL	130	,64	156	,57	84	,63
Triglicéridos	128	,23	157	,37	84	,24
COL/HDL	128	,61	155	,57	83	,69
LDL/HDL	128	,60	155	,56	80	,71

N: Número de casos. r_s: Coeficiente de correlación de Spearman.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre clesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.

También se observa que, mientras en el paso de los 4 a los 10 años los cocientes de riesgo lipídico (*COL/HDL y LDL/HDL*) y el *HDL* son las variables que mejor se correlacionan, estos resultados se invierten en el paso de los 17 a los 23 años, donde el mayor valor de correlación se encuentra en las variables *colesterol y LDL*.

En la tabla IV.30 se exponen los mismos resultados para el grupo de mujeres, donde se observan unos valores más homogéneos que en hombres. También se puede ver como el paso de los 10 a los 16 años es la etapa con mejores correlaciones en las variables.

Tabla IV.30: Factores de riesgo cardiovasculares: seguimiento en una población infanto-juvenil. Análisis del TRACKING. Pecna 1987-1993.

Indices de correlación de Spearman. Mujeres.

	Edad al comienzo del estudio (1987)					
	4 años		10 años		17 años	
	N	r_s	N	r_s	N	r_s
Colesterol	97	,52	148	,66	77	,49
LDL	97	,49	148	,60	77	,50
HDL	97	,56	144	,55	77	,55
Triglicéridos	97	,41	148	,30	77	,33
COL/HDL	97	,57	144	,58	76	,53
LDL/HDL	97	,54	144	,61	76	,50

N: Número de casos. r_s: Coeficiente de correlación de Spearman.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.

Correlación de Pearson

Los índices de correlación de Pearson son el resultado de la aplicación del *test paramétrico* que mide la asociación *entre dos variables cuantitativas.* Los resultados para toda la muestra (tabla IV.31) establecen un rango entre 0.31 para los *triglicéridos* y 0.55 para el *LDL*. Para las mujeres, tanto el *colesterol* como el *HDL* tienen los mejores *índices de correlación* (0.59); mientras que para el grupo de varones, es el LDL (con un valor de 0.55) la variable que muestra una mayor asociación. Para ambos sexos, los *triglicéridos* son la variable que peor se correlaciona.

Tabla IV.31: Factores de riesgo cardiovasculares: seguimiento en una población infanto-juvenil. Análisis del TRACKING. Pecna 1987-1993.

Indices de correlación de Pearson.

	Varones		Mujeres		Todos	
	N	r_p	N	r_p	N	r_p
Colesterol	369	,50	322	,59	691	,54
LDL	366	,55	322	,55	688	,55
HDL	370	,43	318	,59	688	,49
Triglicéridos	369	,35	322	,29	691	,31
COL/HDL	366	,48	317	,50	683	,48
LDL/HDL	363	,48	317	,49	680	,48

N: Número de casos. r_p: Coeficiente de correlación de Pearson.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.

Analizando los resultados para cada grupo de edad y sexo (tabla IV.32 y tabla V.33) se observa que, en el grupo de hombres, el paso de los 17 a los 23 años es el que mejores resultados presenta (excluyendo los triglicéridos), desde 0.59 para las HDL hasta 0.78 para el colesterol y las LDL.

Por otro lado, mientras que para ambos sexos la variable que mejor *tracking* presenta de los 4 a los 10 años es el HDL, para el paso de los 10 a los 16 años en varones lo son el colesterol y el HDL y, en mujeres, el colesterol. Por último, para el paso de 17 a 23 años en hombres destaca el colesterol y el LDL, mientras que en mujeres de nuevo es el HDL la variable que mejor *tracking* presenta.

***Tabla IV.32**: Factores de riesgo cardiovasculares: seguimiento en una población infanto-juvenil. Análisis del TRACKING. Pecna 1987-1993.*

Indices de correlación de Pearson. Hombres.

	Edad al comienzo del estudio (1987)					
	4 años		10 años		17 años	
	N	r_p	N	r_p	N	r_p
Colesterol	128	,58	157	,61	84	,78
LDL	128	,57	157	,59	81	,78
HDL	130	,67	156	,61	84	,59
Triglicéridos	128	,31	157	,41	84	,26
COL/HDL	128	,56	155	,57	83	,73
LDL/HDL	128	,57	155	,56	80	,74

N: Número de casos. r_p: Coeficiente de correlación de Pearson.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.

También en las mujeres (tabla IV.33) los índices de *Pearson* siguen un patrón similar a los de *Spearman* expuestos en las tablas anteriores (tablas IV.29 y IV.30) siendo el grupo de edad de 10 años en 1987 los que mejores resultados presentan.

Tabla IV.33: Factores de riesgo cardiovasculares: seguimiento en una población infanto-juvenil. Análisis del TRACKING. Pecna 1987-1993.

Indices de correlación de Pearson. Mujeres.

	Edad al comienzo del estudio (1987)					
	4 años		10 años		17 años	
	N	r_p	N	r_p	N	r_p
Colesterol	97	,52	148	,70	77	,51
LDL	97	,46	148	,59	77	,53
HDL	97	,63	144	,62	77	,58
Triglicéridos	97	,42	148	,34	77	,28
COL/HDL	97	,41	144	,57	76	,54
LDL/HDL	97	,39	144	,57	76	,53

N: Número de casos. r_p: Coeficiente de correlación de Pearson.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.

Representaciones gráficas.

A continuación se presentan los *diagramas de dispersión* realizados sobre las nubes de puntos que representan los valores de las distintas variables en 1987 y 1993.

Sobre el eje de *abscisas* se representa el valor al inicio del estudio, en 1987, y sobre el eje de *ordenadas* el valor de 1993.

Las líneas rectas representan la *recta de regresión* resultante de la relación entre las dos variables. En estas representaciones se ha *estratificado* la muestra en los tres grupos de edad (4, 10 y 17 años al inicio del estudio), por lo tanto cada recta representa a los individuos de ambos sexos para esa determinada edad.

Cuanto más se aproxima la pendiente de la recta a la diagonal del diagrama, más perfecta es la relación entre las variables.

A continuación se comenta brevemente cada uno de los diagramas:

Colesterol total (gráfico IV.28). La mejor recta corresponde a los 17 años, que es justamente la edad con mejor relación entre el colesterol al inicio del

estudio y el observado seis años después. El hecho de que se cruce con la recta correspondiente a los 14 años significa que existen diferencias significativas entre ambas edades. Por otro lado, la recta que representa el paso de los 10 a los 17 años (color verde) está situada por debajo de las demás, lo que se relaciona con el descenso del colesterol en ambos sexos durante este cambio de edad.

LDL-Colesterol (gráfico IV.29). También, el paso de los 17 a los 23 años es el cambio de edad que mejor interpretación gráfica presenta; además se cruzan las rectas con las de 4 y 10 años, lo que indica que la regresión es significativamente diferente entre estas edades. Entre la recta correspondiente a los 4 años y la de los 10 años se observa un gran paralelismo.

HDL-Colesterol (gráfico IV.30). En este caso tanto el grupo que pasa de 4 a 10 años como el de 17 a 23 presentan paralelismo entre sus rectas, siendo algo menor la pendiente de los 10 años.

La recta roja (pasa de 4 a 10 años) se sitúa por encima de las otras, representando la tendencia a subir que se observa en los valores HDL en el paso de esta edad.

Triglicéridos (gráfico IV.31). Se observa una importante *dispersión* en los valores altos de esta variable, frente a una importante concentración en los valores bajos. Esto indica que existe un buen tracking entre los individuos que presentan valores menores de *triglicéridos* (tanto al inicio como al final del estudio) mientras que el *tracking* es malo para los que tienen valores elevados.

Las pendientes de las tres rectas son inferiores a las observadas en otras variables, lo que indica menor relación entre la variable al inicio y al final del estudio.

Cociente Col/HDL (gráfico IV.32). Las rectas correspondientes a los tres grupos de edad muestran cómo los 17 años es la edad con mejor grado de *tracking*, y el paso de los 4 a los 10 años el que peor asociación tiene. También se observa que la *dispersión* es mayor en los valores superiores de la distribución (a partir, aproximadamente, del valor 3,5).

Cociente LDL/HDL (gráfico IV.33). La nube de puntos correspondiente a esta variable es similar a la anterior, aunque las diferencias entre las pendientes en este caso es algo menor.

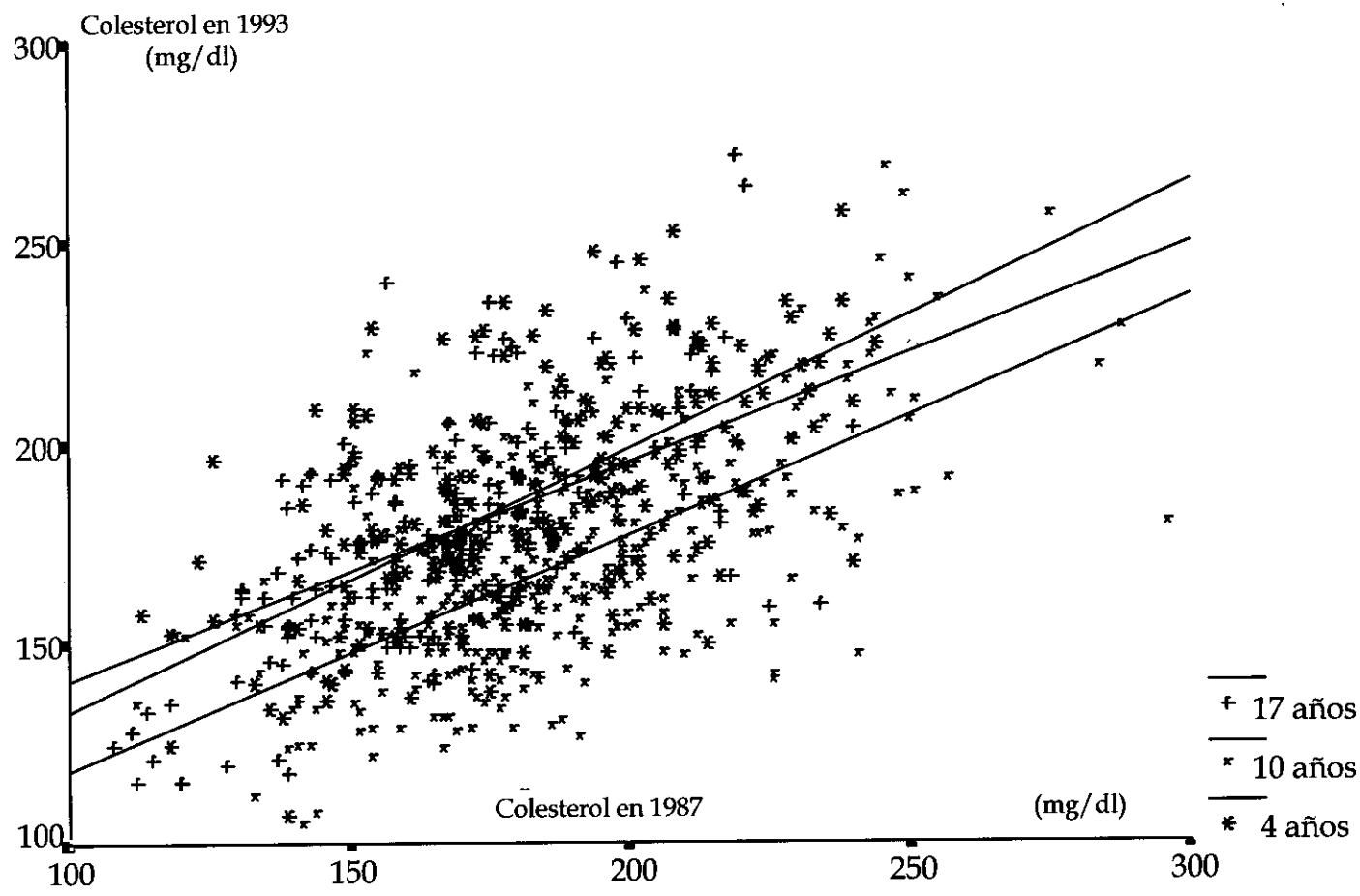


Gráfico IV.28. Asociación entre niveles de ***colesterol*** *en 1987 y 1993 para cada edad. Pecna 1987-1993*

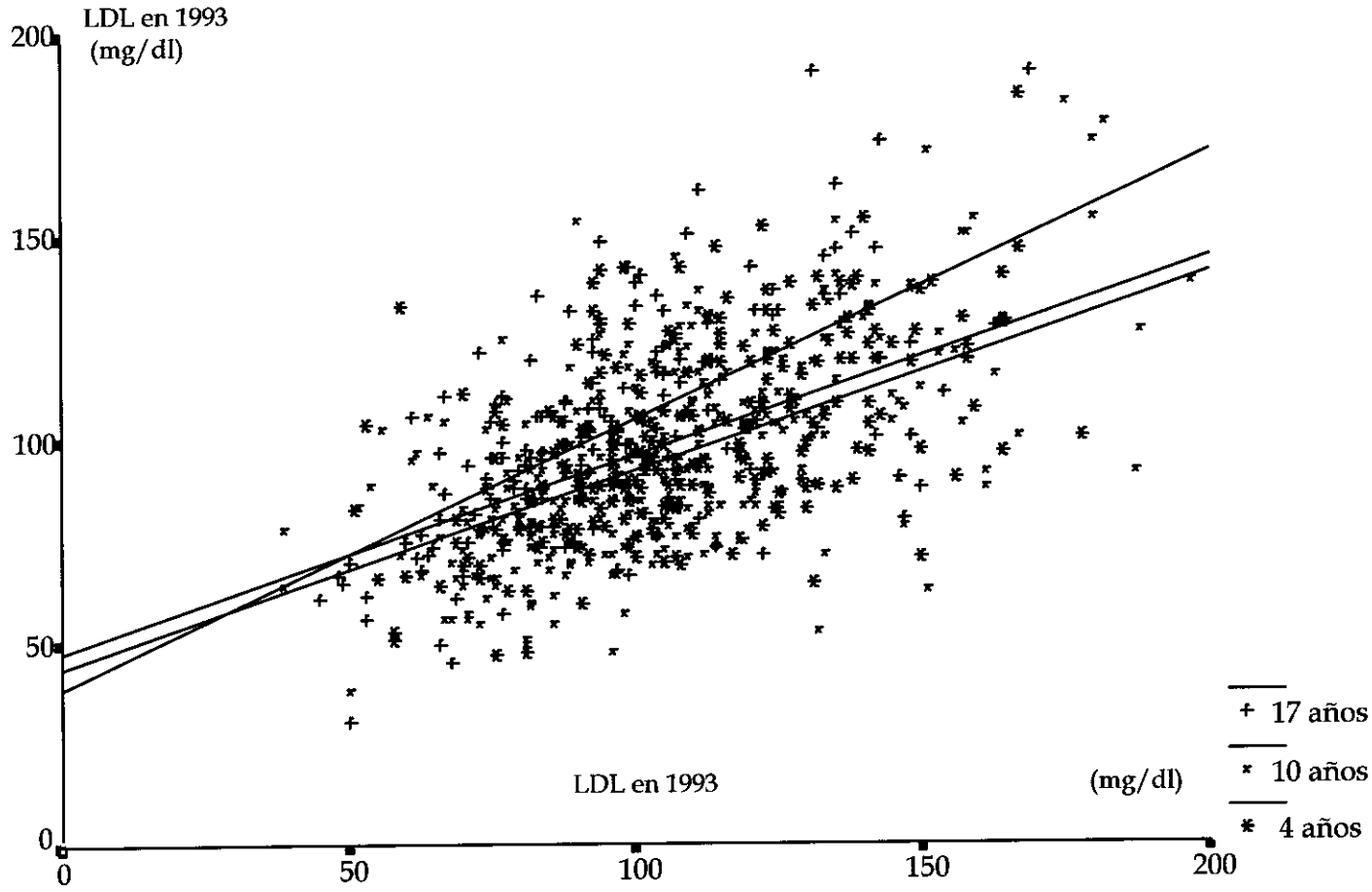


Gráfico IV.29. Asociación entre niveles de LDL en 1987 y 1993 para cada edad. Pecna 1987-1993

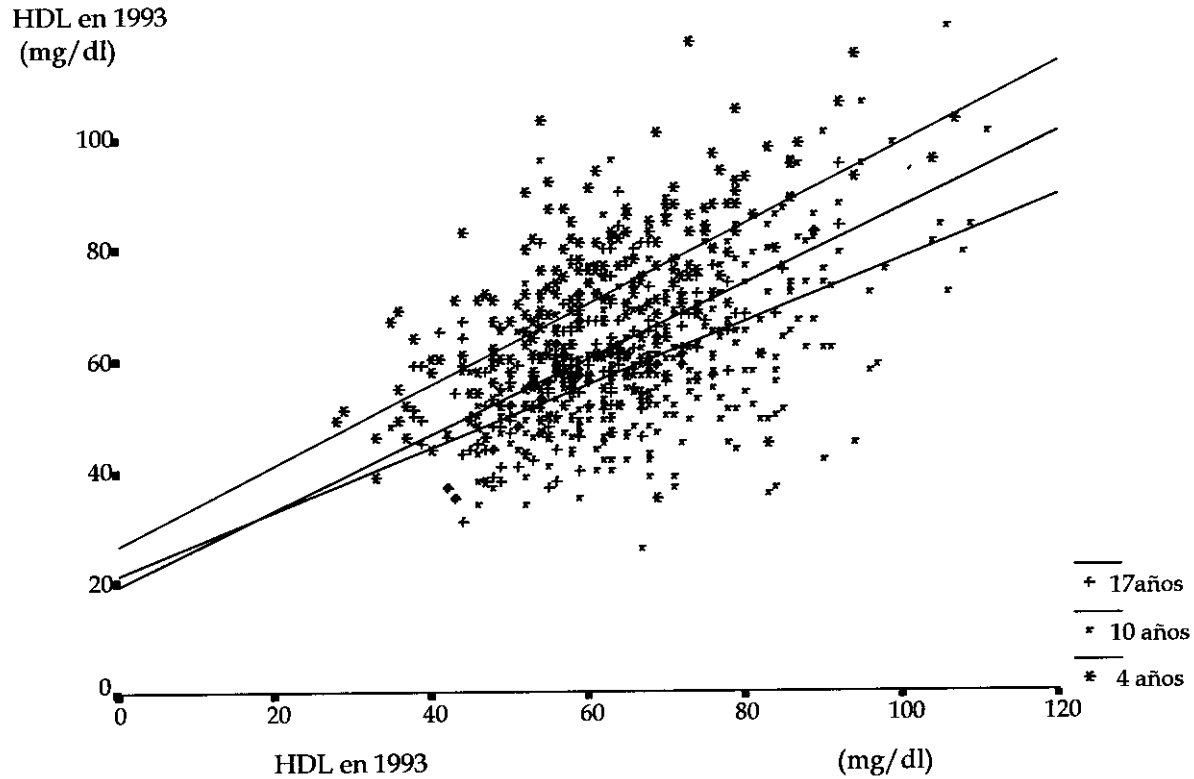


Gráfico IV.30. Asociación entre niveles de HDL en 1987 y 1993 para cada edad. Pecna 1987-1993

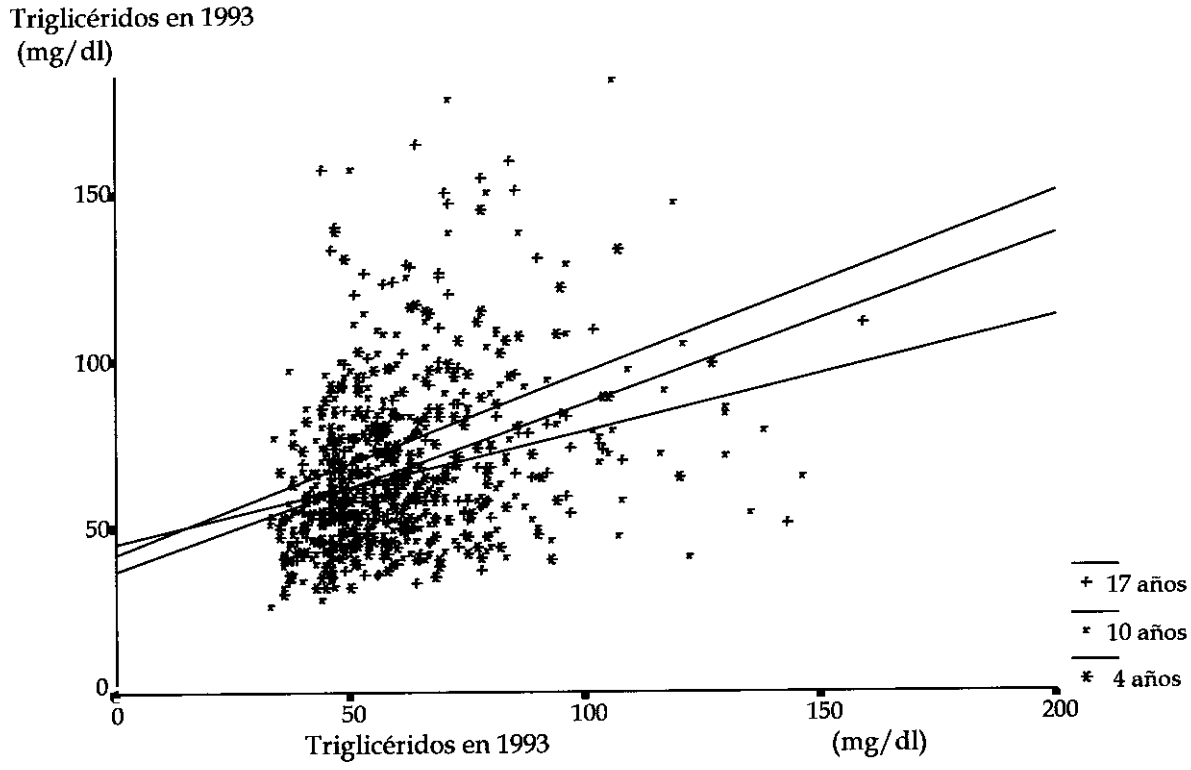


*Gráfico IV.31. Asociación entre niveles de **triglicéridos** en 1987 y 1993 para cada edad. Pecna 1987-1993*

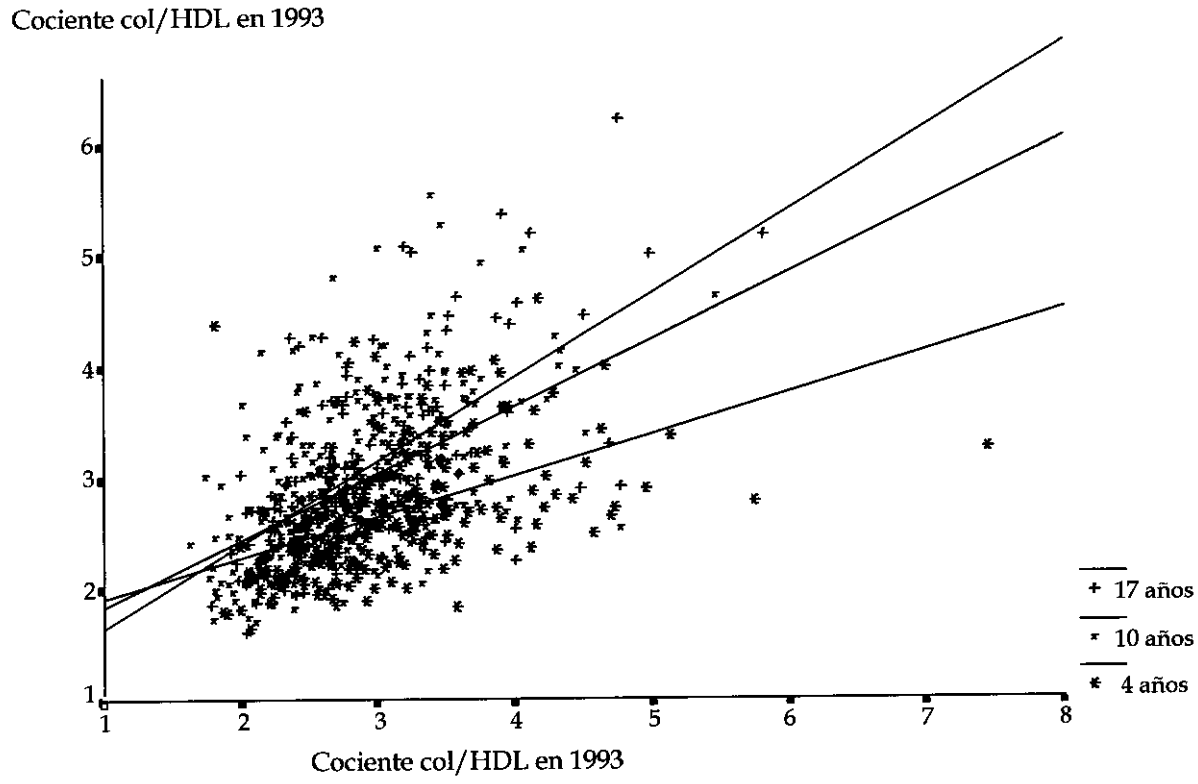


Gráfico IV.32. *Asociación entre niveles del* ***cociente col/HDL*** *en 1987 y 1993 para cada edad. Pecna 1987-1993*

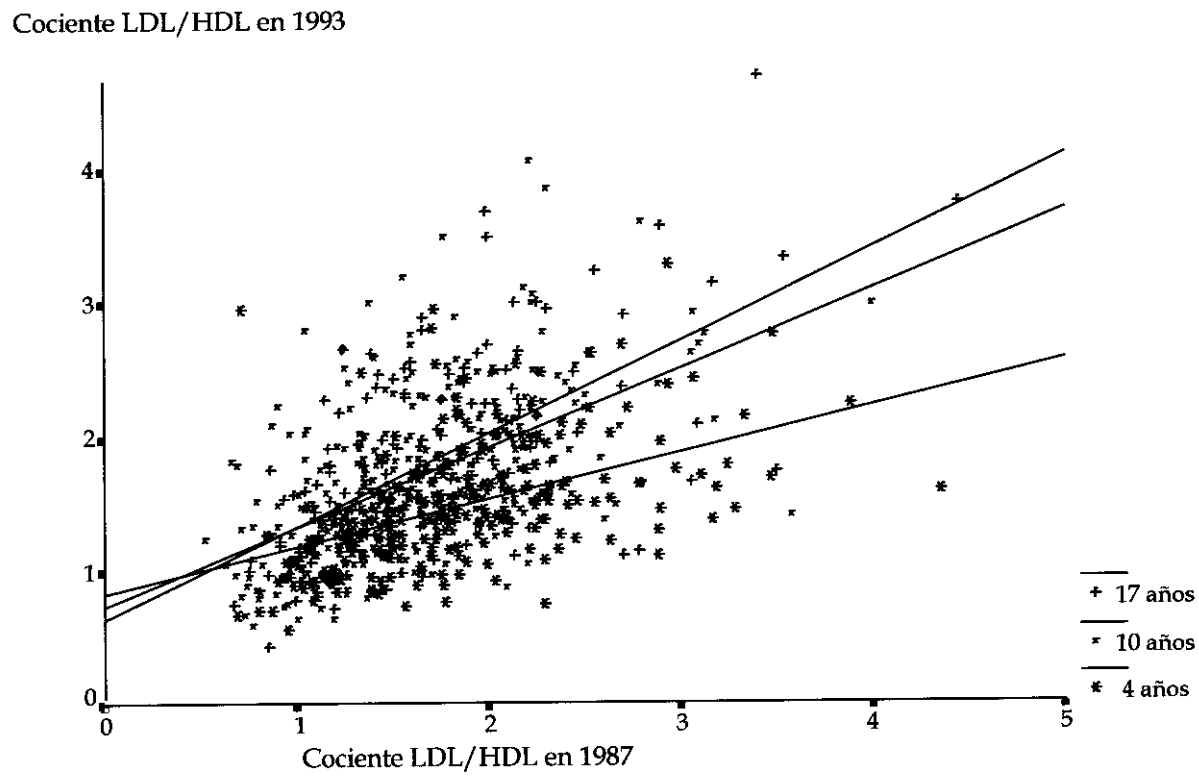


Gráfico IV.33. *Asociación entre niveles del* ***cociente LDL/HDL*** *en 1987 y 1993 para cada edad. Pecna 1987-1993*

Análisis de persistencia en quintiles de riesgo

La persistencia en quintiles de riesgo expresa el porcentaje de individuos que, encontrándose en el quintil de riesgo de la distribución en 1987 (superior para el *colesterol, LDL, triglicéridos y cocientes* pero inferior para el HDL) siguen en el mismo quintil seis años después. La tabla IV.34 expone los resultados de toda la muestra y estratificada para ambos sexos. Las tablas IV.35 y IV.36 recogen el análisis estratificado para cada edad y sexo.

***Tabla IV.34**: Factores de riesgo cardiovascular: seguimiento en una población infanto-juvenil. Persistencia en los quintiles de riesgo para las variables lipídicas y lipoproteícas. Pecna 1987-1993.*

Resultados globales.

	Hombres (N=369)		Mujeres (N=322)		Todos (N=691)	
	n	%	n	%	n	%
Colesterol	74	52,7	64	53,1	138	52,9
LDL	71	54,9	62	54,8	133	54,9
HDL	71	54,9	65	47,7	136	51,5
Triglicéridos	72	34,7	65	44,6	137	39,4
COL/HDL	73	47,9	62	46,8	135	47,4
LDL/HDL	71	45,1	61	50,8	132	47,7

N: Número de participantes en el estudio.
n: Número de participantes que componen el quintil de riesgo de la distribución en 1987 (superior para el colesterol, LDL, triglicéridos y cocientes pero inferior para el HDL).
%: Porcentaje de participantes que permanecen en el quintil superior en 1993, y que ya pertenecían a este quintil en 1987.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.

El análisis global de la muestra permite observar cómo más de un 50% de los individuos considerados *"en riesgo"* siguen permaneciendo en él a lo largo de los seis años de seguimiento. De nuevo, los resultados de los triglicéridos son los más bajos de todos.

Tanto para el global de la muestra, como para hombres y mujeres por separado, los resultados de las demás variables lipídicas y de los cocientes presentan unos resultados homogéneos, con un rango comprendido entre el 45,1% y el 54,9%.

Los resultados de la estratificación por edad y sexo (tabla IV.35 y tabla IV.36) permiten observar alguna diferencia. En primer lugar, el grupo de varones que pasa de 17 a 23 años presenta los mejores porcentajes de persistencia (salvo para los triglicéridos), con valores que varían entre el

53,3% del *HDL* y el 66,7% del *colesterol*. En segundo lugar, respecto a la población femenina podemos observar que el grupo que pasa de los 10 a los 16 años presenta unos porcentajes más altos que los otros dos grupos de edad.

Tabla IV.35**: Persistencia en los quintiles de riesgo para las variables lipídicas y lipoproteícas.* ***Resultados por edad en hombres.*Pecna 1987-1993.*

	Edad al comienzo del estudio (1987)					
	4 años		10 años		17 años	
	n	%	n	%	n	%
Colesterol	26	53,8	33	45,5	15	66,7
LDL	25	48,0	31	58,1	15	60,0
HDL	25	52,0	31	58,1	15	53,3
Triglicéridos	27	37,0	30	40,0	15	20,0
COL/HDL	26	42,3	31	45,2	16	62,5
LDL/HDL	26	34,6	31	45,2	14	64,3

n: Número de participantes que componen el quintil de riesgo de la distribución en 1987 (superior para el colesterol, LDL, triglicéridos y cocientes pero inferior para el HDL).
%: Porcentaje de participantes que permanecen en el quintil superior en 1993 y que ya pertenecían a este quintil en 1987.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.

Tabla IV.36**: Persistencia en los quintiles de riesgo para las variables lipídicas y lipoproteícas.* ***Resultados por edad en mujeres.*Pecna 1987-1993.*

	Edad al comienzo del estudio (1987)					
	4 años		10 años		17 años	
	n	%	n	%	n	%
Colesterol	19	36,8	30	63,3	15	53,3
LDL	18	38,9	29	62,1	15	60,0
HDL	20	55,0	29	55,2	16	25,0
Triglicéridos	19	52,6	30	46,7	16	31,3
COL/HDL	18	33,3	29	51,7	15	53,3
LDL/HDL	18	38,9	28	57,1	15	53,3

n: Número de participantes que componen el quintil de riesgo de la distribución en 1987 (superior para el colesterol, LDL, triglicéridos y cocientes, pero inferior para el HDL).
%: Porcentaje de participantes que permanecen en el quintil superior en 1993 y que ya pertenecían a este quintil en 1987.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.

Los gráficos IV.34 a IV.39 muestran la evolución del *quintil* superior (inferior en el caso del HDL) en 1987 hasta 1993. En el eje de *abcisas* se representan los cinco *quintiles* en el año 1993, mientras que en el eje de *ordenadas* se representa el porcentaje de los individuos que, perteneciendo al *quintil* superior (inferior para el *HDL*) en 1987, se sitúan en cada quintil del año 93.

En general se observa como cerca del 80% de los individuos que se encuentran en el *quintil de riesgo* de la distribución, se sitúan entre el 4º y el 5º quintil seis años más tarde. También se observa que los *triglicéridos* son la variable que mayor porcentaje de individuos se *trasladan* a los *quintiles* inferiores, lo que indica un menor grado de *tracking*.

Gráfico IV.34: Tendencia del quintil superior de la distribución del colesterol en 6 años de seguimiento. Pecna 1987-1993

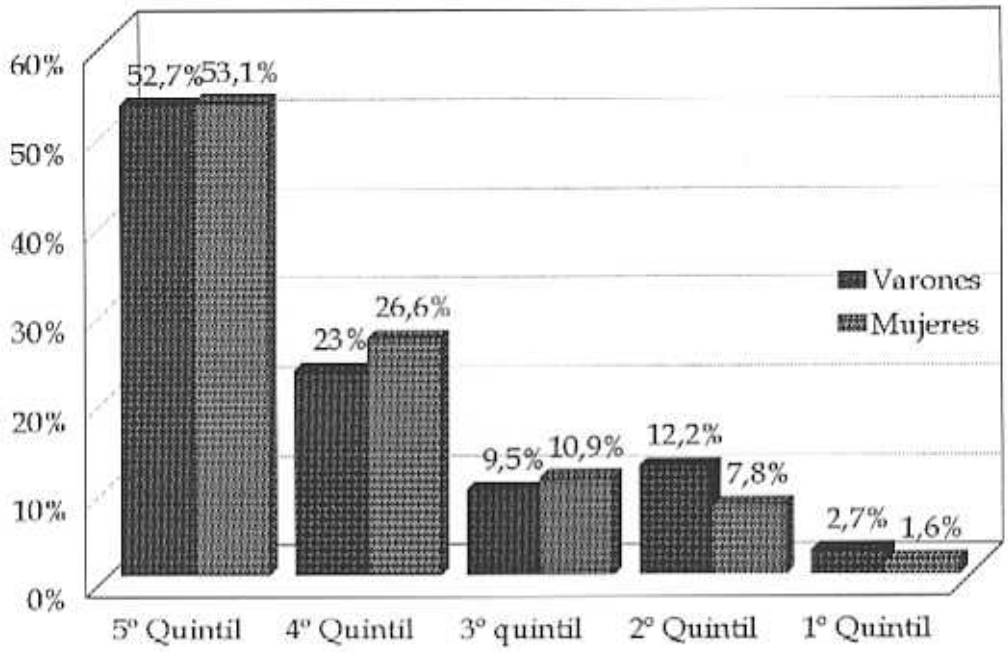


Gráfico IV.35: Tendencia del quintil superior de la distribución del LDL en 6 años de seguimiento. Pecna 1987-1993

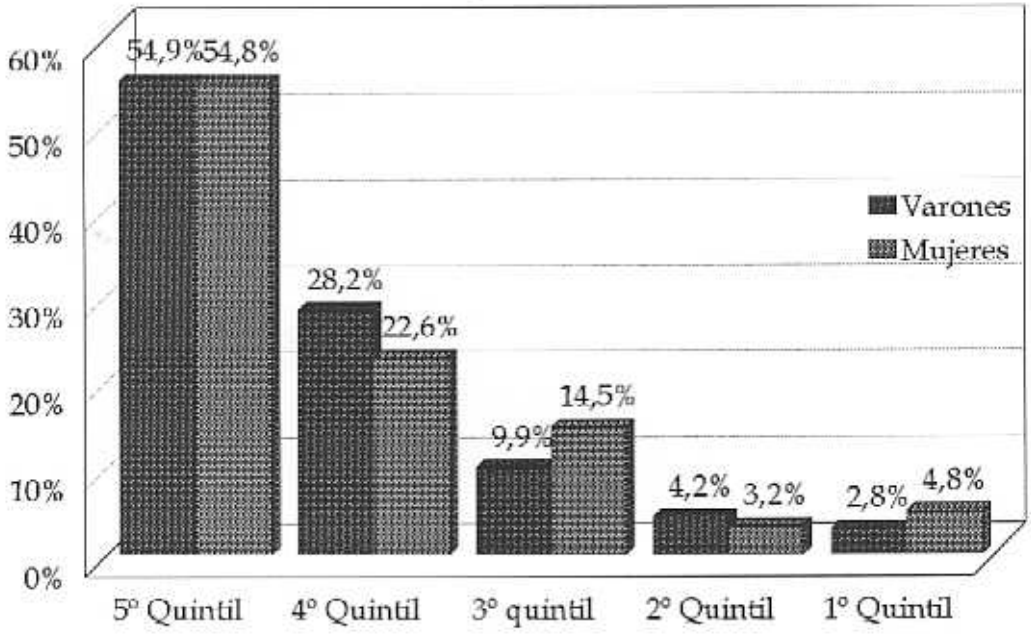


Gráfico IV.36: Tendencia del quintil inferior de la distribución del HDL en 6 años de seguimiento. Pecna 1987-1993

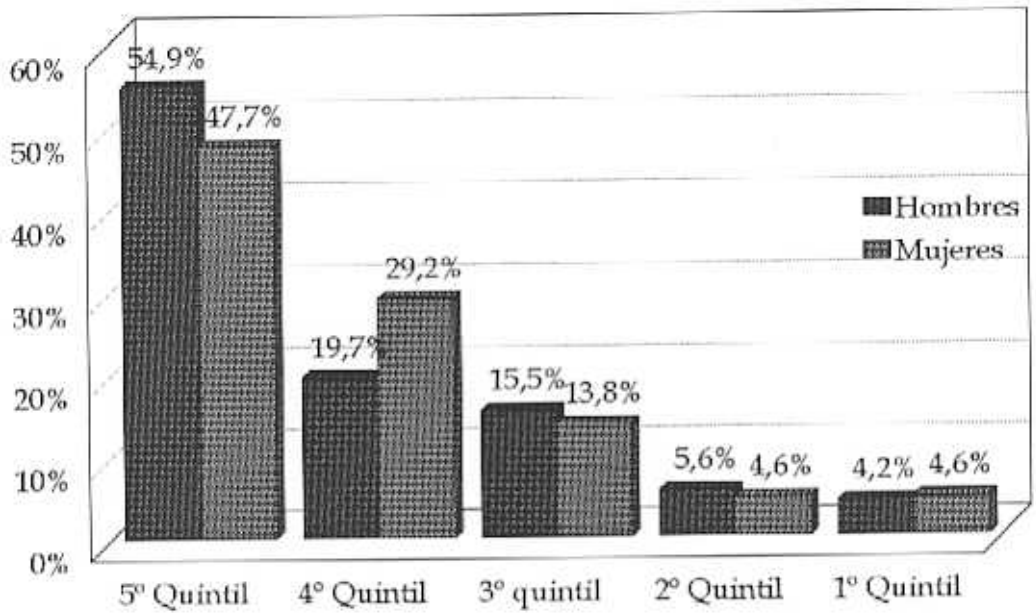


Gráfico IV.37: Tendencia del quintil superior de la distribución de triglicéridos en 6 años de seguimiento. Pecna 1987-1993.

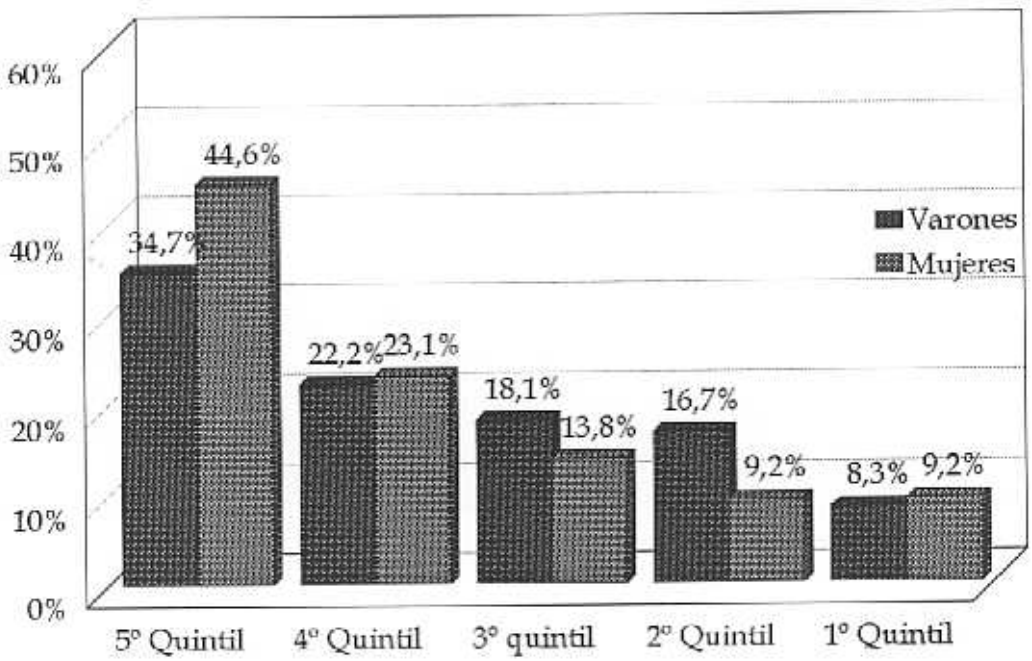


Gráfico IV.38: Tendencia del quintil superior de la distribución del cociente COL/HDL en 6 años de seguimiento. Pecna 1987-1993.

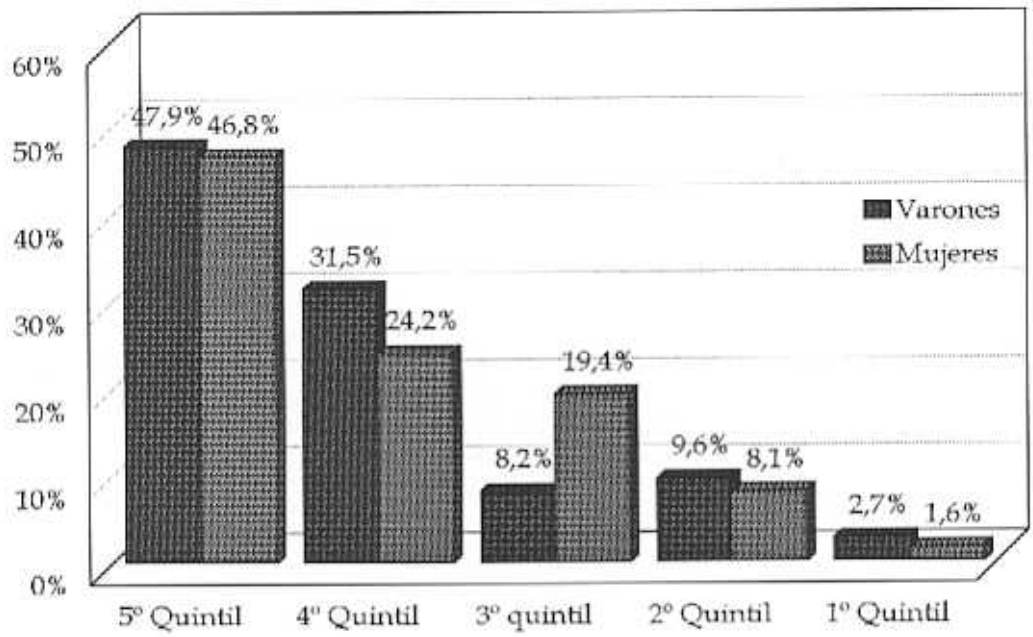
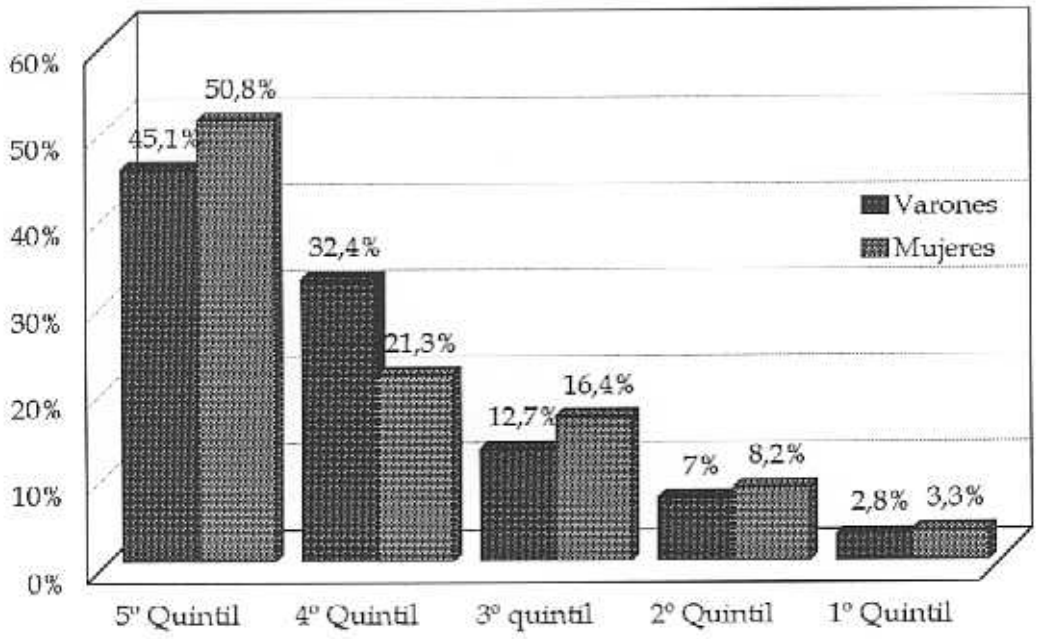


Gráfico IV.39: Tendencia del quintil superior de la distribución del cociente LDL/HDL en 6 años de seguimiento. Pecna 1987-1993.



Cálculo del tracking mediante el índice de Nishio

La tabla IV.37 nos muestra los valores del *índice de Nishio* para la población estudiada. Se exponen los resultados globales y estratificados por sexo; pero no se muestran, por aportar escasas diferencias entre los grupos, los estratificados por grupo de edad. Los valores para toda la población varían entre 2,13 para los triglicéridos y 3,86 para el colesterol total.

***Tabla IV.37**: Factores de riesgo cardiovasculares: seguimiento en una población infanto-juvenil. Valores del índice de Nishio como valoración del traking. Pecna 1987-1993.*

Resultados globales y por sexo.

	Hombres (N=369)	Mujeres (N=322)	Todos (N=691)
	IT	IT	IT
Colesterol	3,84	3,88	3,86
LDL	4,01	3,67	3,85
HDL	4,00	3,42	3,73
Triglicéridos	1,95	2,33	2,13
COL/HDL	3,87	3,31	3,61
LDL/HDL	3,63	3,48	3,56

N: Número de participantes en el estudio. IT: Índice de tracking de Nishio.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.

Cuando se analiza por sexo, los triglicéridos siguen presentando los peores índices en ambos sexos, mientras que para los demás valores hay una *discreta tendencia* a ser más positivos en el grupo de varones. Hay que recordar que el valor del *índice de Nishio* para distribuciones en *quintiles* puede variar entre 1 y 8,3.

Cálculo del tracking mediante el índice Kappa de Cohen

El análisis del *tracking* mediante el *índice Kappa* se realiza en la Tabla IV.38. Como se observa en los resultados, los valores que alcanza este índice son bajos, teniendo en cuenta que su rango teórico está comprendido entre 0 y 1. En nuestra población nos encontramos con una variación de los valores entre 0,08 para los *triglicéridos* (de nuevo los valores más bajos son para esta variable) y 0,25 para el *colesterol total y LDL*. Analizando los resultados para cada sexo, apenas se observan diferencias entre los valores.

Tabla IV.38: Factores de riesgo cardiovasculares: seguimiento en una población infanto-juvenil. Valores del índice Kappa de Cohen como valoración del traking lipídico. Pecna 1987-1993.

Resultados globales y por sexo.

	Hombres (N=369)	Mujeres (N=322)	Todos (N=691)
	κ	κ	κ
Colesterol	,25	,25	,25
LDL	,25	,25	,25
HDL	,18	,24	,21
Triglicéridos	,06	,09	,08
COL/HDL	,21	,20	,21
LDL/HDL	,19	,21	,20

N: Número de participantes en el estudio. κ: Índice de tracking Kappa de Cohen.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.

Análisis de la historia familiar y el tracking

En las tablas IV.39 y IV.40 se analiza la influencia que ejercen los antecedentes familiares en relación a la presencia o ausencia de *tracking*. Se analiza el *porcentaje de persistencia en el quintil de riesgo* en dos grupos de individuos: aquellos que presentan el criterio (tabla IV.39: criterio AAP; tabla IV.40: criterio dislipemia en padres) entre sus antecedentes y aquellos que no lo presentan. La comparación entre ambos porcentajes se realiza mediante un *test de* χ^2.

Tabla IV.39: Análisis de la historia familiar en relación a la presencia o ausencia de tracking en el quintil de riesgo. ***Criterio AAP.****Pecna 1987-1993.*

	N	*n*	*Presencia del criterio*	*Ausencia del criterio*	*Significación*
Colesterol	100	52	57,1%	50,6%	N.S.
LDL	96	53	60,9%	53,4%	N.S.
HDL	99	49	41,2%	51,2%	N.S.
Triglicéridos	94	35	61,5%	33,3%	p=0,05
COL/HDL	107	52	61,1%	46,1%	N.S.
LDL/HDL	105	50	54,5%	45,8%	N.S.

N: Número de casos en el quintil de riesgo al inicio del estudio (1987).
n: Número de casos en el quintil de riesgo al inicio del estudio (1987) y que se mantienen en el mismo a los seis años de seguimiento(1993).
Presencia de criterio: Porcentaje de niños con buen tracking entre los que presentan el antecedente familiar de la AAP. *Ausencia de criterio*: Porcentaje de niños con buen tracking entre los que no presentan el antecedente familiar de la AAP.
Significación: Resultado de la aplicación del test de χ^2.
N.S.: Diferencias no significativas.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.

La tabla IV.39 expone los resultados de aplicar el criterio de la Asociación Americana de Pediatría (AAP). Como se observa, solamente se discrimina de forma significativa desde un punto de vista estadístico en la variable triglicéridos, donde la población con presencia del criterio presenta un porcentaje de persistencia casi del doble que la población con ausencia del criterio (61,5% frente a 33,3%).

Aunque las diferencias en el resto de las variables no son significativas, sí se observa una tendencia a presentar mejor tracking en los individuos con presencia del criterio de la *AAP*.

Similar análisis se presenta en la tabla IV.40. En esta ocasión se analiza el criterio de *dislipemia en padre o madre,* definida esta como colesterol total mayor de 200 mg/dl. en alguno de los dos progenitores, y cuyos resultados se han expuesto anteriormente (tabla IV.25).

También en este criterio de antecedente familiar se observa una tendencia a presentar mejor persistencia en el quintil de riesgo entre los individuos con presencia de criterio frente a los que no lo presentan. Esta diferencia varía entre 4,4 puntos de porcentaje para los triglicéridos y 12,5 puntos para el

HDL. Sin embargo, el *tamaño reducido de la muestra* para realizar este análisis hace que estas diferencias no sean estadísticamente significativas.

Tabla IV.40**: Análisis de la historia familiar en relación a la presencia o ausencia de tracking en el quintil de riesgo.* ***Criterio Dislipemia en Padres.*Pecna 1987-1993.*

	N	*n*	*Presencia del criterio*	*Ausencia del criterio*	*Significación*
Colesterol	100	52	56,4%	49,2%	N.S.
LDL	96	53	58,5%	52,7%	N.S.
HDL	99	49	58,1%	45,6%	N.S.
Triglicéridos	94	35	40,0%	35,6%	N.S.
COL/HDL	107	52	56,1%	43,9%	N.S.
LDL/HDL	105	50	50,0%	46,3%	N.S.

N: Número de casos en el quintil de riesgo al inicio del estudio (1987).
n: Número de casos en el quintil de riesgo al inicio del estudio (1987) y que se mantienen en el mismo a los seis años de seguimiento(1993).
Presencia de criterio: Porcentaje de niños con buen tracking entre los que presentan el antecedente familiar de dislipemia en padre o madre. *Ausencia de criterio*: Porcentaje de niños con mal tracking entre los que presentan el antecedente familiar de dislipemia en padre o madre.
Significación: Resultado de la aplicación del test de χ^2.
N.S.: diferencias no significativas.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre Colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad.

Análisis de la historia personal

Una vez explorados los diferentes ítems de la historia personal en las tablas IV.12 a IV.18, a continuación se analiza (tabla IV.41) la influencia del *hábito tabáquico* en la presencia de buen *tracking*.

Tabla IV.41: Análisis de la historia personal en relación a la presencia o ausencia de tracking en el quintil de riesgo. ***Tabaquismo.*** *Pecna 1987-1993.*

	N	*n*	*Presencia del criterio*	*Ausencia del criterio*	*Significación*
Colesterol	93	52	40,6%	63,9%	p<0;05
LDL	90	54	60,6%	59,6%	N.S.
HDL	91	46	50,0%	50,9%	N.S.
Triglicéridos	91	34	41,7%	35,8%	N.S.
COL/HDL	91	47	48,7%	53,8%	N.S.
LDL/HDL	88	47	44,4%	59,6%	N.S.

N: Número de casos en el quintil de riesgo al inicio del estudio (1987) excluídos los de 4 años.
n: Número de casos en el quintil de riesgo al inicio del estudio (1987) y que se mantienen en el mismo a los seis años de seguimiento.
Presencia de criterio: Porcentaje de niños con buen tracking entre los fumadores.
Ausencia de criterio: Porcentaje de niños con mal tracking entre los no fumadores.
Significación: Resultado de la aplicación del test de χ^2.
N.S.: Diferencias no significativas.
LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad

El análisis utilizado es similar al de las dos tablas anteriores. En esta ocasión se observa que los individuos fumadores presentan *peor grado de tracking* que los no fumadores; de forma significativa para el colesterol total y no significativo pero también inferior resultado para los dos cocientes (COL/HDL y LDL/HDL).

Análisis de predicción

La predicción de los niveles séricos lipídicos a los seis años de seguimiento se analiza a través de un análisis de *regresión múltiple*. Los resultados de este análisis se exponen en la tabla IV.42 (resultados en varones) y tabla IV.43 (resultados en mujeres). Como variables *independientes* (o *predictoras*) se han considerado las siguientes:

- En primer lugar, el valor al inicio del estudio (año 1987) de la propia variable.

- En segundo lugar se ha introducido en el análisis un indicador de la modificación estaturo-ponderal que ha sufrido el individuo. En principio este indicador ha sido la *variación en el índice de Quetelet*. En aquellos casos en que esta variable no aportaba mejorías al modelo de predicción se ha intentado con otras variables tales como el incremento de peso (definido como peso en 1993 menos peso en 1987) o simplemente el peso al inicio del estudio (año 1987).

- En tercer lugar, para los grupos de edad de 10 y 17 años al inicio del estudio, se controla el análisis por la variable *consumo de tabaco*, considerando esta como variable de dos categorías (si y no).

Los resultados que se presentan en las tablas siguientes están ordenados de la siguiente forma: la primera tabla (tabla IV.42) recoge los resultados hallados para el grupo de varones y la siguiente (tabla IV.43) los de mujeres. En la primera columna se sitúan las variables dependientes, que corresponden a los valores de 1993. En las columnas 2ª, 3ª y 4ª se sitúan, para cada edad, las variables independientes que han quedado en el modelo de regresión, ordenadas de arriba abajo en el orden que han sido introducidas en el modelo (mayor asociación con la variable dependiente). Debajo de las variables se incluye el valor de la R^2, como indicador de la *variabilidad de la variable dependiente que es explicada por el modelo.*

Los resultados en varones (tabla IV.42) muestran la importancia que tiene la variación en el *índice de Quetelet*. En general se observa que el incremento en el índice (lo que equivale a engordar) supone una tendencia al empeoramiento en los parámetros de riesgo lipídico (*colesterol total, LDL y cocientes Col/HDL , LDL/HDL*) para todas las edades.

El hábito tabáquico influye de forma inversa sobre los valores de HDL del grupo de edad que pasa de 10 a 17 años. Esto quiere decir, expresado de otra forma, que los varones que fuman entre los 10 y los 17 años tienden a disminuir sus cifras de HDL. Desde el punto de vista de la edad, se observa que en el paso de los 17 a los 23 años es el que mejores R^2 obtiene.

Tabla IV.42: Factores de riesgo cardiovasculares: seguimiento en una población infanto-juvenil: Predicción de los niveles séricos de las variables lipídicas. Análisis de regresión múltiple según edad y sexo. Resultados en varones. Pecna 1987-1993.

	Edad en 1987		
	4 años	**10 años**	**17 años**
Colesterol (1993)	Col87 R^2=0,34	Col87 ΔIQ R^2=0,41	Col87 ΔIQ R^2=0,67
Triglicéridos (1993)	Tri87 ΔIQ R^2=0,15	Tri87 ΔIQ Fumar(-) R^2=0,28	Tri87 ΔPeso Fumar R^2=0,28
LDL (1993)	LDL87 ΔIQ R^2=0,35	LDL87 ΔIQ R^2=0,41	LDL87 ΔIQ R^2=0,65
HDL (1993)	HDL87 ΔPeso(-) R^2=0,50	HDL87 Fumar(-) ΔPeso(-) R^2=0,41	HDL87 R^2=0,37
COL/HDL (1993)	Col/HDL87 ΔIQ R^2=0,41	Col/HDL87 ΔIQ R^2=0,40	Col/HDL87 ΔIQ R^2=0,60
LDL/HDL (1993)	LDL/HDL87 ΔIQ R^2=0,40	LDL/HDL87 ΔIQ R^2=0,39	LDL/HDL87 ΔIQ R^2=0,59

LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad
ΔIQ: Indice de Quetelet en 1993 - Indice de Quetelet en 1987.
ΔPeso: Peso en 1993 - Peso en 1987.
R^2: Valor del coeficiente de determinación.

***Tabla IV.43**: Factores de riesgo cardiovasculares: seguimiento en una población infanto-juvenil: Predicción de los niveles séricos de las variables lipídicas. Análisis de regresión múltiple según edad y sexo. Resultados en mujeres. Pecna 1987-1993.*

	Edad en 1987		
	4 años	**10 años**	**17 años**
Colesterol (1993)	Col87 R^2=0,27	Col87 R^2=0,49	Col87 R^2=0,25
Triglicéridos (1993)	Tri87 R^2=0,19	ΔPeso Tri87 R^2=0,26	Tri87 R^2=0,09
LDL (1993)	LDL87 R^2=0,21	LDL87 R^2=0,35	LDL87 R^2=0,28
HDL (1993)	HDL87 ΔPeso(-) R^2=0,45	HDL87 R^2=0,38	HDL87 ΔIQ(-) R^2=0,37
COL/HDL (1993)	Col/HDL87 ΔIQ R^2=0,21	Col/HDL87 ΔIQ ΔPeso(-) R^2=0,38	Col/HDL87 Peso87(-) IQ87 R^2=0,60
LDL/HDL (1993)	LDL/HDL87 ΔIQ R^2=0,19	LDL/HDL87 ΔIQ ΔPeso(-) R^2=0,37	LDL/HDL87 ΔIQ Peso87(-) R^2=0,34

LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. COL/HDL: Cociente entre Colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. LDL/HDL: Cociente entre lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad
ΔIQ: Indice de Quetelet en 1993 - Indice de Quetelet en 1987.
ΔPeso: Peso en 1993 - Peso en 1987.
R^2: Valor del coeficiente de determinación.

En cuanto a los resultados en mujeres, si analizamos la tabla IV.43, observamos que las modificaciones en el *índice de Quetelet* no influyen tanto como en los varones, como tampoco el hábito tabáquico aparece en ninguno de los modelos. Analizando los grupos de edad, se observa que el paso de los 10 a los 17 años es el momento que mejor tracking presenta.

IV.3.2. Tensión arterial

A continuación se presentan los resultados correspondientes al tracking de la tensión arterial (tablas IV.44 a IV.57). El orden de la presentación es el mismo que el utilizado con las variables lipídicas.

Correlación de Spearman

La tabla IV.44 muestra los resultados globales y para cada sexo de la *TAS* y la *TAD*. La correlación de los valores de la *TAS* muestra una tendencia a presentar valores más altos, tanto para el global como en ambos sexos (aunque no existan diferencias estadísticamente significativas). En cuanto a las diferencias entre ambos sexos, los valores en mujeres son más altos que los encontrados en varones.

Tabla IV.44: *Factores de riesgo cardiovasculares: seguimiento en una población infanto-juvenil. Análisis del TRACKING de la tensión arterial. Pecna 1987-1993.*

Indices de correlación de Spearman.

	Hombres		Mujeres		Todos	
	N	r_s	N	r_s	N	r_s
TAS	382	,42	344	,50	726	,46
TAD	382	,38	344	,40	726	,39

N: Número de casos.
r_s: Coeficiente de correlación de Spearman.
TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

Las tablas IV.45 y IV.46 exponen los resultados estratificados por edad para el grupo de mujeres y el de varones. En éstos, en el paso de los 17 a los 23 años es donde mejor *correlación* se encuentra para la *TAS*, mientras que para la *TAD* el mejor resultado se obtiene en el grupo de 4 años.

Tabla IV.45: *Análisis del TRACKING de la tensión arterial.* ***Indices de correlación de Spearman. Varones****. Pecna 1987-1993.*

	Edad al comienzo del estudio (1987)					
	4 años		10 años		17 años	
	N	r_s	N	r_s	N	r_s
TAS	140	,41	153	,30	89	,45
TAD	140	,42	153	,22	89	,33

N: Número de casos.
r_s: Coeficiente de correlación de Spearman.
TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

Para exponer los resultados en mujeres, se utiliza la tabla IV.46. En este caso el índice de correlación más alto para la TAS corresponde al grupo de 4 años al inicio del estudio, lo mismo que para la TAD.

Tabla IV.46: *Análisis del TRACKING de la tensión arterial.* ***Indices de correlación de Spearman. Mujeres.*** *Pecna 1987-1993.*

	Edad al comienzo del estudio (1987)					
	4 años		10 años		17 años	
	N	r_s	N	r_s	N	r_s
TAS	105	,60	154	,35	85	,46
TAD	105	,59	154	,19	85	,39

N: Número de casos.
r_s: Coeficiente de correlación de Spearman.
TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

Correlación de Pearson

Las tablas IV.47, IV.48 y IV.49 exponen los resultados de la aplicación del test de *correlación de Pearson,* tanto a nivel global como la estratificación por edad y sexo. El análisis se realizó sobre la variable y expresada en puntuaciones z.

Tabla IV.47: *Factores de riesgo cardiovasculares: seguimiento en una población infanto-juvenil. Análisis del TRACKING de la tensión arterial. Pecna 1987-1993.*

Indices de correlación de Pearson.

	Hombres			Mujeres			Todos		
	N	r_p	r_p^*	N	r_p	r_p^*	N	r_p	r_p^*
TAS	382	,48	,41	344	,49	,46	726	,49	,43
TAD	382	,44	,33	344	,42	,36	726	,43	,34

N: Número de casos.
r_p: Coeficiente de correlación de Pearson.
TAS: Tensión arterial sistólica.
TAD: Tensión arterial diastólica.
r_p^*: Coeficiente de correlación de Pearson de valores transformados en Z-scores.

Los valores de correlación de la TAS son superiores a los de la TAD tanto en el análisis global como en ambos sexos.

Analizando los diferentes grupos de edad, se puede comprobar que en el grupo de mujeres, el paso de los 4 a los 10 años es el que mejor *tracking* presenta, tanto para la *TAS* como para la *TAD*.

Tabla IV.48: *Análisis del TRACKING de la tensión arterial.* ***Indices de correlación de Pearson. Hombres.****Pecna 1987-1993.*

	Edad al comienzo del estudio (1987)								
	4 años			10 años			17 años		
	N	r_p	r_p^*	N	r_p	r_p^*	N	r_p	r_p^*
TAS	140	,44	,43	153	,36	,34	89	,46	,47
TAD	140	,44	,43	153	,19	,21	89	,37	,36

N: Número de casos.
r_p: Coeficiente de correlación de Pearson.
r_p^*: Coeficiente de correlación de Pearson de valores transformados en Z-scores.
TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

En varones se observan resultados similares entre el grupo de 4 años al inicio del estudio y el de 17 años. En ambos sexos, el paso de los 10 a los 16 años es el grupo que presenta peores índices para las variables de *tensión arterial.*

Tabla IV.49: *Análisis del TRACKING de la tensión arterial.* ***Indices de correlación de Pearson. Mujeres.****Pecna 1987-1993.*

	Edad al comienzo del estudio (1987)								
	4 años			10 años			17 años		
	N	r_p	r_p^*	N	r_p	r_p^*	N	r_p	r_p^*
TAS	105	,57	,59	154	,37	,37	85	,50	,46
TAD	105	,56	,59	154	,17	,17	85	,43	,43

N: Número de casos
r_p: Coeficiente de correlación de Pearson
TAS: Tensión arterial sistólica
TAD: Tensión arterial diastólica
r_p^*: Coeficiente de correlación de Pearson de valores transformados en Z-scores.

Representaciones gráficas

Los gráficos IV.41 IV.42 representan los diagramas de dispersión de los valores de las variables de tensión arterial en 1987 y 1993, de forma similar a lo realizado con los lípidos anteriormente (gráficos IV.29 a IV.34).

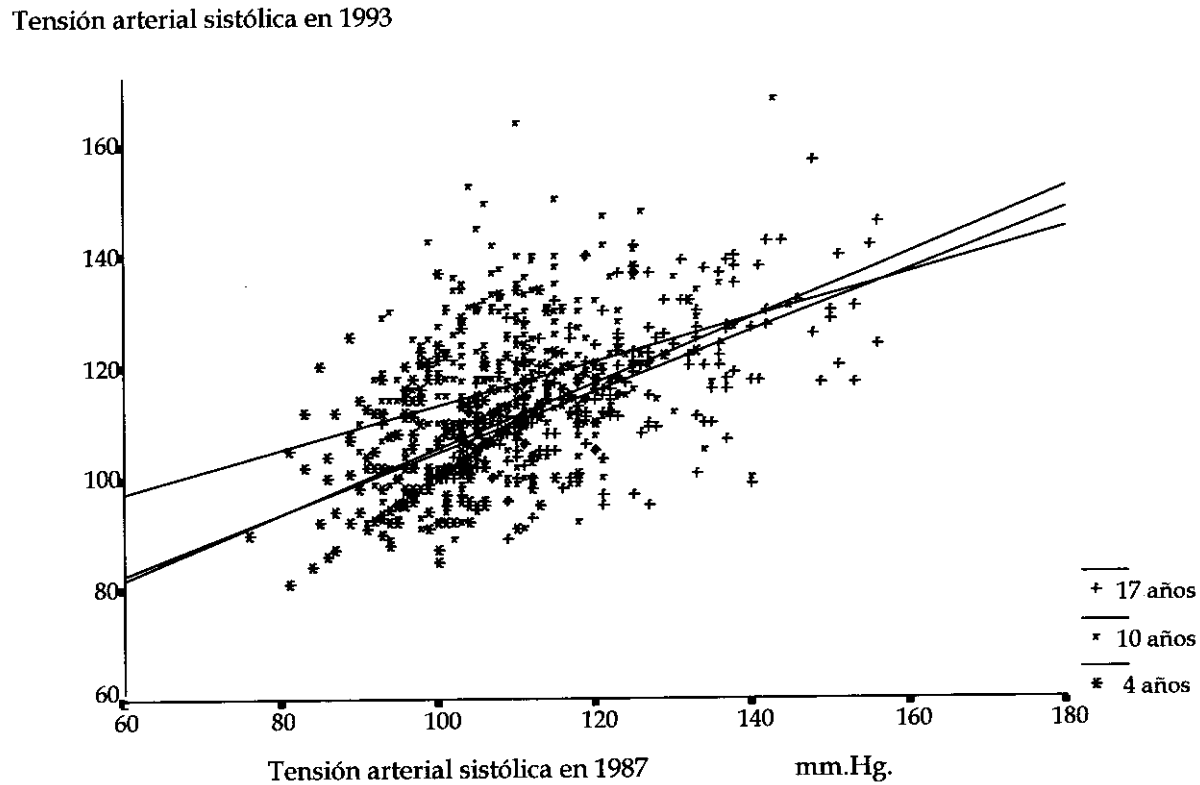


*Gráfico IV.40. Asociación entre niveles de **tensión arterial sistólica** en 1987 y 1993 para cada edad. Pecna 1987-1993*

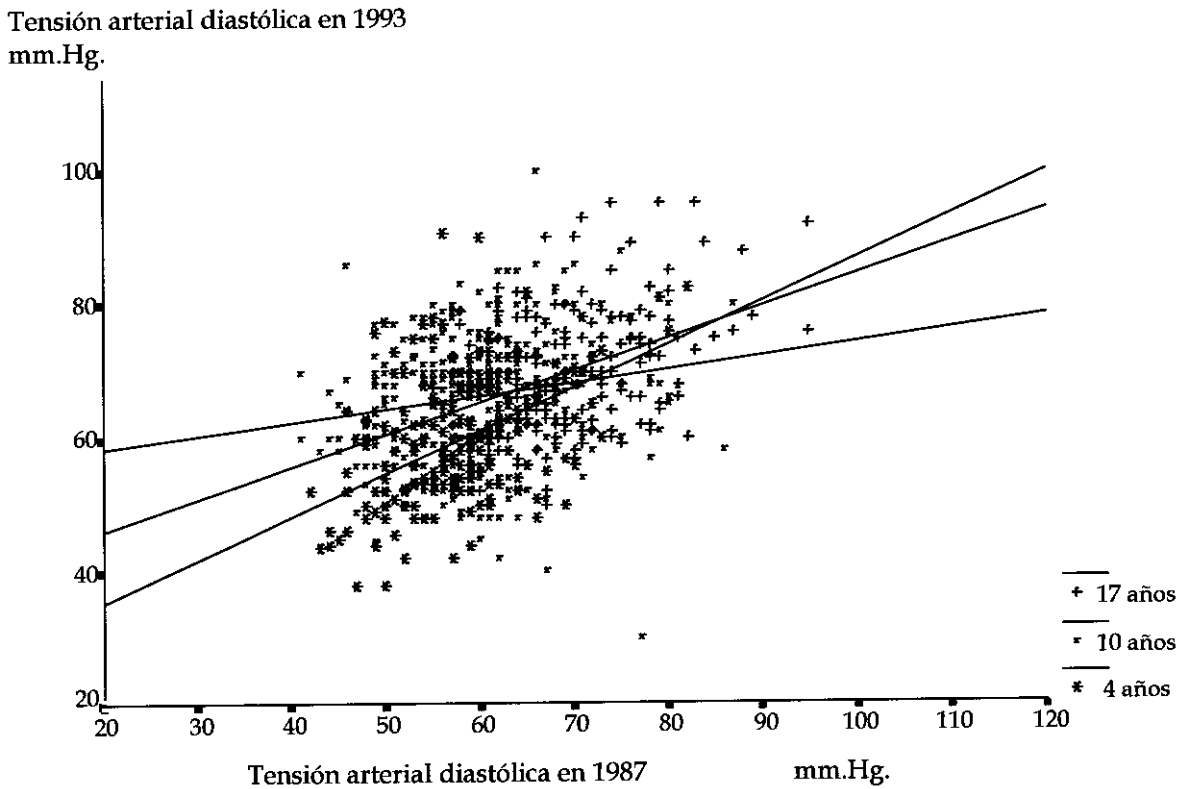


*Gráfico IV.41. Asociación entre niveles de **tensión arteria diastólica** en 1987 y 1993 para cada edad. Pecna 1987-1993*

Análisis de persistencia en quintiles de riesgo

El análisis de *persistencia en quintiles* se muestra en las tablas IV.50, IV.51 y IV.52. El rango de estos resultados en el grupo estratificado por sexo está entre el 33,8% y el 43,2%.

Tabla IV.50**: Persistencia en los quintiles de riesgo para la tensión arterial.* ***Resultados globales. *Pecna 1987-1993.*

	Hombres (N=382)		Mujeres (N=344)		Todos (N=726)	
	n	%	n	%	n	%
TAS	76	38,2	70	42,9	146	40,4
TAD	74	43,2	68	33,8	142	38,7

N: Número de participantes en el estudio.
n: Número de participantes que componen el quintil de riesgo (superior) de la distribución en 1987.
%: Porcentaje de participantes que permanecen en el quintil superior en 1993 y que ya pertenecían a este quintil en 1987.
TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

En general se ve cómo en torno al 40% de los individuos que se encuentran en el *quintil superior* de la distribución lo siguen estando a los seis años.

Tabla IV.51**: Persistencia en los quintiles de riesgo para la tensión arterial.* ***Resultados en varones. *Pecna 1987-1993.*

	Edad al comienzo del estudio (1987)					
	4 años		10 años		17 años	
	N	%	N	%	N	%
TAS	28	46,4	30	30,0	18	38,9
TAD	28	46,4	29	44,8	17	35,3

n: Número de participantes que componen el quintil de riesgo de la distribución en 1987 (superior para el colesterol, LDL, triglicéridos y cocientes, pero inferior para el HDL).
%: Porcentaje de participantes que permanecen en el quintil superior en 1993 y que ya pertenecían a este quintil en 1987.
TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

Al analizar el comportamiento en los distintos grupos de edad, se observan pequeñas diferencias entre ellos. Para la *TAS* el valor más alto de persistencia lo presenta el grupo de mujeres de 17 años al inicio del estudio, mientras que el más débil se obtiene en el grupo de varones de 10 años. Para la *TAD* el mayor valor (46,4%) es para los chicos de 4 años y el menor (26,7%) lo es para las chicas que pasan de los 10 a los 16 años.

Tabla IV.52: Persistencia en los quintiles de riesgo para la tensión arterial. ***Resultados en mujeres.****Pecna 1987-1993.*

	Edad al comienzo del estudio (1987)					
	4 años		10 años		17 años	
	N	%	N	%	N	%
TAS	22	40,9	30	40,0	18	50,0
TAD	22	40,9	30	26,7	16	37,5

n: Número de participantes que componen el quintil de riesgo de la distribución en 1987 (superior para el Colesterol, LDL, triglicéridos y cocientes, pero inferior para el HDL).
%: Porcentaje de participantes que permanecen en el quintil superior en 1993 y que ya pertenecían a este quintil en 1987.
TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

Estos resultados se muestran a continuación a través de los correspondientes histogramas de frecuencias (gráficos IV.42 y IV.43. En el eje de *abcisas* se representan los cinco *quintiles* en el año 1993, mientras que en el eje de *ordenadas* se representa el porcentaje de los individuos que, perteneciendo al *quintil* superior en 1987, se sitúan en cada quintil del año 93. Se obseva como casi el 73% del quintil superior de la distribución de la TAS se sitúa entre el cuarto y quinto quintil a los seis años, mientras que para la TAD el porcentaje es del 60%.

Gráfico IV.42: Tendencia del quintil superior de la distribución de la tensión arterial sistólica en 6 años de seguimiento. Pecna 1987-1993.

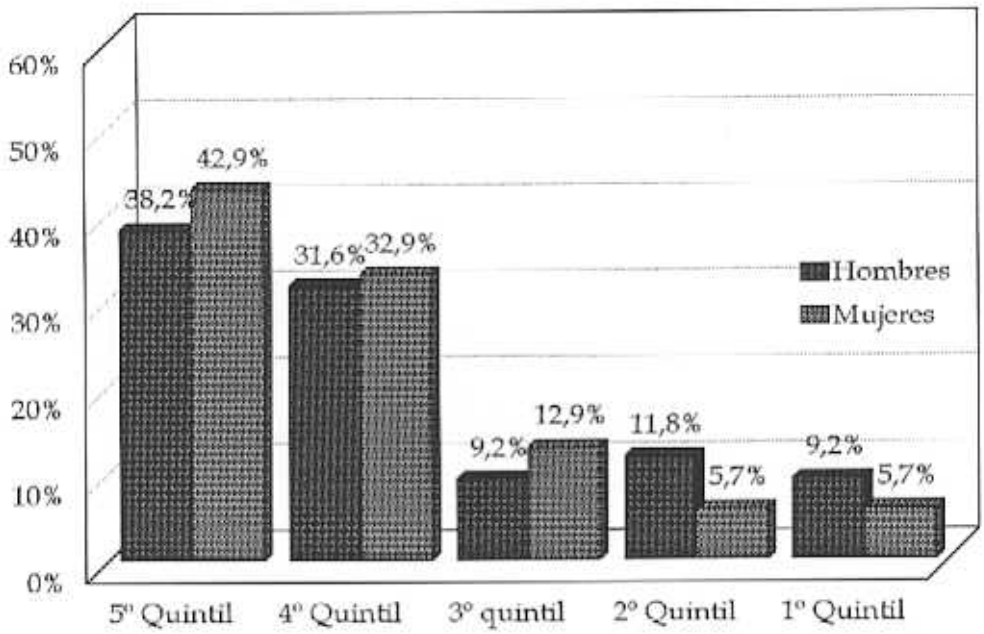
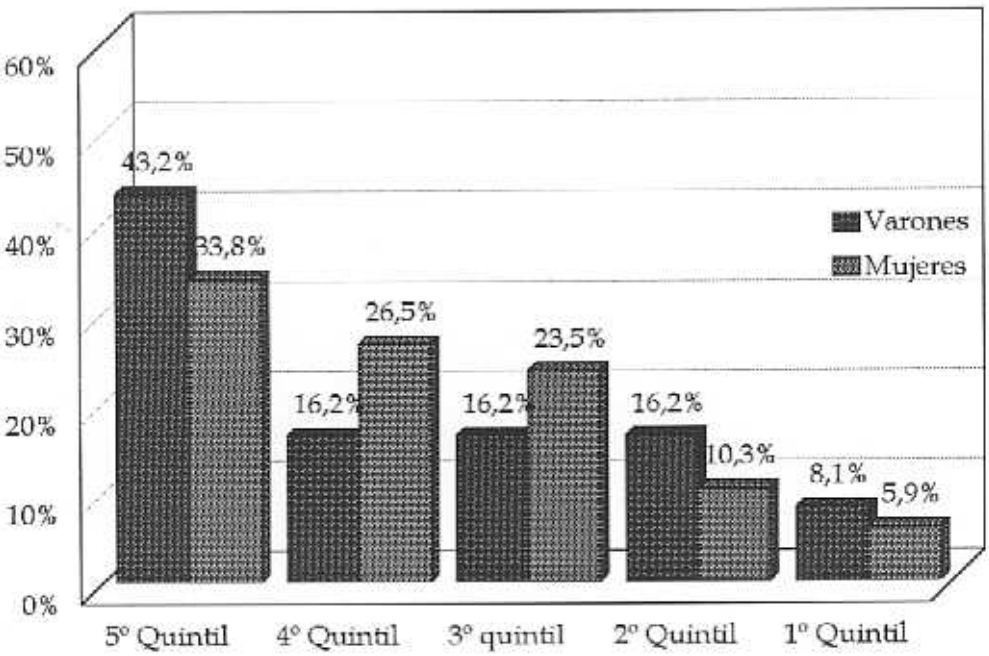


Gráfico IV.43: Tendencia del quintil superior de la distribución de la tensión arterial diastólica en 6 años de seguimiento. Pecna 1987-1993.



Cálculo del tracking mediante el índice de Nishio

La tabla IV.53 expone los valores del *índice de Nishio* para la muestra analizada, cuyo rango se sitúa entre el valor de 2,64 y 2,83. Los valores para la *TAS* son más altos que para la *TAD*.

Tabla IV.53**: Valores del índice de Nishio como valoración del traking de la tensión arterial.* ***Resultados globales y por sexo. *Pecna 1987-1993.*

	Hombres (N=382)	Mujeres (N=344)	Todos (N=726)
	IT	IT	IT
TAS	2,72	2,97	2,83
TAD	2,64	2,68	2,66

N: Número de participantes en el estudio
IT: Indice de tracking de Nishio.
TAS: Tensión arterial sistólica.
TAD: Tensión arterial diastólica.

Frente a los valores del *índice Kappa* que se presentan en la tabla siguiente, los valores del *índice de Nishio* ponderan los cambios entre los diferentes quintiles, tal como se explica en el apartado de *Material y Métodos*, por lo que en el resultado se puede comprobar como el primero es un índice más discriminante que el de *Kappa*.

Cálculo del tracking mediante el índice Kappa de Cohen

En la tabla IV.54 se observa que los valores del *índice de Kappa* son iguales para la *TAD* de hombres y de mujeres, mientras que se diferencian el comportamiento de la *TAS*, donde las mujeres presentan un valor más alto que en los hombres.

Tabla IV.54**: Valores del Indice Kappa de Cohen como valoración del traking de la tensión arterial.* ***Resultados globales y por sexo. *Pecna 1987-1993.*

	Hombres (N=369)	Mujeres (N=322)	Todos (N=726)
	κ	κ	κ
TAS	,11	,16	,14
TAD	,14	,14	,14

N: Número de participantes en el estudio. κ: Indice de tracking Kappa de Cohen.
TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

Análisis de la historia familiar y el tracking

La influencia de la historia familiar en la presencia o ausencia de tracking se valora en la tabla IV.55. Se utiliza el criterio de antecedente de *hipertensión en Padre o Madre* para clasificar a los individuos en dos grupos. A continuación se compara el porcentaje de *permanencia* en el *quintil superior* de la distribución entre ambos grupos. Como se observa, no existen diferencias significativas ni para la *TAS* ni para la *TAD*, aunque sí hay una tendencia a presentar más permanencia entre los del grupo de historia familiar positiva.

Tabla IV.55: *Análisis de la historia familiar en relación a la presencia o ausencia de tracking para la tensión arterial.* ***Criterio Hipertensión en Padre o Madre*** *Pecna 1987-1993.*

	N	*n*	*Presencia del criterio*	*Ausencia del criterio*	*Significación*
TAS	97	39	41,7	39,7	N.S.
TAD	100	38	42,3	36,8	N.S.

N: Número de casos en el quintil de riesgo al inicio del estudio (1987), con recogida de datos de historia familiar.
n: Número de casos en el quintil de riesgo al inicio del estudio (1987) que se mantienen en el mismo a los seis años de seguimiento(1993).
Presencia de criterio: Porcentaje de niños con buen tracking entre los que presentan el antecedente familiar de la AAP. *Ausencia de criterio*: Porcentaje de niños con mal tracking entre los que presentan el antecedente familiar de la AAP.
Significación: Resultado de la aplicación del test de χ^2.
TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

Análisis de predicción.

La predicción de los niveles de tensión arterial a los seis años de seguimiento es analizada a través de un análisis de *regresión múltiple*. Los resultados de este análisis de exponen en la tabla IV.56 (resultados en varones) y la tabla IV.57 (resultados en mujeres). Como *variables independientes* se han considerado el valor al inicio del estudio, la variación en el índice de Quetelet y el consumo de tabaco, de manera similar al análisis realizado con los lípidos que ha sido expuesto anteriormente.

Tabla IV.56: Predicción delos niveles séricos de la tensión arterial a los seis años de seguimiento. Análisis de regresión múltiple según edad y sexo. Resultados en varones.

	Edad en 1987		
	4 años	**10 años**	**17 años**
TAS (1993)	TAS87 ΔIQ r^2=0,22	TAS87 ΔIQ r^2=0,20	TAS87 ΔIQ r^2=0,26
TAD (1993)	TAD87 ΔIQ r^2=0,23	ΔIQ TAD87 r^2=0,09	TAD87 ΔIQ r^2=0,24

Los resultados obtenidos , tanto en varones como en mujeres, muestran la importancia de la variación en el índice de Quetelet como determinante de los cambios observados en los valores de tensión arterial.

Tabla IV.57: Predicción de los niveles séricos de la tensión arterial a los seis años de seguimiento. Análisis de regresión múltiple según edad y sexo. Resultados en mujeres.

	Edad en 1987		
	4 años	**10 años**	**17 años**
TAS (1993)	TAS87 ΔIQ r^2=0,37	TAS87 ΔIQ r^2=0,18	TAS87 r^2=0,25
TAD (1993)	TAD87 ΔIQ r^2=0,41	ΔIQ TAD87 r^2=0,08	TAD87 r^2=0,18

IV.3.3. Variables de obesidad

A continuación se presentan los resultados correspondientes al tracking de la obesidad (Tablas IV.58 a IV.60). En este caso se han incluido los resultados de correlación (Pearson y Spearman) y los resultados de persistencia en quintiles, con las correspondientes representaciones gráficas.

Indice de correlación de Pearson

La Tabla IV.58 muestra los resultados de la variable índice de Quetelet para el global de la muestra, así como para cada grupo de edad y sexo. El rango de los valores de correlación se sitúa por encima del observado para las variables lipídicas y lipoproteícas, variando entre 0,64 y 0,80 y con un valor para el global de la muestra de 0,72. Se observa una tendencia a presentar valores superiores en el grupo de mayor edad que en los de menor edad.

Tabla IV.58: *Análisis del TRACKING de la obesidad.* ***Indices de correlación de Pearson.*** *Pecna 1987-1993.*

	Edad al inicio del estudio (año1987)			
	4 años	**10 años**	**17 años**	**Total**
Total	,66	,70	,74	,72
Hombres	,68	,77	,77	,78
Mujeres	,64	,68	,80	,66

Índice de correlación de Spearman

La tabla IV.59 muestra los resultados de la correlación de Spearman, que no difieren prácticamente de los obtenidos mediante el test de correlación de Pearson.

Tabla IV.59: *Análisis del TRACKING de la obesidad.* ***Indices de correlación de Spearman.*** *Pecna 1987-1993*

	Edad al inicio del estudio (año1987)			
	4 años	**10 años**	**17 años**	**Total**
Total	,67	,72	,71	,74
Hombres	,65	,74	,64	,73
Mujeres	,67	,70	,79	,74

Persistencia en quintiles

El análisis de la persistencia en el quintil superior de la distribución del índice de Quetelet se muestra en la Tabla IV.60. Un 61,4% de los individuos que pertenecen al quintil superior de la muestra al inicio del estudio, siguen perteneciendo a este quintil a los 6 años de seguimiento.

El mayor porcentaje de persistencia se observa en el grupo de hombres de 17 años (76,5%) y el más bajo en el grupo de hombres de 4 años (50,0%). En general, a mayor edad, mayor porcentaje de persistencia.

***Tabla IV.60**: Análisis de la persistencia del quintil superior del índice de Quetelet. **Resultados por grupo de edad y sexo**. Pecna 1987-1993*

	Edad al inicio del estudio (año1987)			
	4 años	**10 años**	**17 años**	**Total**
Total	53,2	63,3	69,7	61,4
Hombres	50,0	61,3	76,5	60,8
Mujeres	57,1	65,5	62,5	62,1

El gráfico IV.44 muestra el diagrama de dispersión que representa la variable índice de Quetelet en 1987 y 1993. Como se observa, las pendientes de la rectas correspondientes a cada edad se aproximan bastante a la diagonal, lo que es indicativo de una buena relación entre ambas variables. Observando la nube de puntos correspondiente a los 4 años, se comprueba que a los individuos con valores altos de IQ en 1987 se corresponden con valores muy altos del IQ en 1993, lo cual se traduce en una recta de gran pendiente. Otro hecho que se observa es la poca dispersión que existe en el gráfico, reflejo de unos altos índices de correlación.

La persistencia en quintiles se muestra en el gráfico IV.45. De los individuos que pertenecían al quintil superior de la distribución del IQ en 1987, un 83% se sitúa entre el cuarto y quinto quintil en 1993, con lo que tan sólo un 17% cambia a quintiles inferiores.

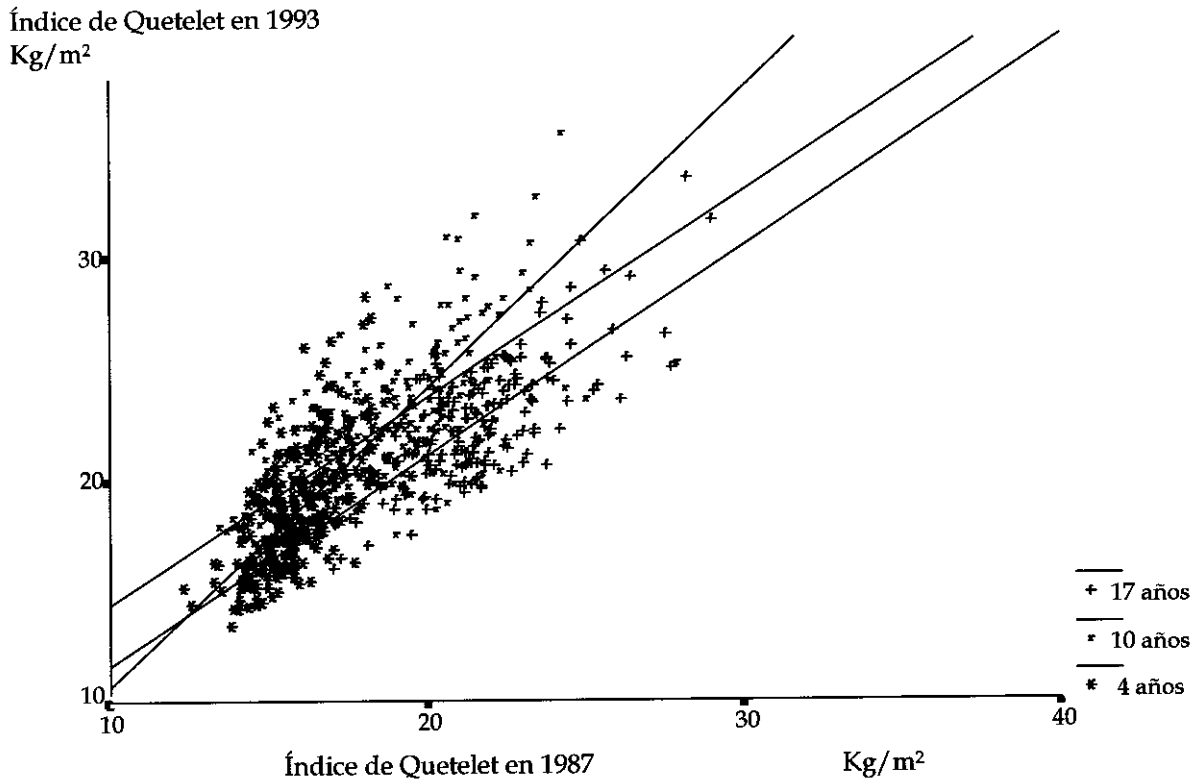
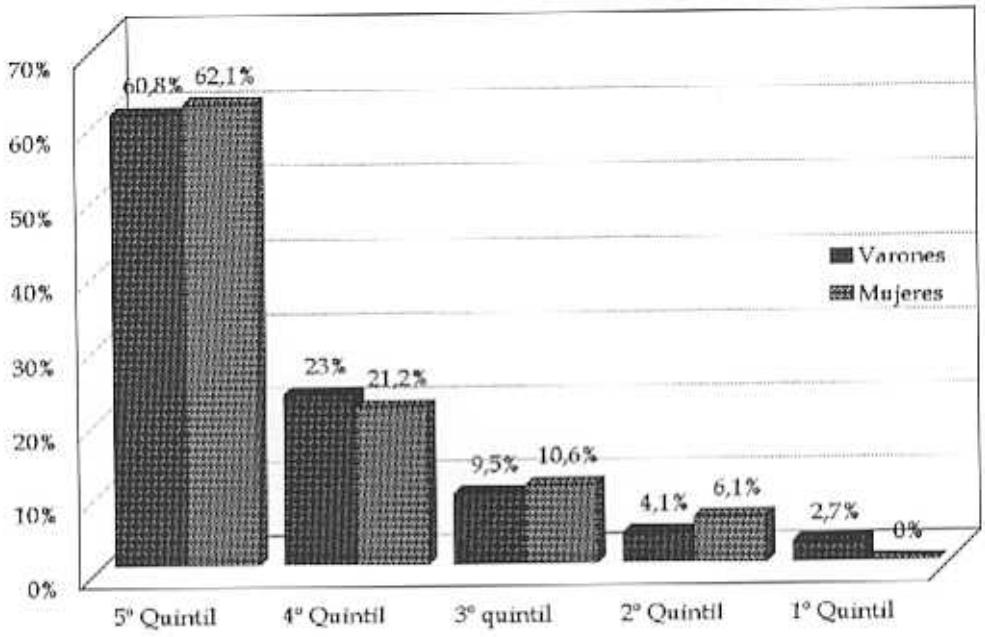


Gráfico IV.44. Asociación entre niveles del ***índice de Quetelet*** *en 1987 y 1993 para cada edad. Pecna 1987-1993*

Gráfico IV.45: Tendencia del quintil superior de la distribución del índice de Quetelet en 6 años de seguimiento. Pecna 1987-1993.



En la discusión vamos a tratar de dar respuesta a la pregunta de investigación. Vamos a analizar los resultados obtenidos y su comparación con los de otros estudios similares. Trataremos de justificar, asimismo, algunas de las diferencias encontradas conforme a los resultados esperados.

5

Quinto Capítulo

Discusión

V.1.- Primera parte: discusión sobre aspectos metodológicos

V.1.1. Muestra: 4, 10 y 17 años

Para la valoración del *tracking* se han utilizado tres edades: 4, 10 y 17 años, por ser éstos tres momentos claves de la evolución de los valores lipídicos desde la infancia a la edad adulta[10] .

Otros estudios de tracking, como *Bogalusa*[257], realizan el seguimiento a toda la cohorte, incluyendo todas las edades. Para definir la evolución de la media de las variables sería más conveniente poder disponer de sujetos de todas las edades. Sin embargo, para evaluar el *tracking* es más útil seleccionar edades concretas, con el fin de poder establecer diferencias entre los diferentes grupos de edad.

V.1.2. Fase analítica de laboratorio

La **fase analítica de la determinación** de niveles lipídicos se realizó tanto en 1987 como en 1993 por *métodos enzimáticos*[322], procedentes de distintos laboratorios. Distintos métodos de determinación del nivel de colesterol pueden dar diferentes resultados. Este punto fue puesto de relieve en un estudio conducido por el *Colegio de Patólogos Americanos* (CAP)[37] en el que se envió una muestra idéntica de sangre a más de cinco mil laboratorios. Según el analizador utilizado, se informó de resultados que variaban en un rango desde 197 a 379 mg/dl. El laboratorio del *CDC (Centers for Disease Control Lipid Standardization Laboratory)* indicó que el valor correcto del colesterol era 263 mg/dl. Para controlar las posibles variaciones analíticas, en nuestro estudio se ha escogido en ambos cortes un proceso enzimático que aporte la

mayor exactitud y precisión, utilizando una tecnología con bajos coeficientes de variación y sometida a un control externo.

También en la fase de análisis se utiliza la *correlación de Spearman* que, al distribuir los valores de la variable en rangos, tiende a disminuir el posible sesgo debido a la utilización de diferente método enzimático.

V.1.3. Metodología estadística utilizada

Las técnicas estadísticas utilizadas en el análisis han sido escogidas de acuerdo a lo utilizado en la bibliografía consultada (los estudios de Bogalusa, Muscatine, o el estudio finlandés entre otros).

La **división en quintiles** de la distribución de cada variable introduce la posibilidad de que pequeñas variaciones en el valor de cada individuo suponga un cambio en el quintil. Este efecto tiende a infravalorar los resultados de este método estadístico. Para intentar mejorar este efecto, se han utilizado dos *índices de tracking* descritos en la literatura y utilizados por diversos autores, como son el *índice Kappa* y el *índice de Nishio*. Este último es ventajoso sobre el primero, puesto que pondera las variaciones que se producen entre los distintos quintiles.

El **análisis de regresión** utilizado como medida de predicción de las variables en el futuro, incumple uno de los requisitos básicos de la regresión, que es la independencia entre las variables. Sin embargo, este tipo de análisis se considera válido[239] y es utilizado en la mayoría de los estudios longitudinales porque permite cuantificar la predicción de valores futuros.

Existen otros métodos para la valoración del tracking de los factores de riesgo cardiovascular. **Lauer y cols**[261] utilizaron una definición diferente. En primer lugar, calcularon el valor percentilado de la variable en cuestión para cada individuo en cada una de las determinaciones que se realizó la medición. El valor medio de estos valores percentilados para cada individuo es denominado nivel. Después calcularon una recta de regresión para cada individuo describiendo el cambio de percentiles a lo largo del tiempo, denominando tendencia a la pendiente de dicha recta. En tercer lugar, midieron la variabilidad individual, que es la bondad de ajuste de la recta, medida como desviación estándar residual.

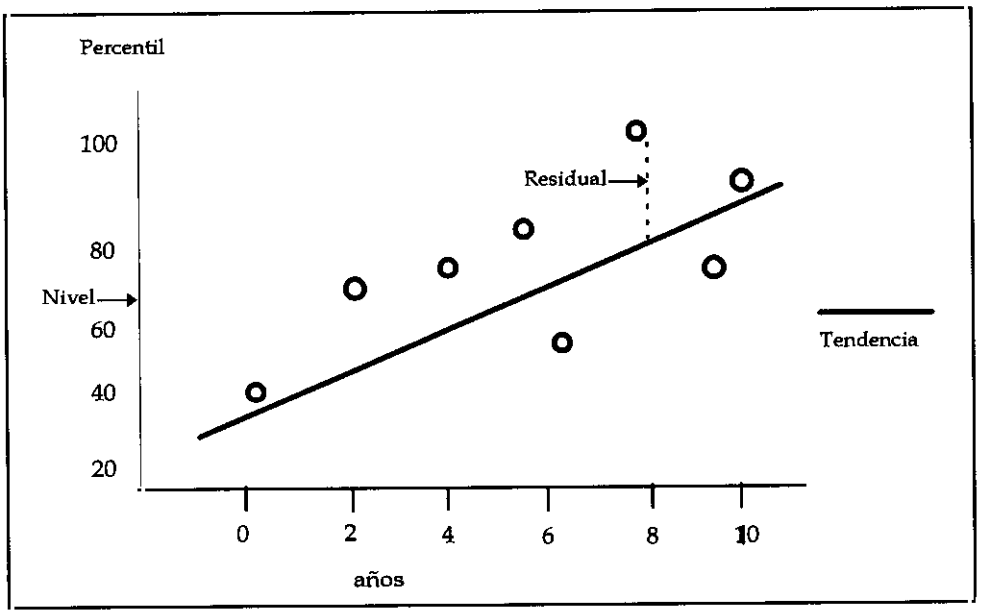


Figura V.1. *Representación gráfica del **nivel** (media de percentiles), **tendencia** (pendiente de la recta de mínimos cuadrados) y **variabilidad** (desviación estándar de los residuales) de acuerdo con **Lauer y cols**[261].*

Estos autores definen el tracking como: la suma del porcentaje de sujetos pertenecientes a dos grupos; en primer lugar, los que mantienen un nivel *elevado* con baja *variabilidad;* y en segundo lugar, los sujetos con *nivel* bajo, baja *variabilidad* pero alta *tendencia.* La suma de estos dos porcentajes es definida como índice de tracking.

Este índice se muestra interesante para valorar la tendencia en el tiempo de las variables cuando el número de determinaciones que se realizan es mayor que dos, por lo que este tipo de análisis no ha podido ser utilizado en nuestro caso, pero puede ser interesante para posteriores estudios. Un modelo similar ha sido utilizado por **Porkka y Viitari**[359], autores del estudio finlandés.

V.1.4. Efecto de regresión a la media y variabilidad intra-individual

Diversos autores han argumentado que los estudios de *tracking* infraestiman la verdadera asociación entre factor de riesgo en la edad infantil y enfermedad coronaria en la edad adulta, debido a que los análisis utilizados no se corrigen por la variabilidad intraindividual[335] o el efecto de regresión a la media[330,335].

El **efecto de regresión a la media** está definido[329] como la aproximación de los valores extremos hacia el centro de la distribución que se observa cuando un parámetro es medido en repetidas ocasiones. Se le considera

responsable de sistemáticas infraestimaciones entre las concentraciones séricas de colesterol y la cardiopatía isquémica[331].

Para valorar el efecto de regresión a la media (no para corregir los modelos de predicción utilizados en el capítulo de resultados) resulta práctica la creación del término "X_i - *media*" donde X_i expresa el valor de la variable en 1987 y la "media" es el valor medio para cada edad y sexo de esa variable en el mismo año. Este término se incluye en un análisis de regresión junto con el incremento en el índice de Quetelet, mostrando el análisis que un % importante de la variabilidad de la variable en 1993 es debida a este efecto. Estos resultados se muestran en la tabla V.1.

Tabla V.I. *Influencia de la regresión a la media y el cambio en el índice de masa corporal (IQ) en los cambios en los niveles séricos de colesterol desde 1987 a 1993. Pecna 1987-1993.*

Edad en 1987	Hombres	Mujeres	Todos
4	0,39	0,25	0,33
10	0,41	0,48	0,41
17	0,73	0,26	0,50
Todos	0,39	0,35	0,37

Los datos muestran los valores R^2 obtenidos en el análisis de regresión múltiple.

Estos resultados indican que la regresión a la media es un importante determinante del cambio en los niveles lipídicos en el paso de la edad infantil a la edad adulta.

Similares resultados se han obtenido en el estudio finlandés **Porkka y cols.**[266], donde concluyen que la regresión a la media justifica el 49% de la variabilidad. En adultos, **Criqui y cols.**[336] muestra resultados similares en un estudio prospectivo de 6 años de duración; también los datos del estudio *Framingham*[337] confirman esta hipótesis.

El importante grado de regresión a la media observado indica la importancia de realizar mediciones lipídicas séricas de forma repetida, particularmente en sujetos con valores extremos. De esta manera se puede evitar clasificar de forma incorrecta a personas, que las consideraríamos como *de riesgo* cuando en realidad posiblemente no lo son[332].

Se han propuesto varios **métodos de corrección**[330] para ponderar el efecto de la regresión a la media en los análisis estadísticos de regresión. Sin embargo, en nuestro análisis no se utilizan estos métodos debido a que el objetivo de nuestro estudio es determinar la asociación de las variables tal como se encuentran en la situación clínica diaria.

En relación con el efecto de la regresión a la media y la medición de la tensión arterial, **Gillman y cols**[333] han encontrado que el valor predictivo de la medición de la tensión arterial en la infancia sobre los valores medidos, posteriormente no se afectaba al controlar el análisis por el efecto de la regresión a la media.

El otro efecto, que no se contempla en los modelos de *tracking*, es el **error aleatorio de medición**, con lo que la variabilidad intra-persona puede dar lugar a infraestimar el coeficiente de tracking.

Gillman y cols[333] utilizaron valores promedio de tensión arterial medidos con muy poco intervalo de tiempo como valor inicial en el cálculo de correlaciones. Compararon estos coeficientes de tracking "corregidos" con los obtenidos a partir de solamente dos mediciones y observaron que las conclusiones corregidas eran substancialmente más elevadas. **Rosner y Willett**[334] estimaron un coeficiente de correlación corregido que puede considerarse como si se hubiera realizado un número infinito de mediciones en cada sujeto.

En nuestro caso, utilizamos la media de los valores obtenidos por dos observadores distintos para la medición de la tensión arterial, con lo cual solventamos parcialmente el problema de la variabilidad intra-persona.

V.2. Segunda parte: discusión sobre participación

El **grado de participación** que se alcanzó en el estudio (63,3%) puede considerarse como bueno, siendo similar al obtenido en los principales estudios. Así, por ejemplo, en el estudio de *Bogalusa*, un 52,7% de los individuos que participaron en el 1er corte continuaron el estudio 4 y 6 años más tarde. Cuando analizan los 12 años de seguimiento la tasa de respuesta es del 37,4%. En el estudio de *Muscatine* un total de 820 chicos fueron estudiados durante un período de 6 años. El tercero de los grandes estudios de tracking, el *Young Finns Study* (Finlandia), consiguió una participación de 2.236 individuos, a los 3 y 6 años del inicio del estudio, lo que supone un 51,8% de los que lo iniciaron; también han realizado un seguimiento de 12 años con una participación de 883 individuos.

En cuanto a la diferencia en la **participación por edad y sexo**, se observa cómo los jóvenes de 17 años en 1987 participan en menor porcentaje. La menor participación de este grupo es debido a varias razones. En primer lugar, los más jóvenes eran reclutados a partir de los colegios, por lo que eran fáciles de localizar y la participación en grupo disminuye el rechazo al mismo. En segundo lugar, la población que pasa de los 17 a los 23 años ha modificado en numerosos casos el lugar de residencia, lo cual dificulta enormemente la localización y la participación.

Para comprobar la posible existencia de **sesgos en participación**, se realiza la comparación de los valores medios de las variables por edad y sexo en 1987, observando que el grupo de participantes es similar al grupo seleccionado, puesto que no existen diferencias significativas en ninguna de las variables.

Cuando se analizan las causas de la no participación, se comprueba que la dificultad para contactar con el individuo, motivada por cambio de colegio o cambio de lugar de residencia, supone el mayor *handicap* para el seguimiento de la cohorte.

V.3. Tercera parte: discusión sobre historia personal y familiar

V.3.1. El tabaco como factor de riesgo cardiovascular

En numerosos estudios se ha puesto de manifiesto la importancia del tabaco como factor de riesgo cardiovascular. En la investigación de *Framingham*[123] el riesgo de mortalidad coronaria súbita fue 10 veces mayor en los varones fumadores, y cuatro veces y media más alta en las mujeres que fumaban que en las no fumadoras.

De acuerdo con la mayor parte de los autores, el **incremento de riesgo se asocia con el aumento en el número de cigarrillos** consumidos[124,125] y se demuestra que fumar 20 cigarrillos diarios duplica el riesgo de padecer cardiopatía isquémica. Del mismo modo, otros estudios han mostrado una clara relación entre el riesgo y la profundidad de las inhalaciones[126], la edad de comienzo a fumar[127] y la duración total del hábito tabáquico[128].

Los mecanismos a través de los cuales se incrementa el riesgo son diversos[122]: a) dependientes de la *nicotina* (a través del daño endotelial, alteraciones de la coagulación, actuación sobre los mecanismos de control cardiovascular, nerviosos y humorales, y alteraciones de los lípidos plamáticos), y b) dependientes del *monóxido de carbono* (CO) (hipoxemia hística condicionada por la formación de carboxihemoglobina, elevación de las lipoproteínas de baja densidad, y alteraciones de la función plaquetaria).

El efecto del consumo de cigarrillos sobre el metabolismo de los lípidos ha sido objeto de diversos estudios[338,339] en los que se aportan datos complementarios y casi siempre concordantes. En síntesis, puede afirmarse que los fumadores de cigarrillos presentan niveles plasmáticos más altos de colesterol total, triglicéridos y colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y más bajos de HDL.

Los efectos del tabaco sobre el perfil lipídico se pueden observar desde la edad juvenil, con una tendencia a presentar peor perfil lipídico entre los varones fumadores[340] como se ha observado en la población navarra.

En nuestro estudio un 30% de los jóvenes de 17 y 23 años de edad reconocen que fuman habitualmente, siendo este porcentaje inferior a la prevalencia del consumo de tabaco obtenida en la *encuesta de Salud de Navarra* en 1991[98] que es del 44%. Como fumadores ocasionales se clasifican un 9,5% de nuestros jóvenes, mientras que para la población navarra se establece[98] en un 15%. Por lo tanto, podemos concluir que la prevalencia declarada de tabaquismo en la muestra estudiada es menor que en la población navarra de esta edad, lo cual puede ser debido a dos razones: realmente nuestra muestra fuma menos que la población de su edad o el método de recogida de la información ha infraestimado la magnitud del parámetro.

V.3.2. Historia familiar y personal

Historia personal

El estudio de la historia personal de cada uno de los sujetos participantes en el estudio nos permite establecer ciertos criterios de selección a la hora de realizar determinados análisis. Así, por ejemplo, para valorar el *tracking* de las variables lipídicas se han excluido 14 individuos que reconocían seguir una dieta especial hipolipemiante.

Además, nos permite conocer ciertos hábitos que se presentan en nuestra población. El hecho de que casi un 30% de la muestra reconozca haber cambiado la alimentación en los últimos 6 años, conduce a pensar que el paso de la edad infantil a la edad adulta es un *tiempo de cambio* en los hábitos dietéticos, lo que supone que éste es un momento donde la intervención sobre los hábitos dietéticos puede mostrarse más efectiva.

En este sentido cabe recordar que el aporte energético sigue un perfil creciente en los varones hasta edades adultas, mientras que en las mujeres, a partir de la adolescencia este aporte decae[129]. Como se recoge en el estudio sobre los hábitos alimentarios de la población navarra, a partir de los 14 años varía la tipología alimentaria en cada sexo; en varones, la carne, los huevos y las bebidas alcohólicas tienen un mayor papel; mientras que en las mujeres predominan pescados, lácteos, vegetales, fruta fresca, aceites y productos azucarados.

En nuestro estudio tratamos de recoger qué sujetos habían modificado su patrón alimentario, con el objeto de analizar su perfíl lipídico. En los resultados obtenidos no encontramos diferencias significativas entre los valores de colesterol (tanto en 1987 como en 1993) y de índice de Quetelet cuando comparamos los grupos que han cambiado de dieta con los que no lo

han hecho. Es probable que el no hallar diferencias sea debido a que el diseño del estudio no está dirigido específicamente hacia este aspecto.

La toma de medicamentos también puede modificar el perfil de riesgo cardiovascular, aunque en nuestro estudio no se han detectado diferencias en el perfil lipídico de la población que toma medicamentos de forma crónica.

Otro aspecto de la historia personal que puede modificar los niveles lipídicos es la información recibida por los indivduos durante el período de seguimiento. Un 69% de la muestra confesó estar mejor informado sobre el colesterol seis años más tarde del inicio del estudio. Se da la circunstancia que esta población que considera haber mejorado su información, presenta en 1993 similar perfil lipídico que los que no creen estar mejor informados; mientras que en 1987 este perfil era peor (mayor colesterol total y mayor LDL) en el grupo que mejora su información. Estos resultados hacen sospechar que la mejoría de la información se acompaña de una mejoría en los valores lipídicos.

Nivel socio-económico

Los seres humanos no mueren o enferman prematuramente de igual manera. Los distintos grupos sociales están expuestos a factores de riesgo sobre las enfermedades cardiovasculares muy diferentes según sea su clase social, entre otros aspectos. Los indicadores de clase social más utilizados son[341] el tipo de ocupación, el nivel de ingresos y riqueza, y el nivel de estudios.

El *tipo de ocupación* es, junto con el nivel de estudios, el indicador de clase social más utilizado y con frecuencia ha sido considerado como el más importante en *Gran Bretaña*[137], el país con la tradición más larga en el estudio de desigualdades en salud.

El *nivel de educación* es un indicador de clase social, ampliamente utilizado sobre todo en *Estados Unidos*, que tiene como ventaja su estabilidad a lo largo de la vida y la facilidad de su obtención [138].

Un estudio sobre los datos de la *Encuesta Nacional de Salud* de 1987 realizada en España, demostró cómo la talla media declarada de los entrevistados varía según su nivel de estudios. Así, por ejemplo, la talla de los universitarios es de 173 cm mientras que en las personas con estudios por debajo de los estudios primarios la talla es sólo de 169 cm[342]. También, según los datos de esta encuesta, el *índice de Quetelet* varía en función del nivel de educación. Por ejemplo, los hombres con un nivel de estudios

inferior a los estudios primarios tuvieron un 75% más riesgo de presentar obesidad en comparación con el grupo de universitarios; mientras que en las mujeres ese riesgo fue de casi 2,8 veces[139].

Navarra, dentro del ámbito estatal[343], se puede considerar como una región situada en la parte alta de la clasificación de las comunidades autonómicas en cuanto a clase social se refiere. Comparando la distribución porcentual de la población según estudios realizados de Navarra y la media estatal[88] con los obtenidos en nuestra población, se observa que los resultados con un 7,9% de universitarios (Navarra, año 91 un 8,3% y la media estatal un 7,4%) y un 4,4% sin estudios o analfabetos (Navarra, año 1991, un 16% y la media estatal un 26,2%), muestran una diferente distribución en cuanto a los niveles más bajos de instrucción. Esto es debido a que, al estar nuestra población de origen basada en chicos y chicas escolarizados, los sectores de población con menor nivel de instrucción están menos representados.

Similar situación nos encontramos al analizar la **tasa de paro** en nuestra población, que con un 2,3% se sitúa muy por debajo de la media (para el año 93, Navarra 13,9% frente a 22,8% de media estatal; fuente: *Servicio de Economía del Departamento de Economía y Hacienda. Gobierno de Navarra*).

Otros estudios[140,141] han encontrado niveles de colesterol más bajos en individuos cuyas madres tienen un alto nivel de educación, frente a los de más bajo nivel. En nuestro caso se encontraron niveles más altos de HDL entre los hijos de padres o madres con más alto nivel de estudios, como se demuestra en el capítulo de resultados.

Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular en padres son poco frecuentes en nuestra población. Más común es encontrarnos prevalencias altas de factores de riesgo, como lo es el hecho de que un 31% de los individuos analizados tienen el padre o la madre dislipémicos, o un 22% hipertensos.

Cuando analizamos familiares de 2º grado (abuelos) se comprueba que aumenta la frecuencia de enfermedad (relacionado, muy probablemente con la diferencia de edad sobre los padres). Sin embargo, no existe diferencia en el perfil lipídico de las poblaciones pediátricas con presencia o ausencia de dichos factores (enfermedad cardiovascular precoz o hiperlipidemia).

Tampoco el criterio de la *Academia Americana de Pediatría,* que introduce criterios de antecedentes en padres y en abuelos, selecciona una población

con perfil lipídico de mayor riesgo. Estos resultados concuerdan con los encontrados en estudios similares[140].

V.4. Cuarta parte: discusión sobre lípidos

V.4.1. Desde la infancia a la edad adulta

En el momento del nacimiento los niveles séricos de colesterol total, LDL y HDL son inferiores a los del adulto, como se ha mostrado en diversos estudios[344-346]. Estos niveles ascienden durante el primer año de vida, ascenso que se produce más rápidamente entre los que se alimentan por lactancia materna que los que toman lactancia artificial[347], aunque al final del 2º año de vida sus niveles son similares[348,349].

Desde los 4 años a los 10 años existen mínimas variaciones del colesterol total, HDL y LDL[191,247,350]. Además, en estas edades son similares en ambos sexos los valores medios de colesterol total y LDL[191,247,351] siendo algo mayor en alguna edad el HDL en varones[192,351]; de forma similar, los cocientes de riesgo Col/HDL y LDL/HDL son algo mayores en las mujeres de esta edad[192,352].

Desde los 10 a los 17 años la evolución del perfil lipídico sufre importantes modificaciones. El colesterol disminuye en ambos sexos, de forma más brusca en hombres que en mujeres, de tal forma que a los 16-17 años las mujeres presentan niveles significativamente superiores a los hombres, hecho comprobado por nuestros resultados[191] y los de diversos autores[351,353]. Sin embargo, desde los 17 a los 23 años los hombres sufren un ascenso brusco hasta alcanzar los niveles propios de la edad adulta, mientras que en las mujeres permanecen estabilizados desde los 16-17 años, tal como se comprueba en los gráficos IV.13 y IV.14. Por lo tanto, al inicio de la edad adulta, el perfil lipídico que otorga mayor riesgo a los varones está ya definido.

El LDL presenta un fenómeno similar[191,351,353] con una tendencia descendente desde los 4 a los 17 años en ambos sexos, y con un brusco cambio en la tendencia de los hombres, que a partir del final de la pubertad

muestran un claro aumento, semejando al perfil lipídico característico del adulto (gráficos IV.15 y IV.16). A los 23 años observamos una importante diferencia entre el LDL de los varones ($\bar{x}$:110,1) y el de las mujeres($\bar{x}$:96,0).

El HDL asciende ligeramente en ambos sexos desde los 4 a los 10 años, edad a partir de la cual comienza a disminuir. Este descenso es más pronunciado en los varones, que obtienen valores inferiores a los de la primera infancia (gráfico IV.17) y que se mantienen o tienden a seguir ligeramente descendiendo hasta la edad adulta. Sin embargo, en las mujeres el descenso es mucho más suave, y se compensa con una tendencia discretamente ascendente desde los 17 a los 23 años, como se comprueba en el gráfico IV.18. Esta tendencia observada por nosotros ha sido puesta de manifiesto por numerosos autores[192,350-353].

Al analizar la causa de este descenso en los niveles de HDL en los adolescentes varones, diversos autores lo asocian con los *cambios hormonales* producidos en la pubertad y el aumento de peso y talla que se da en la misma[354]. Se ha comprobado que la administración de estrógenos a individuos de ambos sexos da lugar a un aumento del HDL, y la de testosterona a una disminución del mismo[355]. También en trabajos con administración exógena de testosterona, o con casos de pubertad precoz, se comprueba que al aumentar los niveles plasmáticos de testosterona se diminuyen los de HDL[356]. Otros autores asocian el descenso del HDL con el aumento de peso y talla que se produce en la pubertad [354].

Los triglicéridos aumentan de forma lineal con la edad en los varones, mientras que en las mujeres se producen pequeñas oscilaciones. Algunos autores[352] han comprobado que los niveles en varones aumentan con el desarrollo puberal, mientras que las mujeres en el estadío V de Tanner presentan niveles inferiores a las que están en el estadío III. Al alcanzar la edad adulta hay varios factores que producen gran variabilidad en el nivel de triglicéridos de las mujeres, tales como el ciclo menstrual, el embarazo o la toma de anticonceptivos orales, por lo que sus niveles fluctúan mucho más que en los varones [37].

Los cocientes de riesgo lipídico Col/HDL y LDL/HDL definen el riesgo cardiovascular, en algunas ocasiones, mejor que otros parámetros lipídicos, como manifiestan algunos autores del estudio Framingham[357] y como lo han definido Elcarte y cols.[194] para la población infanto-juvenil de Navarra.

Ambos cocientes disminuyen hasta los 10 años, y a partir de esa edad aumentan en los varones y permanecen casi estables en las mujeres, con una pequeña tendencia descendente, por lo que en los últimos años de la adolescencia son superiores en los hombres. Estos resultados son similares a

los publicados por nuestro grupo[192] y otros autores[352,353,358]. Desde el final de la adolescencia hasta la edad adulta esta tendencia aumenta, reflejo de las diferencias que existen entre los perfiles lipídicos de ambos sexos en la edad adulta.

V.4.2. Prevalencia de riesgo lipídico

Al analizar la prevalencia de hipercolesterolemia para cada edad y sexo, se comprueba que la población infanto-juvenil de Navarra sigue presentando unos niveles altos de prevalencia de colesterol mayor de 200 mg/dl (21%), LDL mayor de 130 mg/dl (12,5%) o de un cociente LDL/HDL mayor que 2,2 (18%). Estos resultados son similares (cuando se tiene en cuenta las diferencias de edad y sexo) a los encontrados en 1987[10] en relación al colesterol y al HDL, mostrando algunas diferencias en el LDL.

En relación con la prevalencia de los factores de riesgo a los 23 años, nuestra población presenta el perfil característico de la población navarra[142], que se traduce en una mayor prevalencia de riesgo lipídico en varones basada en los valores de colesterol total y LDL. Esta diferencia se intensifica al utilizar como criterio diagnóstico de hiperlipidemia el cociente LDL/HDL.

V.4.3. Modificaciones en los niveles medios de lípidos entre 1987 y 1993

Uno de los factores que puede influir sobre los resultados de prevalencia de riesgo lipídico, o sobre los de la medida de tracking existente entre variables lipídicas, es la evolución temporal de los niveles lipídicos.

Dentro del estudio Pecna, se realizó un estudio con el objetivo de conocer la evolución de los niveles medios de lípidos séricos en niños y jóvenes de ambos sexos en Navarra entre 1987 y 1993[328]. Como resultado se observó, en ambos sexos y prácticamente en todas las edades, un descenso en los niveles medios de colesterol total. También de forma paralela se disminuyeron los niveles de LDL. Exceptuando algún grupo de edad aislado, no se encontraron cambios significativos en el nivel medio de triglicéridos ni de HDL.

Estas diferencias se achacaron en parte a las mejoras que se han producido en los últimos años en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del metabolismo lipídico en niños y adolescentes. La ausencia en Navarra de un

programa de promoción de la salud infantil de base poblacional hace suponer que ésta no fue la causa principal de la disminución de la frecuencia de dislipemias.

V.4.4. Discusión sobre el tracking lipídico

Índices de correlación de Spearman y Pearson

La ventaja de utilizar una aproximación no paramétrica para calcular los coeficientes de tracking es que no hay que asumir ningún requisito sobre la distribución de la variable medida. Se acepta que cuando las medidas de una variable siguen una distribución bivariante normal, el valor de la correlación de *Spearman* es similar al valor de correlación de *Pearson*[239].

En la literatura sobre el *tracking* en la población infanto-juvenil se ha utilizado tanto la correlación de *Pearson (Bogalusa y Muscatine)* como la de *Spearman (Young Finns)*. Por este motivo nuestro estudio incluye los resultados de ambos test estadísticos, con el fin de poder establecer diferencias con los resultados de estos estudios. Sin embargo, si analizamos el grado de "normalidad" de la distribución de las variables lipídicas en nuestra muestra, observamos (tabla V.4) que en un gran porcentaje de variables no se cumplen los requisitos de normalidad, por lo que consideramos que es más apropiado la utilización de los resultados de correlación de *Spearman*.

Tabla V.4: Análisis del supuesto de Normalidad de la distribución de las variables bioquímicas para cada grupo de edad y sexo. Pecna 1987-1993

	Edad en 1987						**Edad en 1993**					
	4 años		**10 años**		**17 años**		10 años		16 años		23 años	
	H	**M**	**H**	**M**	**H**	**M**	**H**	**M**	**H**	**M**	**H**	**M**
Colesterol	N	S	S	N	S	S	N	S	S	N	N	S
HDL	S	S	N	N	N	S	S	S	N	N	S	N
LDL	N	S	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S
Triglicéridos	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Si = Normal. No = No Normal.

Los resultados de los análisis de *tracking* obtenidos, muestran cómo los niveles de lípidos séricos y lipoproteínas son buenos predictores de los niveles de estas variables a lo largo del tiempo.

En la tabla V.2 se muestran los resultados globales obtenidos por los análisis de correlación realizados en los estudios de tracking lipídico más próximos al nuestro, bien sea por aspectos metodológicos[252,258,264] o por proximidad geográfica[240]. Podemos observar que en todos los estudios, los resultados del colesterol, el HDL y el LDL se sitúan en unos niveles similares, siendo todos los índices indicativos de asociación estadística.

Tabla V.2: Rango de los índices de correlación en los principales estudios de tracking. Pecna 1987-1993.

N	ESTUDIO	Colesterol	HDL	LDL	Triglicéridos	
1052	Bogalusa	0,59 - 0,67	0,37 - 0,48	0,62 - 0,76	0,17 - 0,41	PEARSON
816	Muscatine	0,48 - 0,73			0,24 - 0,59	PEARSON
2236	Young Finns	0,52 - 0,71	0,51 - 0,65	0,49 - 0,76	0,23 - 0,49	SPEARMAN
237	Madrid	0,51 - 0,72	0,59 - 0,62	0,61 - 0,73	0,61	No consta
737	Navarra	0,52 - 0,78	0,58 - 0,67	0,46 - 0,78	0,26 - 0,42	PEARSON
		0,49 - 0,74	0,55 - 0,64	0,49 - 0,77	0,23 - 0,41	SPEARMAN

N: Número de casos.

En general, en la población infanto-juvenil, la variable que mejor *tracking* presenta es el LDL, como también lo confirman otros estudios similares al nuestro[252,256,257,260]. Este efecto puede ser debido a que los niveles de LDL están muy influenciados por factores genéticos. Estos factores son causantes del déficit en el nivel de receptores del LDL y como es conocido, el déficit de receptores de LDL es causante de alteraciones lipídicas tales como la hipercolesterolemia familiar o la hipercolesterolemia poligénica.

En relación con los valores de HDL, hay que destacar que la mayoría de los estudios incluído el nuestro encuentran mejores resultados que los encontrados por ***Weber y cols.***[252] en el estudio de *Bogalusa*. Es difícil encontrar una razón que explique por qué hay esta diferencia. Otros autores[264] han considerado que puede ser debida a errores de la metodología analítica utilizada en el estudio de *Bogalusa*. Todos los estudios de *tracking* encuentran los peores resultados en el análisis de los triglicéridos, salvo en los resultados del grupo de *Madrid* que encuentran la mejor correlación (r = 0.61).

Los cocientes de riesgo lipídico (colesterol/HDL y LDL/HDL) no han sido analizados en muchos estudios, tan solo en el estudio finlandés[264] se analiza el tracking del ratio colesterol total/HDL. Nuestros resultados reflejan cómo estos cocientes también presentan un buen grado de *tracking*.

En adultos, el estudio *Framingham*[279,280] observó un valor de correlación en 6 años de seguimiento de 0,73 para el colesterol total; estos resultados se han confirmado en el estudio de los Siete Países[281,282].

Persistencia en quintiles

La *persistencia en quintiles* de riesgo es un índice del porcentaje de individuos que permanecen en el mismo riesgo a lo largo del tiempo. Este índice está muy influenciado por el efecto de regresión a la media. Todos los estudios de tracking evalúan esta persistencia, aunque en algún caso se analiza de manera diferente. Por ejemplo, **Mellies y cols.** utilizan la distribución en cuartiles[267], lo mismo que utilizan **Widhalm y cols.**[283] en un estudio realizado durante 4 años de seguimiento.

Se observa (tabla V.3) cómo en todos los estudios el LDL es la variable con mejor persistencia, mientras que los triglicéridos presentan los peores resultados. También en cuanto a la persistencia en quintiles los resultados del HDL son peores en el estudio de Bogalusa[252] que en el resto, siendo posible que estas diferencias sean debidas a problemas metodológicos[264] como se ha comentado anteriormente.

Tanto en nuestro estudio como en los de Bogalusa[252] y el finlandés[264], los puntos de corte en quintiles se han realizado basándose en la distribución de la muestra para cada edad y sexo, en vez de utilizar la distribución poblacional, tal como se recomienda por **Twisk y Kemper**[239] y que sí utilizaron en el estudio de Muscatine[260].

Este aspecto metodológico, puede tender a infraestimar el porcentaje de persistencia en los quintiles de riesgo, puesto que al ser los tamaños muestrales menores que en los estudios transversales, los quintiles tienden a ser inestables. Sin embargo, los porcentajes de persistencia del estudio de Muscatine no son superiores a los de los otros estudios, como se observa en la tabla V.3.

Tabla V.3: Persistencia en quintiles de riesgo lipídico en los principales estudios de tracking. Pecna 1987-1993.

ESTUDIO	N	Colesterol	HDL	LDL	Triglicéridos
Bogalusa	1052	61%	43%	73%	36%
Muscatine*	816	50%	?	?	40%
Young finns	2.236	53%	52%	57%	32%
Madrid	237	?	?	?	?
Navarra	737	53%	52%	55%	39%

* Analizados a los 4 años de seguimiento.

Índices de Nishio y Kappa

El índice de *Kappa* tiene la ventaja de ser fácil de calcular, pero uno de los problemas que presenta es que todos los movimientos entre los diferentes cuartiles son ponderados de la misma manera[239]. Para solucionar esta desventaja, se ha desarrollado un índice *Kappa ponderado*, en el cual los movimientos entre los distintos cuartiles tienen diferente peso[326]. De cualquier manera, este índice ponderado no ha sido utilizado en los estudios de *tracking*.

Nuestros resultados muestran unos valores bajos de índice Kappa como indicador del tracking. Además de ser bajos (tabla IV.38) los datos obtenidos no sirven para establecer diferencias claras entre ambos sexos. Sin embargo, sí se observa una tendencia a presentar mejor resultado en ciertas variables respecto a otras. Así, el colesterol total y el LDL son las variables con mejor índice, mientras que los triglicéridos ocupan el peor lugar. Estos resultados son útiles para confirmar los que se han encontrado con otras metodologías (índices de correlación y persistencia en quintiles), pero no parece que este índice sea muy útil para cuantificar el *tracking* lipídico.

El índice de *Nishio* pondera los movimientos entre los diferentes cuartiles de la distribución[239]. Este índice ha sido utilizado como indicador del *tracking* de la tensión arterial[267,327], pero no conocemos que haya sido utilizado para medir el tracking de variables lipídicas y lipoprotéicas.

Nuestros resultados nos indican que este índice discrimina entre variables y entre sexos (tabla IV.37), por lo que sí puede ser utilizado como medida de tracking y ser útil a la hora de establecer diferencias de comportamientos entre distintos grupos de individuos. En nuestro caso se observa, al igual que lo obtenido por medio de otros análisis, que las variables colesterol total y LDL son las que mejor tracking presentan, y que los triglicéridos se sitúan en último lugar, bastante detrás del resto de variables lipídicas.

En cuanto a las diferencias entre ambos sexos, se observan que los varones tienen una tendencia a presentar mejores resultados que las mujeres, excepto en el caso de los triglicéridos. Esta diferencia no se detecta mediante el análisis de correlación (tablas IV.28 y IV.31) ni en la persistencia en quintiles de riesgo (tabla IV.34).

Al comparar, de forma cualitativa, los resultados obtenidos por ambos métodos (Kappa y Nishio) se destaca por su utilidad el índice de Nishio frente al Kappa, por lo que consideramos que este índice presenta una

interesante aportación al estudio del seguimiento de las variables lipídicas a lo largo del tiempo.

V.4.5. Factores que afectan al tracking

Edad y sexo

Existen ciertas diferencias en relación con edad y sexo a la hora de cuantificar el tracking. En nuestros resultados de correlación de *Spearman* se observan distintas tendencias.

En *varones*, existe mayor correlación a mayor edad al inicio del estudio para el colesterol total, el LDL y HDL; presentando el grupo de 17 años al inicio, unos valores que se pueden considerar muy altos (0.74, 0.77, 0.63 respectivamente), y, similares a los descritos en los adultos asintomáticos, por **Pekkanen y cols.**[217], como en el estudio de los *Siete Países*. Otros valores obtenidos por nosotros, son también superiores al grupo de edad de 18 años al inicio del estudio del *Young Finns Study*[264] que obtiene unos resultados de 0.68, 0.72 y 0.58 respectivamente. También los resultados de *Bogalusa*[252] son inferiores (0.64, 0.71 y 0.48 respectivamente) aunque en este caso se trata de jóvenes de ambos sexos, de 13-14 años al inicio del estudio y los resultados corresponden a la correlación de *Pearson*.

En el grupo de *mujeres*, los mejores resultados para el colesterol total y el LDL los obtenemos en el grupo que pasa de los 10 a los 16 años (r=0,66 y r=0,60 respectivamente). En el estudio finlandés este grupo se corresponde con el paso de 12 a 18 años, con unos valores de 0,68 y 0,67 respectivamente y por lo tanto similar al nuestro. El hecho de que en el género femenino sea peor el tracking desde los 17 a los 23 años que en edades inferiores, se ha asociado con la toma de anticonceptivos[266].

El análisis global por sexo muestra la siguiente tendencia: *los varones presentan mejor tracking que las mujeres*, como se observa al analizar los resultados del índice de Nishio, para las variables LDL, HDL y los cocientes (Col/HDL y LDL/HDL). Algunas diferencias entre sexos han sido descritas en *The Beaver Country Study*, aunque estas desaparecían cuando eran excluidas las mujeres que tomaban anticonceptivos[360]. En el estudio de *Bogalusa* se detecta mejor tracking entre los varones frente a las mujeres en individuos de raza negra, diferencia que no se detecta entre los de raza blanca[252].

La obesidad y el tracking lipídico

La relación entre el índice de Quetelet y el perfil lipídico está claramente definida en los estudios transversales realizados[203-207].

También los análisis de tracking han encontrado que el índice de Quetelet, u otros índices utilizados para medir la obesidad, están relacionados con la existencia o no de tracking. En los 12 años de seguimiento del estudio de *Bogalusa*[258] encontraron que el mejor predictor de las variables lipídicas y lipoprotéicas fue el incremento en el grado de obesidad, definido éste como el cambio en el índice peso/talla^3.

En nuestro análisis (tablas IV.42 y IV.43) se observa un resultado similar, utilizando en este caso el cambio en el índice de Quetelet. Los cambios en la obesidad están fuertemente asociados con los valores de las variables lipídicas que presentan los individuos al final del estudio.

Como se ha realizado un análisis de predicción, los resultados obtenidos indican que la situación de cada individuo en particular respecto al valor medio de esa variable para su grupo de edad y sexo, está determinada por dos factores fundamentalmente: en primer lugar, la misma situación al inicio del estudio y en segundo lugar, por el incremento o disminución sufrido en el índice de Quetelet; expresado de otra forma, los *individuos con aumento en el índice de Quetelet presentaron valores de riesgo lipídico más altos que los que disminuyeron el índice.*

En el estudio finlandés de tracking encuentran resultados similares[264]. En este caso, demuestran los autores cómo los sujetos que pasan de quintiles inferiores al quintil superior tienen incrementos de obesidad y valores de triglicéridos más altos que los que descienden de quintil. También en el estudio de Muscatine[260] se ha comprobado la importante asociación entre los cambios en la obesidad y el tracking lipídico.

En nuestros resultados se muestra también cómo con el HDL la influencia del cambio en la obesidad tiene una relación inversa, por lo que un aumento de obesidad se traduce en un descenso en los niveles de HDL. Esta relación también ha sido descrita por **Weber y cols**[258].

Otros estudios similares han medido la influencia de otras características de cada individuo asociadas con la obesidad. **Vobecky y cols**[271] analizaron la influencia que tienen los niveles de colesterol con los estilos de vida, concluyendo que los incrementos en los niveles de colesterol están claramente asociados con los hábitos dietéticos.

La historia familiar y el tracking

La agregación familiar de enfermedad cardiovascular ha sido objeto de numerosos estudios. **Rissanen y cols**[361] como parte del estudio finlandés comprobaron unos niveles de colesterol y triglicéridos superiores en parientes de víctimas de cardiopatía isquémica precoz. Esta observación ha sido realizada en numerosos estudios[362-366]. También al analizar niños hipercolesterolémicos[367-369] se ha comprobado que sus padres y hermanos presentan valores de colesterol superiores a los de la población normal.

El criterio de la *Academia Americana de Pediatría*[179] propuesto para la detección de hipercolesterolemia en la edad infantil excluye a un 80% de niños hipercolesterolémicos, como hemos encontrado en nuestros resultados[370] y en los de diversos autores[174,185,186]. No hemos encontrado referencias bibliográficas sobre la utilización de este criterio para valorar el grado de tracking existente entre las variables lipídicas. En nuestro análisis se detecta que entre la población con presencia del criterio *AAP*, el porcentaje de persistencia en el quintil de riesgo es un poco superior que entre los individuos que no presentan dicho criterio, aunque las diferencias sólo son significativas en el caso de los triglicéridos (tabla IV.39). El criterio de *dislipemia en padres* (tabla IV.40) establece unas diferencias similares a las del criterio de la AAP. Estos resultados sugieren que los individuos con antecedentes familiares de riesgo cardiovascular y con altos niveles lipídicos tienden a mantenerse en estos niveles de manera más estable que los que no tienen el antecedente. Este resultado está en concordancia con los obtenidos en los numerosos estudios que consideran los antecedentes familiares como un factor más de riesgo cardiovascular[149-151], a la vez que confirma que estos factores tienden a presentarse de forma agregada[158-163]. De esta observación se desprende la importancia de la utilización de la estrategia individual desde la edad infantil para la prevención de la enfemedad cardiovascular, como complemento de las estrategias poblacionales. Sin embargo, sería erroneo concluir que haciendo screening a los hijos con familias con antecedentes sería suficiente para resolver el problema.

También estos resultados concuerdan con los realizados sobre adolescentes pertenecientes a familias con hipercolesterolemia[267,268] donde se encuentran mejores índices de correlación que en grupos de familias sin el antecedente de hipercolesterolemia.

Tabaquismo y tracking lipídico

Con anterioridad hemos discutido la importancia del tabaco como factor de riesgo cardiovascular, al actuar sobre el perfil lipídico[122].

En nuestros resultados de persistencia en quintiles (Tabla IV.41) se comprueba que el porcentaje de persistencia en el quintil de riesgo del colesterol total es significativamente *mayor entre los no fumadores*. También el

porcentaje para los cocientes (Col/HDL y LDL/HDL) es inferior para los fumadores, aunque en este caso las diferencias no son significativas. Para comprobar este resultado utilizamos otro método de medida de la influencia del tabaquismo sobre el tracking del colesterol, de manera similar a lo realizado en el *estudio finlandés*[264] . Dividimos la cohorte en 4 grupos (Figura V.2): (1) verdaderos positivos en los individuos que pertenecen al quintil superior al inicio del estudio (1987) y en el seguimiento (1993); (2) falsos positivos que incluye individuos en el quintil superior al inicio pero no en el seguimiento; (3) falsos negativos, que incluye sujetos que están en el quintil superior al final del estudio (1993) pero no en el inicio; y (4) verdaderos negativos, que incluye los sujetos que no pertenecen al quintil superior ni al inicio ni al final del estudio.

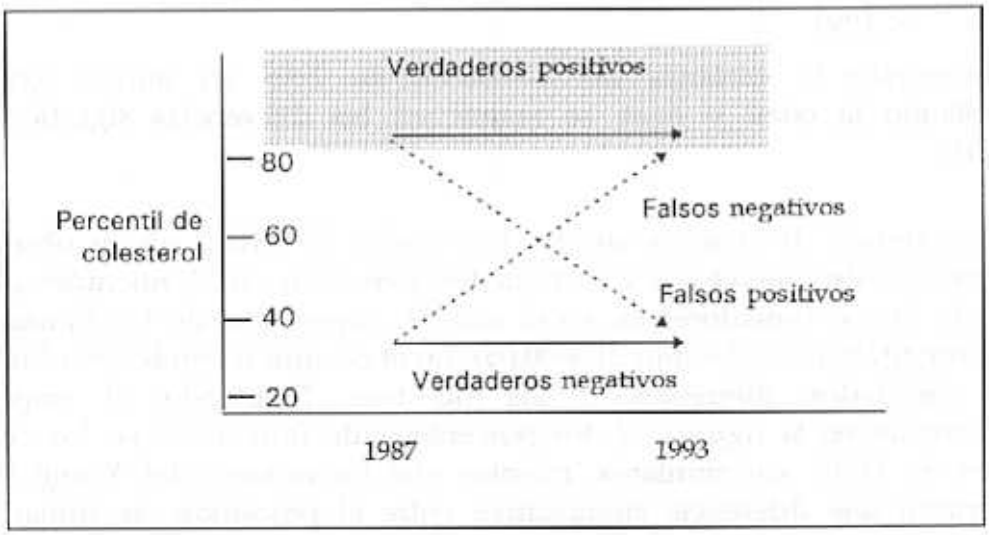


Figura V.2. *Representación de los grupos utilizados para determinar la influencia del tabaquismo en el tracking del colesterol.*

En estos cuatro grupos analizamos el porcentaje de fumadores, obteniendo el siguiente resultado:

	Verdadero positivo	*Falso positivo*	*Falso negativo*	*Verdadero negativo*	X^2
% de Fumadores	25%	46%	41%	41%	$p = 0,12$

Aunque no existan diferencias significativas en estos resultados, se comprueba que hay un porcentaje superior de fumadores entre los que abandonan el quintil superior del colesterol, frente a los que permanecen en él.

Comparando verdaderos positivos con falsos positivos, en una tabla 2x2, obtenemos una p<0,05. Por otro lado, si comparamos la media de colesterol entre fumadores y no fumadores, nos encontramos con el siguiente resultado:

	Fumadores	*No fumadores*	*P*
Colesterol medio en 1987	*178 mg/dl*	*182 mg/dl*	*N.S.*
Colesterol medio en 1993	*169 mg/dl*	*176 mg/dl*	*p<0,01*

Analizando la varianza del colesterol de 1993 en ambos grupos, controlando la edad y sexo, se mantienen las diferencias significativas (p<0,01).

Comparando de manera similar los niveles de HDL, no se observan diferencias entre fumadores y no fumadores en el año 1987, mientras que el HDL de los no fumadores es, en el año 93, superior al de los fumadores (100,8 mg/dl versus 95,9 mg/dl, p<0,05). En el estudio finlandés[264] obtienen unos resultados diferentes a los nuestros. Siguiendo el esquema representado en la figura V.2, los porcentajes de fumadores en los cuatro grupos de HDL son similares, mientra que los autores del *Young Finns* encuentran una diferencia significativa entre el porcentaje de fumadores para los 4 grupos del tracking del HDL.

% de fumadores	*Verdadero positivo*	*Falso positivo*	*Falso negativo*	*Verdadero negativo*	*P*
Young Finns	*25,6*	*16,8*	*25,4*	*16,4*	*<0,01*
PECNA	*39,1*	*40,0*	*34,3*	*40,3*	*<0,92*

Todos estos resultados no concuerdan con lo que otros estudios han demostrado sobradamente a cerca del efecto del tabaquismo sobre el colesterol[338,339] por lo que debemos sospechar que existe algún *factor de confusión* que no hemos sabido controlar, como puede ser la asociación entre consumo de alcohol y tabaco, o los hábitos alimentarios y el tabaquismo.

V.5. Quinta parte: discusión sobre la tensión arterial

V.5.1. Tendencia de los niveles de tensión arterial desde los 4 a los 23 años

Numerosos estudios han demostrado que la tensión arterial aumenta con la edad[318,371,372], desde la infancia hasta la edad juvenil. Los resultados del Estudio Pecna también muestran esta tendencia[196-309], que es lineal en ambos sexos para las tensiones sistólica y diastólica en varones, pero que para las mujeres la diastólica muestra una estabilización a partir de los 13 años.

La tensión arterial sistólica es similar en ambos sexos hasta el inicio de la pubertad. Varios autores, incluyendo nuestro grupo[309] encuentran que en las edades iniciales de la pubertad (12-13 años) la tensión sistólica es superior en las mujeres, hecho que está asociado con la precoz maduración sexual del género femenino[373-374]. A partir de esta edad, la tensión arterial sistólica es superior en los varones[371,375]; y en ambos sexos se encuentra estabilizada en los valores que va a presentar en la edad adulta (gráficos IV.7 y IV.8), por lo que desde los 17 a los 23 años la recta de la tendencia es de menor pendiente.

En cuanto a la tensión arterial diastólica, varios autores opinan que no hay diferencias entre ambos sexos[375,376]. En la población infanto-juvenil de *Navarra*[309] las niñas tienen valores superiores entre los 11 y los 15 años, pero a partir de esta edad la tendencia de las mujeres es más estable que en los hombres, en los cuales se mantiene un moderado ascenso hasta los 23 años (gráficos IV.9 y IV.10). Similares tendencias se encuentran en el estudio de Bogalusa[256].

Otro aspecto a reseñar en relación a la evolución de la tensión arterial es su relación con el peso y la talla. Según la *Task Force*[377], los niveles de TA

medidos en un niño deben ser comparados en las tablas percentiladas apropiadas para ello. La buena correlación de la tensión arterial con la talla hace que se consideren más fiables las tablas realizadas por talla y sexo que por edad y sexo, ya que estas últimas pueden clasificar como hipertensos a niños que solamente son altos para su edad[310].

V.5.2. *Prevalencia de hipertensión arterial*

Para cuantificar la prevalencia de hipertensión en la población analizada utilizamos los criterios aceptados en la actualidad[372,314], descritos en el capítulo de *Material y Métodos.*

Un 7,3% de los 737 individuos analizados presenta *hipertensión arterial,* porcentaje similar al obtenido en los niños de 4 a 17 años al inicio del estudio[338], y a los obtenidos a nivel de todo España[198]. Esta situación también se confirma con los datos obtenidos en 1993 en la población de 4 a 17 años de Navarra[196].

Por grupos de edad se observa que los *adolescentes varones* son el grupo con mayor prevalencia de hipertensos (tablas IV.6 y IV.7), como ya se ha comprobado en otros estudios[371,372,375]; y con cifras muy superiores a las encontradas entre las mujeres de la misma edad.

En cuanto a la situación del grupo de 23 años, encontramos una tasa de hipertensión (9,7% para el global; 11,2% en hombres y 8,1% en mujeres) con valores muy superiores a los de la población adulta de Navarra entre 21 y 30 años (4,4% para hombres y 1,1% para mujeres) estudiados en el mismo año 1993[142]; diferencia que se debe a que en este estudio se utiliza como definición de hipertensión los valores de TAS ≥ 160 y/o TAD ≥ 95.

V.5.3.*Tracking de la tensión arterial*

Estudios longitudinales realizados en jóvenes en varios intervalos de tiempo demuestran el valor predictivo que la medida al inicio del estudio tiene sobre la posterior aparición de hipertensión[256,260,280,286,287,291,378-380]. **Froom y cols**[378] encontraron en pilotos de las Fuerzas aéreas Israelíes que los individuos con tensión arterial elevada a los 18-20 años de edad tenían 2,3 veces más riesgo de presentar hipertensión 15 años más tarde.

Beckett y cols.[291] demostraron que el riesgo relativo estimado de padecer hipertensión a los 35 años de edad es de 1,9 para hombres y 2,6 para

mujeres, cuando éstos tienen una presión diastólica de 80 mmHg o superior a los 15 años de edad.

En nuestra población analizada, la mejor correlación en relación con la edad se obtiene en el paso de los 4 a los 10 años, en segundo lugar en el paso de los 17 a los 23 años y por último en el de los 10 a los 17 años. Este tercer grupo es el que atraviesa la pubertad, período del crecimiento que se asocia con importante variabilidad de los niveles de tensión arterial.

Varios estudios han analizado el tracking de la tensión arterial[256,260,286,287,294] desde la infancia a la edad adulta, con una metodología similar a la empleada por nosotros, aunque en varios de ellos[256,260,286] utilizan la fase IV de Korotkoff para determinar la presión arterial sistólica.

Nuestros resultados se pueden considerar similares a los obtenidos en otros estudios, como se observa en la tabla V.5. En general, se observa cómo las correlaciones son mejores para los valores de tensión sistólica que para la diastólica, y que para ambas tensiones hay grupos (de edad y sexo) en los que los índice de correlación tienen escasa significación estadística.

Tabla V.5: Resultados de índices de correlación de TAS y TAD en los principales estudios de tracking en la edad infanto-juvenil. Pecna 1987-1993.

ESTUDIO	N	AÑOS	TAS	TAD	TEST
Bogalusa	286	6	0,14-0,60	0,14-0,40	Pearson Z-Scores
Muscatine	816	6	0,02-0,53	0,06-0,33	Pearson Z-Scores
Nueva Zelanda	358	2	0,24-0,31	0,07-0,12	Pearson Z-Scores
Korea	304	5	0,34-0,42	0,24-0,27	Pearson
Rotterdam	386	4	0,25-0,58	0,10-0,48	Pearson Z-Scores
Navarra	726	6	0,34-0,59	0,17-0,59	Pearson Z-Scores

N: Número de casos. Años: Duración del seguimiento.
TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.
TEST: Método estadístico utilizado.

Desde un punto de vista metodológico, la utilización del test de correlación de *Pearson* es correcta puesto que la tensión arterial sigue una distribución normal en la población general. Sin embargo, la mayoría de los estudios utilizan una transformación previa en puntuaciones *Z*[256,260,286,294] por lo que también la hemos utilizado, aunque los resultados de esta transformación o los de la variable sin transformar son similares (tablas IV.47 a IV.49). Otra posibilidad es la transformación en rangos ordenados para cada edad y sexo y utilizar la correlación de *Spearman*, como test no paramétrico. Dada la proximidad a la distribución normal que siguen los valores de tensión arterial, los resultados de aplicar el test de Spearman son muy similares a los comentados anteriormente.

Analizando los índices de tracking utilizados, nos encontramos con varios hechos interesantes. En primer lugar, los valores de *Kappa* indican que el grado de tracking es muy bajo o casi inexistente, por lo que podemos considerar que este índice, al igual que lo sucedido al valorar las variables lipídicas, no es un buen indicador del *tracking*. En segundo lugar, si analizamos los resultados del *índice de Nishio* podemos observar la misma tendencia que en los valores de correlación correspondientes a puntuaciones *Z*, con unos resultados algo superiores en mujeres tanto para la *TAS* como para la *TAD*. Si comparamos nuestros resultados con los publicados por **Mori y cols**[288] en el *Shimane Heart Study*, se comprueba que los resultados son similares.

Tabla V.6. Comparación de resultados del Indice de Nishio para la tensión arterial sistólica. Pecna 1987-1993.

	VARONES	MUJERES
Navarra	2,72	2,9
Shimane H. Study	2 - 3	2,4 - 3,3

El valor predictivo de valores altos de tensión arterial como indicador de futuros hipertensos es relativamente bajo, un 40,4% para la *TAS* y un 38,7% para la *TAD*. Estos resultados indican que más de la mitad de los individuos en el quintil superior de ambas variables al inicio del estudio, abandonan esta situación a los seis años de seguimiento. Analizando por grupos de edad y sexo, se observan pequeñas diferencias entre ellos (tablas IV.51 y IV.52). La comparación con los valores predictivos en otros estudios, es difícil, puesto que se utilizan distintas edades y distribuciones en deciles, terciles, cuartiles, etc. Así, **Hofman y cols.**[294] con jóvenes de 15 a 19 años al inicio del estudio, encuentran a los 4 años de seguimiento unos valores entre el 22% y el 44% de persistencia en el decil superior, ligeramente superior al encontrado por **Clarke y cols.**[260] donde la probabilidad de persistir por encima del percentil

80 en cuatro determinaciones realizadas de año en año es de 0,17 para la *TAS* y de 0,09 para la *TAD;* por lo que concluyen que la persistencia en valores altos de tensión arterial es poco frecuente. **Beaglehole y cols.**[286] encuentran que un 26,9% para mujeres y un 34,5% de hombres con valores *Z* de *TAS* superiores a 1 mantienen esta situación a los 2 años de seguimiento.

La *historia familiar de hipertensión* se considera como un factor de riesgo para presentar hipertensión arterial incluso desde la infancia, como han demostrado diversos estudios[154-157]. En nuestro análisis no encontramos diferencia entre la persistencia en el quintil superior de la TAS o de la TAD para los individuos con antecedentes de HTA en el padre o en la madre.

El factor que mejor se asocia al tracking de la tensión arterial es la *obesidad*[256,263,286,287,293,294]. En nuestro análisis hemos incluido el cambio en el índice de Quetelet como variable independiente en el análisis de predicción de la tensión arterial al final de los 6 años de seguimiento, obteniendo como resultado una importante significación estadística de este cambio como predictor de la tensión arterial en el año 1993 (tablas IV.56 y IV.57). Incluso en la TAD del grupo que pasa de 10 a 17 años, el cambio en el índice de Quetelet es mejor predictor que la propia TAD al inicio del estudio. **Beaglehole y cols.**[286] realizan un análisis de correlación parcial de la TAS controlado por el índice de Quetelet, encontrando que esta correlación mejora sus resultados. **Clarke y cols.**[263] concluyen que los individuos que disminuyen en sus índice de Quetelet también disminuyen su TAD y TAD, mientras que aquellos cuyo índice de Quetelet aumenta, también lo hace su TAS y TAD.

Aristimuno y cols.[381] mostraron en el estudio de Bogalusa que los obesos tienen TAS significativamente superior que los no obesos al inicio del estudio, y que estas diferencias incrementan durante el seguimiento longitudinal del estudio. Todos estos resultados apoyan la idea de que los cambios en la TAS y en la TAD en el tiempo están relacionadas significativamente con los cambios en la relación entre el peso y la talla del individuo.

Otros autores han analizado también la relación entre los *niveles de insulina* y los valores de tensión arterial[382] en el paso de la edad infantil a la edad adulta (demostrando cierta asociación) y en The Minneapolis Children's Blood Presure Study asocian el tracking de la tensión arterial con la *personalidad tipo A*[383], variables que no han sido incluidas en nuestro estudio.

V.6.- Discusión sobre la obesidad

V.6.1. Evolución del peso, talla e índice de Quetelet (IQ)

La tendencia del IQ, peso, y talla es ascendente desde el nacimiento a la edad adulta. Nuestra población presentó, en el inicio del estudio en 1987, valores superiores de peso y talla a los de otras poblaciones[200] en los grupos de edad comprendidos entre los 4 y los 12 años; diferencias que pueden ser debidas a un error de muestreo en relación con la clase social de la población estudiada[139,200,342,343]. Como se observa en las figuras IV.1 a IV.6, el crecimiento ha finalizado prácticamente al final de la pubertad, mientras que el peso mantiene una tendencia discreta a seguir aumentando, sobre todo en el sexo masculino, lo que se traduce en una tendencia también alcista en el IQ de los varones.

Desde 1987 a 1993 se encuentra un aumento de la prevalencia de obesidad muy significativo (del 2,6% en 1987 al 8,2% en 1993) (tablas IV.6 y IV.7). Este aumento puede ser debido a la tendencia secular de la obesidad, que también se ha encontrado en la población americana en el *National Health and Nutrition Examination Surveys*[211] y en el estudio de *Bogalusa*[212]entre los años 1973 y 1984.

V.6.2. Tracking del Índice de Quetelet

Tanto el coeficiente de correlación de *Pearson* como el de *Spearman* presentan una asociación positiva entre el IQ de 1987 y el de 1993 (siendo en todo caso los valores superiores a 0,64; $p < 0,0001$) por lo que se puede concluir afirmando que existe un buen tracking en la obesidad de los individuos.

Los resultados son, en general, más bajos para el grupo que pasa de los cuatro a los diez años, tanto en varones como en mujeres. Este hecho concuerda con el encontrado por **Serdula y cols.**[305]; estos autores concluyen que cuanto mayor es un individuo, mayor es la asociación entre el valor inicial y el final. En esta misma línea, **Dine y cols.**[384], que realizaron un análisis de correlación del IQ desde el nacimiento hasta los cinco años de vida, encuentran un valor del coeficiente de *Pearson* de 0,49 para varones y de 0,47 para mujeres, desde el año de edad hasta los cinco años.

También en la persistencia en quintiles se comprueba que el paso de los 17 a los 23 años es la edad con mayor grado de tracking, al encontrarnos con que un 69,7% de los individuos con un IQ por encima del percentil 80 permanecen en dicho nivel seis años más tarde.

El estudio de *Bogalusa* encuentra unos coeficientes entre 0,54 y 0,77 a los 5 y 8 años de seguimiento, dependiendo de la edad inicial, raza, sexo y años de seguimiento[252,296]. Todos estos datos muestran cómo la correlación es menor en los más jóvenes, intermedia durante la pubertad y más alta en el grupo de mayor edad[208].

Un trabajo de investigación se basa en los principios del razonamiento crítico. En la investigación presente se ha planteado una hipótesis, se han recogido las evidencias pertinentes y se han obtenido unos resultados, los cuales nos permiten concluir con el "veredicto", es decir, la respuesta a la pregunta que motivó la investigación.

6

Sexto Capítulo

Conclusiones

VI.1.- En relación con los lípidos séricos

El perfil lipídico desde la infancia a la edad adulta es dinámico; sigue un proceso de cambio con dos características básicas:

- Las diferencias entre hombres y mujeres se inician en la pubertad.
- Durante la adolescencia disminuye en varones el nivel medio de colesterol, a expensas de HDL. Al final de la misma, al principio de la juventud, asciende el colesterol a pesar de que sigue bajando el HDL.

La alta prevalencia de hipercolesterolemia detectada en 1987 sigue estando presente en la población estudiada.

Los niveles de lípidos y lipoproteínas séricas, especialmente las LDL, son buenos predictores de los niveles de estas variables a lo largo del tiempo.

Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular no son útiles para seleccionar una población con mayor perfil lipídico de riesgo. Los individuos con estos antecedentes tienden a quedarse de forma más estables en quintiles de riesgo. Un 30% de los individuos estudiados reconoce haber realizado en el intervalo de tiempo que se realizó el estudio algún cambio en la alimentación. Un 69% de la muestra reconoce estar mejor informado acerca del colesterol, lo cual se acompaña de una mejoría en su perfil lipídico.

El hecho de fumar se asociado en nuestro análisis con una tendencia a escaparse de los niveles de riesgo lipídico, resultado que no concuerda con lo detectado por otros estudios.

Entre un 50 y un 55% de individuos que pertenecen al quintil extremo de la distribución de las variables lipídicas persisten en dicho nivel seis años más tarde.

El índice de Quetelet es el factor modificable que con mayor intensidad contribuye al establecimiento del perfil lipídico, de tal manera que los individuos que engordan empeoran el perfil lipídico.

La utilización del índice de Nishio es útil para cuantificar el grado de tracking, permitiendo establecer diferencias entre diferentes categorías y entre diferentes investigaciones, mientras que el índice de Kappa no muestra esta utilidad.

VI.2.- En relación con la tensión arterial

La tendencia de la tensión arterial muestra un aumento en relación con la edad. La tensión arterial sistólica en la mujeres es mayor en la pubertad, y se encuentra estabilizada al final de la adolescencia.

El porcentaje de hipertensos en la población estudiada permanece constante durante el período analizado. Los adolescentes varones son el grupo con mayor prevalencia de hipertensos.

La medida de la tensión arterial en la infancia predice la posibilidad de ser hipertenso en la edad adulta, aunque más de la mitad de los individuos en el quintil superior de la distribución de la tensión arterial al inicio del estudio abandonan esta situación a los seis años de seguimiento.

El factor que mejor se asocia al tracking de la tensión arterial es la obesidad. Los individuos con antecedentes familiares de hipertensión arterial no se comportan de forma diferente al resto.

La aplicación de test paramétricos o no paramétricos no modifica los resultados obtenidos, por lo que ambas metodologías pueden considerarse válidas. Otros tipos de análisis, como el índice de Nishio, aportan resultados interesantes, mientras que el índice de Kappa no se muestra útil para establecer diferencias entre diferentes categorías.

VI.3.- En relación con la obesidad

Se ha producido un importante aumento en la prevalencia de la obesidad en nuestra población.

Tan sólo un 30% de los individuos que se encuentran en el quintil superior de la distribución del índice de Quetelet pasan a quintiles inferiores tras seis años de seguimiento.

La obesidad es la variable de riesgo cardiovascular que mejor correlaciona al inicio del estudio con su valor al final del mismo.

VI.4.- Consideraciones finales

Este trabajo de investigación permite realizar las siguientes consideraciones, algunas de ellas son, a su vez, nuevas hipótesis para posteriores trabajos. Los retos con que se enfrentan los estudios de seguimiento de los factores de riesgo cardiovascular desde la infancia a la edad adulta son:

1. Existe una importante asociación entre los niveles de variables lipídicas de tensión arterial y de obesidad que presenta un individuo en su infancia y el que posteriormente tendrá en su madurez. Este grado de asociación está influenciado por distintos motivos, entre los que destacan: el aumento de peso en relación a su talla, el consumo de tabaco, los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, y aspectos metodológicos como el efecto de regresión a la media o a la variabilidad intraindividual, entre otros.

2. Es necesaria la realización de estudios epidemiológicos longitudinales, en población infantil, que establezcan firmemente la asociación entre factores de riesgo en la infancia y presencia de enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

3. En nuestra población, es preocupante al fuerte incremento observado en la prevalencia de obesidad, factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y otras patologías.

Las intervenciones para la prevención de las ECV deben iniciarse en la edad pediátrica, basándose de manera fundamental en intervenciones de base poblacional, y orientadas desde políticas de promoción de la salud.

Bibliografía

1.- Martínez de Aragón MV. *Mortalidad en España en 1992.* Boletín epidemiológico semanal 1995; 3: 33-38.

2.- Martínez de Aragón MV. *Mortalidad en España en 1992.* Boletín epidemiológico semanal 1995; 3: 153-164.

3.- *Consenso para el control de la colesterolemia en España.* Ministerio de Sanidad y Consumo 1991.

4.- Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. *Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease in Finland.* Br Med J 1994;309:23-27.

5.- Balaguer Vintró I. *El control de la colesterolemia en la prevención de la cardiopatía coronaria.* Rev Esp Salud Pública 1995;69:439-443.

6.- Waters D, Pedersen TR. *Review of cholesterol-lowering therapy: coronary angiographic and events trials.* Am J Med 1996;101(4A): 34S-39S.

7.- Stark RM. *Review of the major intervention trials of lowering coronay artery disease risk through cholesterol reduction.* Am J Cardiol 1996;78(6A):13-19.

8.- Hill, AB. *The environment and disease: Association or causation?* Proc R Soc Med; 1965; 58: 295-300.

9.- Plaza I y Grupo de Expertos de las Sociedades Españolas de Arteriosclerosis, Nutrición y Medicina Preventiva. *Informe sobre el colesterol en niños y adolescentes españoles.* Rev Esp Cardiol 1991;44:67-585.

10.- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal, Sola A. Estudio de Navarra (PECNA). *Hiperlipemias IV. Prevalencia de hiperlipemias en la población infanto-juvenil de Navarra. Variaciones según edad, sexo y Áreas Sanitarias.* An Esp Pediatr 1993; 38:205-212.

11.- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotsie N, Stokes J. *Factors of risk in the development of coronary heart disease. Six-years follow-up experience: the Framingham study.* Ann Intern Med 1961; 55:33-39.

12.- Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger A, Kannel WB. *Sex and time trend in cardiovascular disease incidence and mortality: the Framingahm heart study, 1950-1989.* Am J Epidemiol 1996;143(4):338-350.

13.- Lerner, DJ; Kannel, WB. *Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A26-year follow-up of the Framingham population.* Am Hearth J; 1986; 111: 383-390.

14.- Levy, D; Kannel, WB. *Cardiovascular risks: New insights from Framingham.* Am Heart J; 1988; 116: 266-272.

15.- Kannel, WB. *Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease.* Am J Cardiol; 1988; 62:1109-1112.

17.- *Report of the U.S. Preventive Services Task Force.* Guide to Clinical Preventive Services. :17-18.

18.- Write A. *Prólogo de Cardiología Preventiva;* Monografías clínicas en cardiología. Ed. Doyma. Barcelona 1990.

19.- Sierra López A, Torres Lana A. *Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares.* En "Medicina Preventiva y Salud Pública". 9ª edición. Ed. Masson. Barcelona 1992.

20.- Merino J, Pascual R. *Fisiopatología de la aterosclerosis.* En: "Temas actuales en Hiperlipidemias y Arteriosclerosis". Ediciones Espax SA 1992.

21.- Urrutia A, Rey-Joly C. *Clínica general de la Aterosclerosis.* En "Temas actuales en hiperlipidemias y arterioesclerosis". Ed. Espax SA Barcelona 1992.

22.- Sarriá A, Moreno L , Fleta J, Lasierra MP, Roda L, Giner A, Larrraz L, Bueno M. *Inmunoglobulins, complement components and lymphocite subsets are related to plasma lipoproteins in healthy children.* Atheroscl 1992;93:157-159.

23.- Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. *Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease.* Clin Chem 1994;40:18-23.

24.- Wu TW. *Is serum bilirubin a risk factor for coronaryartery disease?* Clin Chem 1994;40:35-38.

25.- Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. *Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study.* Jama 1987;258:1183-1186.

26.- Sarria A, Moreno L, Mur M, Lázaro A, Bueno M. *Apolipoproteínas en pediatría como indicadores de riesgo de aterosclerosis.* Bol Soc Pediat Arag Rioj Sor 1989;19:108-117.

27.- Freedman DS, Srinivasan SR, Shear CL, Franklin FA, Weber LS, Berenson GS. *The relation of apolipoproteins A-I and B in children to parenteral myocardial infraction.* N Eng J Med 1986;315:721-726.

28.- Kreuzer J, Von Hodenberg E. *Papel de las apolipoproteínas en el metabolismo lipídico y en la aterogénesis: aspectos en el hombre y en los ratones.* J Hiperten 1994;2:85-90.

29.- Sarria A, Moreno L, Bueno G, Bueno M. *Dislipoproteinemias y enfermedad coronaria. Marcadores genéticos.* An Esp Pediatr 1989;30(6):425-428.

30.- Trembath R, Galton D. *Towards genetic markers for coronary artery disease.* Cardiovascular Medicine 1987;:1-4.

31.- Stocks J, Thorn J, Galton D. *Lipoprotein lipase genotypes for a common premature termination codon mutation detected by PCR-mediated site-directed mutagenesis and restriction digestion.* Journal of Lipid Research 1992;33:853-858.

32.- Galton D. *Molecular genetics of coronary heart disease.* E J Clin Invest 1988; 18:219-225.

33.- Mattu R, Needham W, Morgan R, Rees A, Hackshaw A, Stocks J. *DNA variants at the LPL gene locus associate with angiographically defined severity of atherosclerosis and serum lipoprotein levels in a welsh population.* Arterioclerosis and Thrombosis 1994;14(7):1090-1097.

34.- Galton D, Mattu R, Needham E, Cavanna J. *Common genetic determinants of the dyslipidaemias and premature coronary atherosclerosis.* Dyslipoprot 1993;4:1-11.

35.- Lavy A, Dankner G, Aviram M. *Galactosidase-modified low density lipoprotein demonstrates increased susceptibility to lipid peroxidation and enhanced uptake by macrophages.* Isr J Med Sci 1994;30(12):905-907.

36.- Strasser. *Coronary risk factors revised.* World health forum 1982;3:85-88.

37.- Oberman A. *Evidencia que sustenta la hipótesis de los lípidos. En:* "Fundamentos y manejo de los trastornos lipídicos". Ed Med Hispanoamericana, 1992.

38.- OMS. *Prevención de la cardiopatía coronaria.* Serie de informes técnicos 678. Ginebra 1982.

39.- Munro JM, Cortram RS. *The pathogenesis of atherosclerosis: Atherogenesis and inflammation.* Lab Invest 1988;58:249-261.

40.- Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis. An update.* N Engl J Med 1986; 314(8):488-500.

41.- Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. *Bases moleculares de la posible contribución de las modificaciones oxidativas de las lipoproteínas a la aterogénesis.* Clin invest arterioscl 1993;5:73-83.

42.- Masana L. *LDL Modificadas . Importancia práctica en la génesis de la placa de ateroma.* IV Simposio Internacional sobre Lípidos y Aterosclerosis. Madrid 1994.

43.- Regnström J, Nilsson J, Tornvall P, Landou C, Hamsten A. *Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man.* Lancet 1992;339:1183-1187.

44.- Gey F, Puska P, Jordan P, Moser U. *Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology.* Am J Clin Nutr 1991;53:326S-334S.

45.- Fuhrman B, Oiknine J, Aviram M. *Iron induces lipid peroxidation in cultured macrophages, increases their ability to oxidatively modify LDL, and effects their secretory properties.* Atherosclerosis 1994;111:65-78.

46.- Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. *Consumption of red wine meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation.* Am J Clin Nutr 1995;61:1-6.

47.- Álvarez-Sala L, Millán J, de Oya M. *La dieta mediterránea en España. ¿Leyenda o realidad? (I). El estudio de Siete Países. Agunos elementos de la dieta mediterránea: el aceite de oliva y el vino tinto.* Rev Clin Esp 1996; 196: 548-56.

48.- Marqués Vidal P, Ducimetisre P, Evans A, Cambou JP, Arveiler D. *Alcohol consumption and myocardial infarction: A case-control study in France and Northern Ireland.* Am J Epidemiol 1996;143(11):1089-1093.

49.- Rimm EB. *Alcohol consumption and coronary heart disease: good habits may be more important than just good wine.* Am J Epidemiol 1996;143(11):1094-1097.

50.- Strong JP, Mc Gill HC. *The pediatric aspects of atherosclerosis.* J Atheroscler Res 1969;9:251-165.

51.- Enos W, Beyer J, Holmes R. *Pathogenesis of coronary disease in american soldiers killed in Korea.* Jama 1955;158 (11):912-913.

52.- Enos W, Holmes R, Beyer J. *Coronary Disease Among United States Soldiers Killed in Action in Korea.* Jama 1986;256 (20):2859-2862.

53.- Mcnamara J, Molot M, Stremple J, Cutting R. *Coronary Artery Disease in Combat Casualties in Vietnam.* Jama 1971;216 (7):1185-1189.

54.- Strong JP, Guzmann MA. *Decrease in coronary atherosclerosis in New Orleans.* Lab Invest 1980;43:297-301.

55.- Berenson GS. *Causation of Carsiovascular risk factors in Children: Perspectives on cardiovascular risk in early life.* Raven press, New York 1986:408.

56.-Newman WP, Freedman DS, Voors AW. *Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood presure to early atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study.* N Eng J Med 1986;314:138-144.

57.- Newman WP, Wattigney W, Berenson GS. *Autopsy studies in United States children and adolescents; relationship of risk factors to atherosclerosis lesions.* Ann NY Acad Sci 1991;623:16-25.

58.- Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoproteins cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report.* Jama 1990;264:3018-3024.

59.- Weismann D. *Systolic or diastolic blood pressure significance.* Pediatrics 1988;82(1):112-114.

60.- Rodríguez J. *Hipertensión arterial en la infancia.* Rev Esp Pediatr 1990;46(2):91-106.

61.- Mallinow MR. *Experimental models of atherosclerosis regression.* Atherosclerosis 1983;48:105-118.

62.-Holman RL, McGill HC, Strong JP, Griffon O. *The natural history of atherosclerosis.* Trans Assoc Life Ins Med Directors of América. 1956;40:86-114.

63.- Wisler RW, Vesselinovitch D. *Studies on regression of advanced atherosclerosis in experimental animals and man.* Ann NY Acad Sci 1976;275:363-378.

64.- Brandt R, Blankenhorn DH, Crawford DW, Brooks SH. *Regression and progressión of early femoral atherosclerosis in treated hyperlipoproteinemic patients.* Ann Intern Med 1997;86:139-146.

65.- Buchwald H, Moore RB, Varco RL. *Surgical treatment of Hyperlipemia.* Circulation 1974;49:1-37.

66.- Kannel W, Dawber T. *Atherosclerosis as a pediatric problem.* J Pediatr 1972;80(4):544-554.

67.- Masana L. *Progresión y regresión de la aterosclerosis.* En: "Temas actuales en Hiperlipidemias y Arteriosclerosis". Ediciones Espax SA 1992.

68.- Puska P, Vartiainen E, Pallonen U, Salonen J, Poyhia P, Koskela K. *The North Karelia Youth Project: Evaluation of Two Years of Intervention on Health Behavoir and CVD Risk Factors among 13 to 15 Year Old Children.* Prev Med 1982;11:550-570.

69.- Luepker R, Murray D, Jacobs D, Mitterlmark M, Bracht N, Carlaw R. *Community education for cardiovascular disease prevention: risk factor changes in the Minnesota heart health program.* Am J Public Health 1994;84(9):1383-1393.

70.- Brown G, Albers JJ. Fisher LD. *Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with higt levels of apolipoprotein* B. N Eng J Med 1990;323:1289-1298.

71.- Watts GF, Lewis B, Brunt JN. *Effects on coronary artery disease of lipid lowering diet, or diet plus cholestyramine in the St Thomas' atherosclerosis regression study (STARS).* Lancet 1992;339:563-569.

72.- McKeown T. *The role of medicine: dream, mirage or nemesis.* London: Nuffield Provintial Hospital Trust, 1971.

73.- Lalonde M. *A new perspective on the health of Canadians.* Otawa: Department of National Health and Welfare, 1974.

74.- Kornitzer M. *Vingt ans dèpidemiologie cardio-vasculaire. Le point de vue de l'epidemiologiste.* Rev Epidém et Santé Publ 1996;44:563-576.

75.- *Cardiovascular disease mortality in the developing countries.* World Health Statistics Quart. 46, 1993.

76.- Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. *Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed 15 years.* Circulation 1963; 28:381-395.

77.- McGill HC, Arias-Stella J, Carbonell LM. *General findings of the International Atherosclerosis Projet.* Lab. Invest 1968; 18:498-502.

78.- Keys A. *Coronary heart disease in Seven Countries.* Circulation 1974; 41(suppl I):1-211.

79.-Uemura K, Pisa Z. *Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950.* World Health Stat Quart 1988;41:155-179.

80.- Yarnell J, Limb E, Evans A. *Tendencia de la mortalidad cardiovascular en los países industrializados desde 1950:¿Existe alguna hipótesis que apoye y concuerde con los datos?* Cardiovasc risk fact 1994;3(2):77-86.

81.- Banegas J, Rodríguez P, Rodríguez F, Martín J, González J. *Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en España: ¿hacia donde vamos?.* Med Clin 1989;93:486-489.

82.- Banegas J, Villar F, Martín J, Rodriguez F, González J. *Relevancia de la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio en España.* Rev Clin Esp 1992;190(6):321-327.

83.- Balaguer-Vintró I, Sans S. *Coronary heart disease mortality trends and related factors in Spain.* Cardiology 1985;72:97-104.

84.- Ruiz de la Fuente S, Segarra L, Sabater A, Gonzalez J, Cortina P. *Tendencias actuales de la mortalidad por cardiopatía isquémica en España.* Rev Esp Cardiol 1987;40:311-316.

85.- Rodriguez P, Navarro C, Tormo MJ. *Mortalidad cardiovascular en Murcia 1975-1982. Análisis de tendencias.* Rev Esp Cardiol 1989;42 (supl I):62-66.

86.- *Información epidemiológica y actividades de prevención primaria cardiovascular en España y sus Comunidades Autonomas.* Serie de informes técnicos Nº6. Dirección general de Salud Pública. Ministerio de sanidad y Consumo 1995.

87.- Olalla MT, Rodero I, Medrano MJ. *Mortalidad por enfermedades cerebrovasculares.* Boletín epidemiológico semanal 1995; 3: 257-260.

88.- *Diagnóstico de salud de Navarra, 1993. Seguimiento de los objetivos del Plan de Salud de Navarra.* Informes técnicos. Departamento de Salud, Gobierno de Navarra 1995;165.

89.- Barricarte, A. *Fuerte descenso de la mortalidad por cardiovasculares en Navarra.1976-1986.* Boletín de Salud Pública de Navarra;1987:1-5.

90.- Hernández M, Sangrós J, Sandua M, Villanueva N, Jorio S, Expósito A. *Tendencias de la mortalidad por cardiopatía isquémica en la población de 15 a 64 años en Navarra. Período 1975-1993.* Boletín de Salud Pública de Navarra 1996; 22: 16-19.

91.- Instituto Nacional de Estadística. *Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Año 1991.* Madrid: Instituto Nacional de Estadística 1994.

92.- *Navarra ante la estrategia de Salud para Todos.* Plan Navarro de Salud. Fondo de publicaciones del Gobierno de Navarra 1991:67-78.

93.- Departament de Sanitat i Seguretat Social. *Plan de Salud de Cataluña. 1993-1995.* Cataluña: Generalitat de Catalunya;1993.

94.- *Plan de Saúde de Galicia. 1993-1997.* Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade. 1993.

95.- *Plan de Salud Comunidad Autónoma de Las Islas Baleares.* Documento previo. Palma de Mallorca. Govern Balear; Consellería de Sanitat. 1996.

96.- *Plan de Salud de Castilla y León. Junta de Castilla y León.* Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Dirrección General de Salud Pública y Asistencia. 1991.

97.- R Pineault, Daveluy C. *La planificación Sanitaria. Conceptos, métodos, estrategias.* Ed. Masson 1990.

98.- *¿Cómo estamos en Salud?* Servicio de Planificación del Departamento de Salud. Gobierno de Navarra Pamplona: Fondo de Publicaciones del Gobierno de Navarra; 1993.

99.- Kleinbaum DG, Kupper, LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research: Principles and quantitative methods.* Belmont, life time marning 1982.

100.- González, C; Svatetz; Agudo Trigueros, A. *Factores de riesgo.Aspectos generales. Manual de Atención Primaria.* Ed. Doyma 1993;453-462.

101.- Mac Mahon, B; Pught, TF. *Principios y métodos de epidemiología.* México, Prensa Médica Mexicana; 1983.

102.- Shlesselman, JJ. *Case-control studies: Design, conduct, analysis.* Nueva York, Oxford University Press; 1992.

103.- Breslow, NW; Day, NE. *Statistical methods in cancer research. The analysis of case-control studies.* IARC Scientific Publications; 1980; 1(32).

104.- Dawber, TR. The Framingham Study. *The epidemiology of atherosclerotic disease.* Cambridge, Mass: Havard University Press; 1980.

105.- Coon, WW; Willis, PK; Keller, JB. *Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh Community Health Study.* Circulation; 1973; 48: 839-846.

106.- Dyer, AR. *An analysus if the relationship of systolic blood pressure serum cholesterol and smoking to 14 year mortality in the Chicago People's Gas Company Study. H. Coronary and cardiovascular mortality in two competing risk models.* J Chron Dis; 1975; 28: 571-578.

107.- The Poolong Project Research Group. *Relationship of blood pressure serum cholesterol, smoking habit, relativ weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final report of the Pooling Project.* J Chron Dis; 1978; 31:201-306.

108.- Gertler, MM; White, PD. *Coronary heart disease in young adults.* Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1954.

109.- Tomás Abadal, L; Balaguer Vintró, I; Bernades Bernat, E. *Factores de riesgo e incidencia de nuevos casos en el estudio prospectivo de la cardiopatía isquémica de Manresa.* Rev Esp Cardiol; 1976; 29: 127-135.

110.- Tomás Abadal, L. *Estudio prospectivo sobre cardiopatía coronaria de Manresa: 15 años de seguimiento.* Rev Clin Esp;1987; 180: 4-7.

111.- Tomás Abadal, L; Varas Lorenzo, C; Balaguer Vintró, I. *Riesgo coronario e incidencia de nuevos casos de cardiopatía coronaria a los 15 años de seguimiento del estudio de Manresa.* Rev Lat Cardiol; 1986; 7(369-378).

112.- Stamler J. *Epidemiology of Coronary Heart Disease.* Med Clin North Am 1973;57 (1):5-46.

113.- Smith CA, Pratt M. *Cardiovascular disease. Chronic disease epidemiology and control.* American Public Health Association 1993.

114.- Pajak A. *Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-64 years. The WHO MONICA project.* Wld Hlth Statisc Quart 1988;41:115-139.

115.- ERICA research group. *The CHD risk-map of Europe.* European Hearth Journal 1988;9(supp):5-36.

116.- Van Horn L, Ballew C, Liu K, Ruth K, McDonald A, Hilner J et al. *Diet, body size, and plasma lipids-lipoproteins in young adults: Differences by race and sex. The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study.* Am J Epidemiol 1991;133(1):9-23.

117.- Benfante R, Hwang L, Masaki K, Curb J. *To what extent do cardiovascular risk factor values measured in elderly men represent their midlife values measured 25 years earlier? A preliminary report and commentary from the Honolulu heart program.* Am J Epidemiol 1994;140(3):206-216.

118.- Bots M, Grobbee D, Hofman A. *High blood pressure in the elderly.* Epidemiol Rev 1991;13:294-314.

119.- Banegas J, Villar F, Pérez de Andrés C, Jiménez R, Gil E, Muñiz J. *Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años.* Rev San Hig Púb 1993;67:419-445.

120.- Ministerio de Sanidad y Consumo. *Control de la hipertensión arterial en España.* Rev Esp Salud Pública 1996;70:139-210.

121.- Subdirección General de Epidemiología, Promoción y Educación para la Salud. *Encuesta Nacional de Salud de España 1995.* Ministerio de Sanidad y Consumo 1996.

122.- Jover Sanz E. *El tabaco como factor de riesgo cardiovascular. Sus implicaciones en el metablismo lipídico. En :* "Lípidos plamáticos: sus implicaciones patológicas" Ed. Merck, Madrid 1992.

123.- Kannel WB, McGee DL, Castelli WP. *Latest perspective on cigarette smoking and cardiovascular disease: The Framingham Study.* J Cardiac Rehabil 1984; 4:266-277.

124.- Pooling Project Research Group. *Relatioship of blood pressure, serum cholesterol, smonking habit, relative weight, and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project.* J Chronic dis 1978; 31:201-306.

125.- Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek H, Anderson JT, Simonson E. *Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed for fifteen years.* Circulation 1963, 28:381-395.

126.- Doll R, Peto R. *Mortality in relation to smoking: 20 years observations on male British doctors.* Br Med J 1976, 2:1525-1536.

127.- Hammond EC. *Smoking in relation to the death rates of one million men and women. En: Haenzel, W., de., Epidemiological approaches to the study of cancer and other chronic diseases. U.S.* Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, 1966; monografia 19:127-204.

128.- Best EWR. *A Canadian study of smoking and health.* Department of National Health and Welfare, Epidemiology Division. Health Services Branch, Biostatistics Division, Research and Statistics Directorate, Ottawa, 1966.

129.- Moreno-Sueskun I. *Hábitos alimentarios de la población navarra, 1989-90.* Departamento de Salud, serie de informes técnicos nº 6. Gobierno de Navarra. Pamplona 1993.

130.- Tojo R, Leis R, Recarey D, Pavón P. *Dietary habits of preschool and school-aged children: health risks and strategies for intervention.* En "Feeding from toddlers to adolescence. Ed by Angel Ballabriga, Nestlé Nutrition Workshop Series, vol.37. Philadelpia, 1996.

131.- Guilland JC, Aubert R, Lhuissier M, Peres G, Montagnon B, Fuchs F, Merlet N, Astorg O. *Computerized analysis of food records: role of coding and food composition database.* Eur J Clin Nutr 1993;47:445-453.

132.- Hammond J, Nelson M, Chinn S, Rona R. *Validation of a food frequency questionnaire for assessing dietary intake in a study of coronary heart disease risk factors in children.* Eur J Clin Nutr 1993;47:242-250.

133.- Serra L, Morales D, Domingo C, Caubet E, Ribas L, Nogués R. *Comparación de dos métodos de valoración de la ingesta de alimentos y nutrientes: recordatorio de 24 horas y cuestionario de frecuencia semicuantitativo.* Med Clin 1994;103:652-656.

134.- Van't Veer P, Kardinaal A, Bausch-Goldbohm R, Kok F. *Biomarkers for validation.* Eur J Clin Nutr 1993;47(2):S58-S63.

135.- Portugal-Alvarez J. *La obesidad como factor de riesgo metabólico y vascular.* Ediciones Merck 1992 pp 55-65.

136.- Imeson J, Haines A, Meade T. *Skinfold thickness, body mass index and ischaemic heart disease.* J Epidemiol and Comm Health 1989;43:223-227.

137.- Jones IG, Cameron D. *Social class: an embarrassment to epidemiology? Comm* Med 1984; 6:37-46.

138.- Krieger N, Fee E. *Social calss: The missing link in U.S. Health data.* Int J Health 1994; 24(1):25-44.

139.- Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Rodríguez C. *Economic and social factors associated with body mass index and obesity in the Spanish population aged 20-64 years.* European J public health 1995; 5:193-198.

140.- Fernández-Miranda C, Hernando Jerez A, Pulido Ortega F, Gutiérrez Gutiérrez MT, Martín-Vidales Carranceja M, Casquero Junquera J, Arce Arnaez A. *Estudio de la hipercolesterolemia en la población infantil de Valdemoro.* An Med Interna 1994; 11(2):67-70.

141.- Bergström E, Hernell O, Persson LA. *Cardiovascular risk indicators cluster in girls from families of low socio-economic status.* Acta Paediatric 1996;85:1083-90.

142.- Guembe M. *Factores de riesgo cardiovascular: Hipertensión arterial y perfil lipídico en población navarra de 18 a 64 años.* Boletín de Salud Pública de Navarra 1994;7:2-8.

143.- Brook C. *Cardiovascular risk factors in childhood.* Arch Dis Child 1981;56:412-415.

144.- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola A. *Riesgo cardiovascular en niños y adolescentes.* Act Ped Esp 1991; 49: 391-396.

145.- Elcarte R, Gascó M. *Significación del colesterol como factor de riesgo en niños y adolescentes.* An Esp Pediatr 1991; 35(S 46): 176-179.

146.- Sánchez M, González A, García B, Santos M, Serna C, Arias M. *Patrón lipídico de niños y adolescentes de Madrid.* An Esp Pediatr 1992;37(3):205-210.

147.- Tojo R, Leis R, Queiro T, Pavón P. *Dieta y otros factores de riesgo de hipercolesterolemia y aterogenicidad en la edad infantil. Prevención cardiovascular.* En "Nutrición en pediatría extrahospitalaria". Ed. Ergón, Madrid 1995.

148.- Lauer R, Connor W, Keaverton P, Reiter M, Clarke W. *Coronary heart disease risk factors in school children: The Muscatine study.* J Pediatr 1975;86(5):697-706.

149.- Rissanen A, Nikkilä E. *Aggregation of coronary risk factors in families of men with fatal and non-fatal coronary heart disease.* British Heart J 1979;42:373-380.

150.- Schrott H, Clarke W, Wiebe D, Connor W, Lauer R. *Increased Coronary Mortality in Relatives of Hypercholesterolemic School Children: The Muscatine Study.* Circulation 1979;59 (2):320-326.

151.- Sveger T, Fex G, Borgfors N. *Hyperlipidemia in School Children with Family Histories of Premature Coronary Heart Disease.* Acta Paediatr Scand 1987;76:311-315.

152.- Sniderman A, Teng B, Genest J, Cianflone K, Wacholder S, Kwiterovich P. *Familial Aggregation and Early Expression of Hyperapobetalipoproteinemia.* Am J Cardiol 1985;55:291-295.

153.- Lee J, Lauer R, Clarke W. *Lipoproteins in the progeny of young men with coronary artery disease: children with increased risk.* Pediatrics 1986;78 (2):330-337.

154.- Annest J, Sing C, Biron P, Mongeau J. *Familial aggregation of blood pressure and weight in adoptive families.* Am J Epidemiol 1983;117(4):492-506.

155.- Wilson D, Klesges L, Klesges R, Eck L, Hackett-Renner C, Alpert B et al. *A propective study of familial aggregation of blood pressure in young children.* J Clin Epidemiol 1992;45(9):959-969.

156.- Whincup P. *Blood pressure in British children: associations with adult blood pressure and cardiovascular mortality.* Lancet 1988;2(8616):890-3.

157.- Grobbee D. *Predicting hypertension in childhood: value of blood pressure measurement and family history.* J Am Col Nutr 1992;11 (S):55S-59S.

158.- Ibsen K. *Factors influencing blood pressure in children and adolescents.* Acta Paediatr Scand 1985;74:416-422.

159.- Charles M, Pettitt D, Hanson R. *Familial and metabolic factors related to blood pressure in Pima indian children.* Am J Epidemiol 1994;140:123-31.

160.- Rabbia F, Veglio F, Pinna G, Oliva S, Surgo V, Rolando B. *Cardiovascular risk factors in adolescence: prevalence and familial aggregation.* Prev Med 1994;23:809-815.

161.- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola A. *Estudio de Navarra (PECNA). Hiperlipidemias. Valores medios y percentilados de lípidos y lipoproteínas en una población infanto-juvenil. Correlación con parámetros antropométricos.* An Esp Pediatr 1993; 38: 307-315.

162.- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola A. *Estudio de Navarra (PECNA). Prevalencia de hipertensión arterial, hiperlipidemia y obesidad en la población infanto-juvenil de Navarra. Asociación de estos factores de riesgo.* An Esp Pediatr 1993; 38: 428-436.

163.- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola A. *Estudio de Navarra (PECNA). Correlación de la tensión arterial, en una población infanto-juvenil, con parámetros antropométricos y bioquímicos.* An Esp Pediatr 1993;39:5-9.

164.- Tojo R, Leis R, Queiro T, Pavón P. Cardiovascular risk factors in children and adolescents. Interrelationship between family history, living habits and lipid profile. En "Infant nutrition in special situations". Ed. Ergón, Madrid 1995.

165.- National Cholesterol Education Program: *Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children And Adolescents.* Pediatrics 1992;89(supp 2):525-574.

166.- Michel U, Riechers B. *Cardiovascular risk factors in schoolchildren.* J Am Col Nutr 1992;11(S):36S-40S.

167.- Freeman W, Weir DC, Whitehead JE. *Association between risk factors for coronary heart disease in schoolboys and adults mortality rates in the same localities.* Arch Dis Child 1990;65:78-83

168.- Ten Kate L, Boman H, Diager S, Motulsky A. *Familial Aggregation of Coronary Heart Disease and Its Relation to Known Genetic Risk Factors.* Am J Cardiol 1982;50:945-953.

169.- Kannel W, Dawber T. *Atherosclerosis as a pediatric problem.* J Pediatr 1972;80 (4):544-554.

170.- Nora J. *Identifying the child at risk for coronary disease as an adult: A strategy for prevention.* J Pediatr 1980;97 (5):706-714.

171.- Berenson G, Srinivasan S, Freedman D, Radhakrishnamurty B, Dalferes E. *Review: Atherosclerosis and its Evolution in Childhood.* Am J Med Scien 1987;294 (6):429-440.

172.- Orchard T, Donahue R, Kuller L, Hodge P, Drash A. *Cholesterol screening in childhood: does it predict adult hypercholesterolemia?* The Beaver County experience. J Pediatr 1983;103(5):687-691.

173.- Sánchez Bayle M, González Vergaz A, García Cuartero B, Santos M, González Requejo A. *Is a parental history of coronary arterial disease in children as discriminating as their lipoprotein profile.* Int J Cardiol 1992;36:267-271.

174.- Garcia R, Moodie D. *Routine cholesterol surveillance in childhood.* Pediatrics 1989;84:751-755.

175.- Williams S, Hunt S, Barlow G, Wu L, Hopkins P, Schumacher M. *Prevention of familial cardiovascular disease by screening for family history and lipids in youths.* Clin Chemist 1992;38 (8):1555-1560.

176.- Faigel HC. *Screening college students for hypercholesterolemia.* J Am Coll Health 1992;40:272-275.

177.- Labarthe D, Eissa M. *Factores de riesgo en la niñez y la adolescencia. Detección y actuaciones posibles.* Hipertens Arterioscl 1989;1(2):53-60.

178.- Gillman M. *Screening for familial hypercholesterolemia in childhood.* Am J Dis Child 1993;147:393-396.

179.- Finberg L, Bell E, Dweck H, Hatch T, Holmes F, Krechtmer N. *Indications for cholesterol testing in children.* Pediatrics 1989;83 (1):141-142.

180.- Dennison B, Jenkins P, Pearson T. *Challenges to implementing the current pediatric cholesterol screening guidelines into practice.* Pediatrics 1994;94(3):296-302.

181.- Larsson B, Vaara I. *Cholesterol screening of seven-year-old children. How to identify children at risk.* Acta Paediatr Scand 1992;81:315-318.

182.- Lauer R, Clarke W. *Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine study.* Jama 1990;264 (23):3034-3038.

183.- Resnicow K, Berenson G, Shea S, Srinivasan S, Strong W, Wynder E. *The case against "the case against childhood cholesterol screening".* Jama 1991;265(22):3003-3005.

184.- Finberg L, Bell E, Dweck H, Hatch T, Holmes F, Krechtmer N. *Indications for cholesterol testing in children.* Pediatrics 1989;83 (1):141-142.

185.- Starc T, Belamarich P, Shea S, Dobrin-Seckler B, Dell R, Gersony W. *Family history fails to identify many children with severe hypercholesterolemia.* Am J Dis Child 1991;145:61-64

186.- Colimon KM. *Fundamentos de epidemiología.* Ed Díaz de Santos,1987.

187.- Wong N, Hei T, Qaqundah P, Davidson D, Bassin S, Gold K. *Television viewing and pediatric hypercholesterolemia.* Pediatrics 1992;90 (1):75-79.

188.- Brotons C, Rivero E, Perich R. *La hipercolesterolemia en la infancia y la adolescencia.* Form Med Cont Aten Prim 1994;1 (4):231-237.

189.- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola A. *Estudio de Navarra (PECNA). Comparación de lípidos y lipoproteínas con otras poblaciones infantiles.* Act Ped Esp 1992;50:909-918.

190.- Muñoz Calvo MT. *Tratamiento dietético de las hipercolesterolemias.* En Hernández Rodriguez M. "Alimentación infantil" Ed. Díaz de Santos. Madrid, 1993.

191.- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola A. *Estudio de Navarra (PECNA). Variaciones de los niveles medios de colesterol y triglicéridos de una población infanto-juvenil según edad y sexo.* An Esp Pediatr 1993; 38:159-166.

192.- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola A . Estudio de Navarra (PECNA). Hiperlipemias III. *Variaciones de los niveles medios HDL y de los cocientes de riesgo lipídico de una población infanto-juvenil según edad y sexo.* An Esp Pediatr 1993; 38:198-204.

193.- Elcarte López R. *Factores de riesgo cardiovascular en la población Infanto-juvenil de Navarra.* Tesis Doctoral. Universidad de Navarra,1990.

194.- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola A. *Estudio de Navarra (PECNA). Hiperlipemias V. ¿Cuál es la mejor definición de hiperlipemia en la edad infanto-juvenil?* An Esp Pediatr 1993;38:317-322.

195.- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola. *Estudio de Navarra (PECNA). Prevalencia de hipertensión arterial en una población infanto-juvenil según grupos de edad, sexo y área sanitaria. Definición de esta patología.* Rev Esp Pediatr 1992; 4: 277-283.

196.- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola A. *Comparación de los niveles medios de tensión arterial.* Act Ped Esp 1992; 50: 833-840.

197.- Salcedo MA, Iñigo J, Repáraz F, Elcarte R. *Modificaciones en la prevalencia de hipertensión arterial en la población infanto-juvenil de Navarra (1987-1993).* Act Ped Esp 1996;54:486-494

198.- Sánchez R, Labarthe D, Forthofer R, Fernández-Cruz A. *National standars of blood pressure for children and adolescents in Spain: international comparisons.* Int J Epidemiol 1992;21(3):478-487.

199.- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola A. *Estudio de Navarra (PECNA). Valores percentilados de los medidores de obesidad y sus variaciones según edad y sexo.* Act Ped Esp 1993;51:110-118.

200.- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola A. *Estudio de Navarra (PECNA). Comparación de los valores medios de peso, talla y los medidores de obesidad con los de otras poblaciones.* Act Ped Esp 1993;51:120-126.

201.- Williams D, Going S, Lohman T, Harsha D, Srinivasan S, Webber L. *Body fatness and risk for elevated blood pressure total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents.* Am J Public Health 1992;82(3):358-363.

202.- Moussa M, Skaik M, Selwanes S. *Contribution of body fat and fat pattern to blood pressure level in school children.* Eur J Clin Nutr 1994;48:587-90.

203.- Resnicow K, Morabia A. *The relation between body mass index and plasma total cholesterol in a multiracial sample of US schoolchildren.* Am J Epidemiol 1990;132:1083-1090.

204.- NIH Consensus Conference. *Triglyceride, high density lipoprotein and coronary heart disease.* Jama 1993;269:505-510

205.- Burns T, Moll P, Lauer R. *The relation between ponderosity and coronary risk factors in children and their relatives. The Muscatine ponderosity family study.* Am J Epidemiol 1989;129(5):973-987.

206.- Montero C, Dalmau V. *Lipoproteínas y apoproteínas (A1 y B) como factores predictivos de riesgo aterogénico en niños obesos.* Rev Esp Pediatr 1991;47:113-120.

207.- Hubbert HB, Feinleib M, McNamara. *Obesity as a independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study.* Circulation 1983;67:986-977.

208.- Ernst N, Obarzanek E. *Child health and nutrition: Obesity and high blood cholesterol.* Prev Med 1994;23:27-436.

209.- The National Heart Blood Institute Growth and Health Study Research Group. *Obesity and cardiovacular disease risk factors in black and white girls: the NHLBI growth and health study.* Am J Public Health 1992;82(12):1613-1620.

210.- Galuska DA, Serdula M, Pamuk E, Siegel PZ, Byers T. *Trends in overweight among US adults from 1987 to 1993: A multistate telephone survey.* Am J Public Health 1996;86(12):1729-1735.

211.- Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. *Overweight prevalence and trneds for children and adolescents. The National healt and nutrituion examination surveys, 1963 to 1991.* Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149: 1085-1091.

212.- Shear CL, Freedman DS, Burke GL, Harsha DW, Webber LS, Berenson GS. *Secular trends of obesity in early life: The Bogalusa Heart Study.* Am J Public Health 1988;78:1: 75-77.

213.- Lehingue Y, Picot MC, Millot I, Fassio F. *Acriossemente de la prévalence de l'obesité chez les enfants de 4-5 ans dan un département français entre 1988 et 1993.* Rev Epidém et Santé Public 1996;44(37-46).

214.- *Factores de Riesgo Cardiovascular en la Región de Murcia, 1992.* Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales. Serie Informes N° 20:61-62.

215.- Kaplan GA, Keil JE. *Socioeconomic factors and cardiovascular disease: A review of the literature.* Circulation 1993;88:1973-98.

216.- Moller J, Allen H, Clark E, Dajani A, Golden A, Hayman L. *Report of the task force on children and youth.* Circulation 1993;5(1):2479-2486.

217.- Pekkanen J, Nissinen A, Vartiainen E, Salonen J, Punsar S, Karvonen MJ. *Changes in serum cholesterol level and mortality: A 30-year follow-up.* Am J Epidemiol 1994;139(2):155-165

218.- Banegas J, Rodríguez F, Martín J, del Rey J. *Comer menos grasa para prevenir la cardiopatía isquémica. Impacto potencial de las estrategias poblacional e individual de control de la colesterolemia en España.* Med Clin 1993;101:81-86.

219.- Alexandrov A, Maslennikova GYA, Kulikov S, Propirnij G, Perova N. *Primary prevention of cardiovascular disease: 3-year intervention results in boys of 12 years of age.* Prev Med 1992;21:33-62.

220.- Veterans administration cooperative study group. *Effects of treatment on morbidity in hipertension. Results in patients with diastolic blood presure averaging 90 through 114 mmHg.* Jama 1970;213:1143-1152.

221.- Doll R, Hill AB. *Mortality in relation to smoking: ten years observation of british doctors.* Br Med J 1964;1:1399-1410.

222.- Turpeinen D, Miettinen M, KarvonenMJ. *Dietary prevention of coronary heart disease: long term experiment.* Am J Clin Nutr 1968;21:255-276.

223.- WHO. *Methodology of multifactor preventive trials in ischaemic hearth disease.* Report on a Working Group. Regional office for Europe. Copenhagen 1971.

224.- Stamler J, Wentworth D, Neaton J. *Is Relationship Between Serum Cholesterol and Risk of Premature Death From Coronary Heart Disease Continuous and Graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial.* Jama 1986;256(20):2823-2828.

225.- Leren P. *The Oslo Diet-Heart Study. Eleven-Year Report.* Circulation 1970;42:935-942.

226.- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trials Results. *I Reduction in incedence of coronary heart disease.* Jama 1984;251:351-364.

227.- Blankenhorn DH, Nessinm SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. *Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypassgrafts.* Jama 1987;257(23):3233-3240.

228.- Frick M H, Elo O, Haapa K. *Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dislipemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease.* N Eng J Med 1987;317:1237-1245

229.- Farguhar JW, Maccoby N, Wood PD. *Community education for cardiovascular health.* Lancet 1977;1:1192-1195.

230.- Murray D, Kurth C, Mullis R, Jeffery R. *Cholesterol reduction through low-intensity interventions: Results from the Minnesota heart program.* Prev Med 1990;19:181-189.

231.- Luepker RV, Rastam L, Hannan PJ, Murray DM, Gray C, Baker WL. *Community education for cardiovascular disease prevention.* Am J Epidemiol 1996; 144(4):351-362.

232.- Winleby M. *The future of Community-Based cardiovascular disease intervention studies.* Am J Public Health 1994;84(9):1369-1372.

233.- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infraction in patients with average cholesterol levels.* N Eng J Med 1996;335:1001-1009.

234.- Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K. *Cholesterol cowering and the use of healthcare resources. Results of the Scandinavian survival study.* Circulation 1996; 93: 10: 1796-1802.

235.- Law MR, Thompson SG, Wald NJ. *Assessing possible hazars of reducing serum cholesterol.* Br Med J 1994;308:373-379.

236.- Shannon B, Tershakovec A, Martel J, Achterberg C, Cortner J, Smiciklas-Wright H. *Reduction of elevated LDL-Cholesterol levels of 4 to 10 year old children through home-based dietary education.* Pediatrics 1994;94(6):923-927.

237.- Moreno Aznar L, Sarria Chueca A, Mur Llorente M, L zaro Almarza A, Rubio Calvo E, Roda Altes L. *Variabilidad en la respuesta a una dieta pobre en*

grasa y en colesterol en niños afectos de distintos tipos de dislipoproteinemia. An Esp Ped 1994;41(6):377-382.

238.- Muñoz Calvo MT, Argente Oliver J, Cocho Gómez P, Barrio Sabador V, Bonet Serra B, Hernández Rodriguez M. *Dislipemias primarias en la infancia y la adolescencia: Efectos de tratamiento dietético y farmacológico.* An Esp Ped 1996;45(4):386-391.

239.- Twisk JW, Kemper HC, Mellenbergh GJ. *Mathematical and analytical aspects of tracking.* Epidemiol Rev 1994;16(2):165-83.

240.- Sánchez Bayle M, González Requejo A, Asensio J, Baeza J, Vila S, Arnaiz P. *Serum lipids and apolipoproteins in Spanish children and adolescents: a 5 year follow-up.* Acta Paediatr 1996;4:292-294.

241.- Frerichs R, Srinivasan S, Webber L, Berenson G. *Serum cholesterol and triglyceride levels in 3.446 children from a biracial community. The Bogalusa Heart Study.* Circulation 1976;54:302-309.

242.- Voors A, Webber L, Frerichs R, Berenson G. *Body height and body mass as determinants of basal blood pressure in children. The Bogalusa Heart Study.* Am J Epidemiol 1977;106(2):101-108.

243.- Srinivasan S, Frerichs R, Berenson G. *Serum lipid and lipoprotein profile in school children from a rural community.* Clin Chim Acta 1975;60:293-302.

244.- Webber L, Frank G, Smoak C, Freedman D, Berenson G. *Cardiovascular Risk Factors from Birth to 7 Years of Age: The Bobalusa Heart Study: Design and participacion.* Pediatrics 1987;80(5):767-816.

245.- Voors A, Foster T, Frerichs R, Webber L, Berenson G. *Studies of Blood Pressures in Children, Ages 5-14 Years, in a Total Biracial Community. The Bogalusa Heart Study.* Circulation 1973;54:319-327.

246.- Voors A, Webber L, Berenson G. *Blood pressure of children, ages 2 1/2-5 1/2 years, in a total community. The Bogalusa Heart Study.* Am J Epidemiol 1978;107(5):403-411.

247.- Srinivasan S, Frerichs R, Webber L, Berenson G. *Serum lipoprotein profile in children from a biracial community. The Bogalusa Heart Study.* Circulation 1976;54:309-318.

248.- Shear C, Freedman D, Burke G, Harsha D, Berenson G. *Body Fat Patterning and Blood Pressure in Children and Young Adults. The Bogalusa Heart Study.* Hypertension 1987;9 (3):236-244.

249.- Smoak C, Burke G, Webber L, Harsha D, Srinivasan S, Berenson G. *Relation of obesity to clustering of cardiovascular disease risk factors in children and young adults. The Bogalusa Heart Study.* Am J Epidemiol 1987;125:364-372.

250.- Shear C, Webber L, Freedman D, Srinivasan S, Berenson G. *The relationship between parental history of vascular disease and cardiovascular disease*

risk factors in children: The Bogalusa Heart Study. Am J Epidemiol 1985;122:762-71.

251.- Kikuchi D. *Relation of serum lipoprotein lipids and apolipoproteins to obesity in children: the Bogalusa Heart Study.* Prev Med 1992;21:177-90.

252.- Webber L, Cresanta J, Voors A, Berenson G. *Tracking of cardiovascular disease risk factor variables in school-age children.* J Chronic Dis 1983;36(9):647-660.

253.- Freedman D, Cresanta J, Srinivasan S, Webber L, Berenson G. *Longitudinal Serum Lipoprotein Changes in White Males During Adolescence: The Bogalusa Heart Study.* Metabolism 1985;34 (4):396-403.

254.- Shear C, Burke G, Freedman D, Berenson G. *Value of Childhood Blood Pressure Measurements and Family History in Predicting Future Blood Pressure Status: Results From 8 Years of Follow-up in the Bogalusa Heart Study.* Pediatrics 1986;77(6):862-869.

255.- Berenson G, Srinivasan S, Hunter S, Nicklas T, Freedman D, Shear C. *Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: The Bogalusa heart study.* Am J Med Scien 1989;298 (3):141-149.

256.- Webber L, Cresanta J, Croft J, Srinivasan S, Berenson G. *Transitions of cardiovascular risk from adolescence to young adulthood. The Bogalusa heart study: II. Alterations in anthropometric blood pressure and serum lipoprotein variables.* J Chronic Dis 1986;39(2):91-103.

257.- Freedman D, Shear C, Srinivasan SW, LS, Berenson G. *Tracking of serum lipids and lipoproteins in children over an 8-year period: The Bogalusa heart study.* Prev Med 1985;14:203-216.

258.- Webber L, Srinivasan S, Wattigney W, Berenson G. *Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study.* Am J Epidemiol 1991;133:884-99.

259.- Berenson GS, Wattigney WA, Bao W, Srinivasan SR, Radhakrishnamurthy B. Rationale to study the early natural history of heart disease: the Bogalusa Heart Study. Am J Med Sci 1995 1995;310:S22-28.

260.- Clarke W, Schrott H, Leaverton P, Connor W, Lauer R. *Tracking of blood lipids and blood pressures in school age children: The Muscatine study.* Circulation 1978;58(4):626-634.

261.- Lauer R, Clarke W, Beaglehole R. *Level, trend, and variability of blood pressure during childhood: the Muscatine study.* Circulation 1984;69(2):242-249.

262.- Lauer R, Burns T, Clarke W. *Assessing Children's blood pressure. Considerations of Age and Body Size: The Muscatine Study.* Pediatrics 1975;75 (6):1081-1090.

263.- Clarke W, Woolson R, Lauer R. *Changes in ponderosity and blood pressure in childhood: the Muscatine study.* Am J Epidemiol 1986;124(2):195-207.

264.- Porkka K, Viikari J, Akerblom HK. *Tracking of serum HDL-Cholesterol and other lipids in children and adolescents: The cardiovascular risk in young finns study.* Prev Med 1991;20:713-724.

265.- Raitakari O, Porkka K, Ränäsen L, Rönnemaa T, Viikari J. *Clustering and six year cluster-tracking of serum total cholesterol, HDL-cholesterol and diastolic blood pressure in children and young adults. The cardiovascular risk in young Finns study.* J Clin Epidemiol 1994;47(10):1085-1093.

266.- Porkka K, Viikari J, Taimela S, Dahl M, Akerblom H. *Tracking and predictiveness of Serum Lipid and Lipoprotein Measurements in Chilhood: A 12-year Follow-up.* Am J Epidemiol 1994;140:1096-110.

267.- Mellies L, Laskarzewski P, Tracy T, Glueck C. *Tracking of high- and low-density-lipoprotein cholesterol from choldhood to young adulthood in a single large kindred with familial hypercholesterolemia.* Metabolism 1985;34(8):747-753.

268.- Laskarzewski P, Morrison J, Degroot I, Kelly K, Mellies M, Khoury P. *Lipid and lipoprotein tracking in 108 children over a four-year period.* Pediatrics 1979;64(5):584-590.

269.- Dine M, Gartside P, Glueck C, Rheines L, Greene G, Khoury P. *Where Do the Heaviest Children Come From? A Propective Study of White Children From Birth to 5 Years of Age.* Pediatrics 1979;63:1-7.

270.- Guo S, Beckett L, Chumlea W, Roche A, Siervogel RM. *Serial analysis of plasma lipids and lipoproteins from individuals 9-21 y of age 1-3.* Am J Clin Nutr 1993;58:61-67.

271.- Vobecky J, Grant A, Laplante P, David P, Vobecky J. *Hipercholesterolaemia in childhood: repercussions in adulthood.* Eur J Clin Nutr 1993;47(Suppl 1):S47-S56.

272.- Orchard T, Rodgers M, Hedley A, Mitchell J. *Changes in blood lipids and blood pressure during adolescence.* Br Med J 1980;280:1563-1567.

273.- Freedman D, Byers T, Sell K, Kuester S, Newell E, Lee S. *Tracking of serum Cholesterol Levels in a Multiracial Sample of Preschool Children.* Pediatrics 1992;90(1):80-86.

274.- Boulton T. *Serum cholesterol in early childhood. Familial and Nutritional Influences and the Emergence of Tracking.* Acta Paediatr Scand 1980;69:441-445.

275.- Kallio M, Salmenperä L, Siimens M, Perheentupa J, Miettinen T. *Tracking of Serum Cholesterol and Lipoprotein Levels from the First Year of Life.* Pediatrics 1993;91(5):949-954.

276.- Sporik R, Johnstone J, Cogswell J. *Longitudinal study of cholesterol values in 68 children from birth to 11 years of age.* Arch Dis Child 1991;66:134-137.

277.- Klag M. *Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease.* N Engl J Med 1993;328:313-8.

278.- Andersen L, Haraldesdottir J. *Tracking of cardiovascular disease risk factors including maximal oxygen uptake and physical activity from late teenage to adulthood. An 8-year follow-up study.* J Intern Med 1993;234:309-315.

279.- Kannel W, Castelli W, Gordon T. *Cholesterol in the Prediction of Atherosclerotic Disease. New Perspectives Based on the Framingham Study.* An Inter Med 1979;90:85-91.

280.- Anderson K, Castelli W, Ley D. *Colesterol y mortalidad. Treinta años de seguimiento del Estudio de Framingham.* Jama (edición española) 1987;257:2176-2180.

281.- Keys A. *The study program and objectives.* Circulation 1970;XLI(4):1-211.

282.- Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Van Buchem F, Buzina R, Djordjevic B. *Coronary Heart Disease: Overweight and Obesity as Risk Factors.* Ann Inter Med 1972;77 (1):15-27.

283.- Widhalm K, Strobl W, Westphal G. *Age dependency and tracking of serum lipids and lipoproteins in healthy children aged 11 to 14 years.* Atherosclerosis 1981;38:189-196.

284.- Spyckerelle Y, Steinmetz J, Deschamps JP. *Comparaison a cinq ans d'intervalle des taux de cholestérol, glucose et acide urique chez l'enfant et l'adolescent.* Arch Fr Pediatr 1992;49:875-81.

285.- Lauer R, Anderson A, Beaglehole R, Burns T. *Factors Related to Tracking of Blood Pressure in Children. U.S. National Center for Health Statistics Health Examination Surveys Cycles II and III.* Hypertension 1984;6(3):307-314.

286.- Beaglehole R, Salmond C, Eyles E. *A longitudinal study of blood pressure in Polynesian children.* Am J Epidemiol 1977;105(1):87-89.

287.- Suh I, Nam C, Lee E, Kim I, Lee S. *Blood pressure tracking in Korean schoolchildren.* Int J Epidemiol 1994;23(4):710-715.

288.- Mori C, Watanabe K, Haneda N, Harada Y, Zhong Z, Nishio T. *Quantitative analysis of the tracking of blood presure and relative factors in Childhood: Shimane Heart Study.* Clin Exp Pharm Phys 1992;19(Suppl.20):69-74.

289.- Hait H, Lemeshow S, Rosenman K. *A Longitudinal Study of Blood Pressure in a National Survey of Children.* Am J Public Health 1982;72(11):1285-1287.

290.- Nelson M. *Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels.* Am J Epidemiol 1992;136:633-45.

291.- Beckett L. *Serial changes in blood pressure from adolescence into adulthood.* Am J Epidemiol 1992;135:1166-77.

292.- Yong L-C, Kuller L. *Tracking of blood pressure from adolescence to middle age: The Dormont High School Study.* Prev Med 1994;23:18-426.

293.- Hofman A, Valkenburg H. *Determinants of change in blood pressure during childhood.* Am J Epidemiol 1983;117(6):735-743.

294.- Hofman A, Velkenburg H, Maas J, Groustra F. *The natural history of blood pressure in childhood.* Int J Epidemiol 1985;14(1):91-96.

295.- Andre J, Deschamps J, Petit J, Gueguen R. *Change of blood pressure over five years in childhood and adolescence.* Clin and Exper. Theory and Practice 1986;8:539-545.

296.- Freedman DS, Shear CL, Burke GL, Srinivasan SR, Webber LS, Harsha DW, Berenson GS. *Persistence of juvenile-onset obesity over eight years: The Bogalusa Heart Study.* Am J Public Health 1987;77(5):588-592.

297.- Sohar E, Scapa E, Ravid M. *Constancy of relative body weight in children.* Arch Dis Child 1973;48:389-392.

298.- Zack P, Harlan W, Leaverton P, Cornoni-Huntley J. *A longitudinal study of body fatness in childhood and adolescence.* J Pediatr 1979;95(1):126-130.

299.- Peckham CS, Stark O, Simonite V, Wolff Oh. *Papers and short reports.* Br Med J 1983; 286: 1237-1242.

300.- Stark LS, Atkins E, Wolff OH, Douglas JWB. *Lonjitudinal study of obesity in the National Survey of Health and Development.* Br Med J 1981;283:13-17.

301.- Fisch R, Bilek M, Ulstrom R. *Obesity and Leanness at Birth and Their Relationship to Body Habitus in Later Childhood.* Pediatrics 1975;56:521-527.

304.- Knittle JL, Merrit RJ, Dixon-Shanies D y cols. *Obesidad infantil.* En: "Suskind, RM: tratado de nutrición en pediatría". Ed Salvat SA Barcelona 1985.

305.- Serdula M, Ivery D, Coates R, Freedman D, Williamson D, Byers T. *Do obese children become obese adults?. A review of the literature.* Prev Med 1993;22:167-177.

306.- Rose. *Métodos de encuesta sobre enfermedades cardiovasculares.* OMS Monografía nº56. Ginebra,1982.

307.- Hulley S, Cummings S. *Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico.* Ed. Doyma 1993.

308.- Repáraz F, Oyarzábal M, Chueca M, Elcarte R. *Modificaciones en la prevalencia de obesidad en la población infanto-juvenil de Navarra.* Act ped esp (in press).

309.- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola A. *Estudio de Navarra (PECNA). Variaciones de los niveles medios de tensión arterial según edad, sexo y talla.* An Esp Pediatr 1993;38:151-158.

310.- Elcarte R, Villa-Elizaga I, Sada J, Gascó M, Oyarzábal M, Sola A. *Estudio de Navarra (PECNA). Prevalencia de hipertensión arterial en una población infanto-juvenil según grupos de edad, sexo y área sanitaria. Definición de esta patología.* Rev Esp Pediatr 1992;4:277-283.

311.- *Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection. Evaluation and Treatment of higt Blood Cholesterol in Adults.* Arch Intern Med 1988;148:36-45

312.- OMS. *Le programme europeén de L'OMS relatif aux maladies cardio-vasculares.* La Sante Publique en Europe-15. Bureau Regional de L'Europe. Copenhague 1984.

313.- Informe de un grupo de estudio de la OMS. *Investigación sobre la Tensión Arterial en los niños.* OMS, Series de Informes Técnicos Nº 715. Ginebra,1985.

314.- Rico J, Gallego N, Callis L, Luque A, García L. *VIII Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica: Hipertensión arterial en el niño.* An Esp Pediatr 1981;15 (4):404-419.

315.- Biro FM, Daniels SR, Similo SL, Barton BA, Payne GH, Morrison JA. *Differencial classification of blood pressure by fourth and fifth Korotkoff phases in school-aged girls.* Am J Hypertens 1996;9:242-247.

316.- Cassimos C, Varlamis G, Karamperis S, Katsouyannopoulos V. *Blood pressure in children and adolescents.* Acta Paediatr Scand 1977;66:439-443.

317.- Sánchez M, Estepa M, López L, Benito A, Hernández M, García A. *Valores normales de tensión arterial en los niños españoles.* An Esp Pediatr 1984;20(1):1-7.

318.- Gabriel R. *La presión arterial en la infancia. Estudio de Torrejón de Ardoz (Madrid).* Rev Clin Esp 1987;181:123-130.

319.- Sociedad Española de Química Clínica. *Protocolo para la obtención de especímenes en las determinaciones de lípidos y lipoproteínas.* Quim Clin 1989;8(5):349-352

320.- Comité Organizador del Acuerdo de Consenso. *Acuerdo de consenso sobre el control de la colesterolemia en España. Consensus on control of cholesterolemia in Spain.* Hipertens Arterioscl 1989;2:61-67.

321.- Gomez Geriqué JA. *Analítica de los lípidos y lipoproteínas del plasma. Estudio de las dislipemias. Lipoproteínas plasmáticas y aterosclerosis coronaria.* Ed. MCR, Barcelona,1988;1:71-102.

322.- Gómez Gerique JA. *Estrategia diagnóstica en las dislipemias. En:Lípidos plamáticos. Sus implicaciones patológicas.* Ed. Merck 1992;pp111-132

323.- Friedewald WT, Levy RI, Frederikson DS. *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of the ultracentrifugue.* Clin Chem 1972;18:499-502.

324.- Gordon D, Trost D, Hyde J, Whaley F, Hannan P, Jacobs D. *Seasonal cholesterol cycles: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial placebo group.* Circulation 1987;76:1224-1231.

325.- Keinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. *Applied regression analysis and other multivariable methods.* The University of North Carolina at Chapel Hill :91-92.

326.- Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions.* New York, NY: John Wiley and Sons,1973.

327.- Nishio T, Mori C, Haneda N. *Quantification of blood pressure tracking of children by tracking index: The Shimane Heart Study.* Jpn Circ J 1987;51:1404-8.

328.- Iñigo J, Elcarte R, Repáraz F, Palau J, Landa V. *Modificaciones en los niveles medios de lípidos séricos en la población infanto-juvenil de Navarra entre 1987 y 1993.* Rev Esp Cardiol 1996;49:166-173.

329.- Morrison J, Laskarzewski P, deGroot I, Kelly K, Mellies M, Khoury P. *Diagnostic ramifications of repeated plasma cholesterol and triglyceride measurements in children: Regression toward the mean in a pediatric population.* Pediatrics 1979;64(2):197-201.

330.- Davis C. *The effect of regression to the mean in epidemiologic and clinical studies.* Am J Epidemiol 1976;104: 93-498.

331.- Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. *Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: dara from the BUPA study.* BMJ 1994;308:363-366.

332.- Thompson SG, Pocock SJ. *The variability of serum cholesterol measurements: Implications for screening and monitoring.* Epidemiol 1990;43(8):783-789.

333.- Gillman MW, Cook NR, Rosner B. *Childhood blood pressure tracking correlations corrected for within-person variability.* Stat Med 1992; 11: 1187-94.

334.- Rosner B, Willett WC. *Interval estimates for correlation coefficients corrected for within-person variation: implications for study design and hypothesis testing.* Am J Epidemiol 1988; 127: 377-86.

335.- Gillman MW, Cook NR, Rosner B. *Identifying children al hight risk for the development of essential hypertension.* J Pediatr 1993; 122: 837-46.

336.- Criqui MH, Frankville DD, Barrett-Connor E. *Change and correlates of change in high and low density lipoprotein cholesterol after six years: a prospective study.* Am J Epidemiol 1983; 118: 52-59.

337.- Anderson KM, Wilson PWF, Garrison RJ. *Longitudinal and secular trends in lipoprotein population sample: The Framingham Offspring Study.* Atherosclerosis 1987; 68: 59-66.

338.- Ole DM. Lipid effects of smoking. Am Heart J 1988, 1:272-275.

339.- Brischetto, CS, Connor W, Connor SL, Matarazzo J. *Plasma lipid and lipoprotein profiles of cigarette smokers from randomly selected families: enhancemente of hyperlipidemia and depresion of high density lipoprotein.* Am J Cardiol 1983; 52: 675-680.

340.- Palau J, Repáraz F, Elcarte R, Iñigo J, Ferreiro H, Aldaz Y, Villa I. *Distribución de las variables lipídicas en adolescentes fumadores.* An Esp Pediatr 1997;46:245-251

341.- Feinstein JS. *The relationship between socioeconomic status and health: A reveiw of the literature.* The Milbank Quaterly 1993; 71(2):279-322.

342.- Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Rodríguez C. *Diferencias y desigualdades en salud en España.* Madrid. Díaz de Santos, 1994.

343.- Navarro V, Benardi F. *Desigualdades sociales de Salud en España. Informe de la comisión científica de estudios de las desigualdades sociales de Salud en España.* Rev Esp de Salud Pública 1996; 5:193-198.

344.- Boulton TJC, Craig IH, Hill G. *Screening of cord blood low-lipoprotein cholesterol in the diagnosis of familial hypercholesterolemia: a study of 2.000 infants.* Acta Paediatr Scand 1979; 68:363-366.

345.- Carlson LA, Hardell LI. *Sex differences in serum lipids and lipoproteins at bith.* Eur J Clin Invest 1977; 7:133-135.

346.- Darmady JM, Fosbrooke AS, Lloyd JK. *Prospective study of serum cholesterol levels during first year of life.* Br Med 1972; 2:685-688.

347.- Novak M, Hahu P. *Early development of fat metabolism.* En: Obesity in child hod. Collip PJ ed. Publishing Sciences Group Massachusetts. 1975: 131-148.

348.- Fomon S, Bartels DJ. *Concentration of cholesterol in serum in infants in relation to diet.* AM J Dis Child 1960; 99:27-30.

349.- Huttunen JK, Saarinen JM, Kostiainen E, Siimes MA. *Fat composition of the infant diet does not influence subsequent serum lipid levels in man.* Atherosclerosis 1983; 46:87-94.

350.- Tamir I, Heiss G, Glueck CJ, Christensen B, Kwiterovich P, Rifkind BM. *Lipid and lipoprotein distributions in white children ages 6-19 years. The lipid Research Clinics Program Prevalence Study.* J Chronic Dis 1981; 34:27-39.

351.- López D, Plaza Z, Muñoz MT, Madero R, Otero de Becerra J, Hidalgo I, Baeza J, Ceñal MJ, Cobaleda A, Parra I, Ruiz C, Domínguez J. *Estudio de Fuenlabrada: Lípidos y lipoproteinas en niños y adolescentes.* An Esp Pediatr 1989; 31:342-349.

352.- Lederer J. *Les lipoprot,ines au cours de l',volution pubertaire.* Sem. Hop. Paris 1982;58 (21):1279-1283.

353.- Berenson G, Srinivasan S, Cresanta J, Foster T, Webber L. *Dinamic changes of serum lipoproteins in children during adolescence and sexual maturation.* Am J Epidemiol 1981;113(2):157-170.

354.- Glueck C, Taylor H, Jacobs D, Morrison J, Beaglehole R, Williams O. *Plasma high-density lipoprotein cholesterol: associations with measurements of body mass.* Circulation 1980;62:62-69.

355.- Krauss RM. *Regulation of high density lipoproteins levels.* Med Clin North Am 1982; 66:403-430.

356.- Kirkland R, Keenan B, Probstfield J, Patsch W, Lin T, Clayton G et al. *Decrease in plasma High-Density Lipoprotein cholesterol levels at puberty in boys with delayed adolescence.* Jama 1987;257(4):502-507.

357.- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel VB, Dawber TR. *High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study.* Am J Med 1977, 62:707-714.

358.- Freedman D, Cresanta J, Srinivasan S, Webber L, Berenson G. *Longitudinal Serum Lipoprotein Changes in White Males During Adolescence: The Bogalusa Heart Study.* Metabolism 1985;34 (4):396-403.

359.- Porkka KV, Viitari JS. *Tracking of serum lipids in children; association with the absolute lipid level. The cardiovascular risk in young Finns study.* J Clin Epidemiol 1995;48:221-228

360.- Orchard T, Donahue R, Kuller L, Hodge P, Drash A. *Cholesterol screening in childhood: does it predict adult hypercholesterolemia? The Beaver County experience.* J Pediatr 1983;103(5):687-691.

361.- Rissanen A, Nikkil E. *Aggregation of coronary risk factors in families of men with fatal and non-fatal coronary heart disease.* British Heart J 1979;42:373-380.

362.- Glueck C, Fallat R, Tsang R, Buncher C. *Hyperlipemia in Progeny of Parent.* Am J Dis Child 1974;127:70-75.

363.- Sniderman A, Teng B, Genest J, Cianflone K, Wacholder S, Kwiterovich P. *Familial Aggregation and Early Expression of Hyperapobetalipoproteinemia.* Am J Cardiol 1985;55:291-295.

364.- Sveger T, Fex G, Borgfors N. *Hyperlipidemia in School Children with Family Histories of Premature Coronary Heart Disease.* Acta Paediatr Scand 1987;76:311-315.

365.- Lee J, Lauer R, Clarke W. *Lipoproteins in the Progeny of Young Men With Coronary Artery Disease: Children With Increased Risk.* Pediatrics 1986;78 (2):330-337.

366.- Garrison R, Castelli W, Feinleib M, Kannel W, Havlik R, Padgett S. *The association of total cholesterol, triglycerides and plasma lipoprotein cholesterol levels in first degree relatives and spouse pairs.* Am J Epidemiol 1979;110(3):313-321.

367.- Schrott H, Clarke W, Wiebe D, Connor W, Lauer R. *Increased Coronary Mortality in Relatives of Hypercholesterolemic School Children: The Muscatine Study*. Circulation 1979;59 (2):320-326.

368.- Plaza I, Otero J, Muñoz T, Baeza C, Ceñal M, Ruiz-Jarabo C. *Estudio Fuenlabrada: factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes.* Rev Latina Cardiol 1986;7 (3):387-393.

369.- Puska P, Vartiainen E, Pallonen U, Salonen J, Poyhia P, Koskela K. *The North Karelia Youth Project: Evaluation of Two Years of Intervention on Health Behavoir and CVD Risk Factors among 13 to 15 Year Old Children.* Prev Med 1982;11:550-570.

370.- Repáraz F, Iñigo J, Elcarte R, Saldaña ML, Aldaz Y. *Family history as a predictor for childhood hyperlipidemia.* Cardiovasc risk factors, 1996;6:277-283.

371.- Cassimos C, Varlamis G, Karamperis S, Katsouyannopoulos V. *Blood pressure in children and adolescents.* Acta Paediatr Scand 1977;66:439-443.

372.- Andre J, Deschamps J, Gueguen R. *La tension arterielle chez l'enfant et adolescent. Valeurs rapport,la taille chez 17.067 sujets.* Arch Fr Pediatr 1980;37:477-482.

373.- Halfon S, Tamir D, Bronner S. *Determinants of blood pressure in 7th grade Jerusalem school children.* Eur J Epidemiol 1987;3 (1):30-45.

374.- Szklo M. *Epidemiologic patterns of blood pressure in children.* Epidemiol Rev 1979;1:143-169.

375.- Voors A, Foster T, Frerichs R, Webber L, Berenson G. *Studies of Blood Pressures in Children, Ages 5-14 Years, in a Total Biracial Community. The Bogalusa Heart Study.* Circulation 1973;54:319-327.

376.- Cassimos C, Varlamis G, Karamperis S, Katsouyannopoulos V. *Blood pressure in children and adolescents.* Acta Paediatr Scand 1977;66:439-443.

377.- *Report of the task force on blood pressure.* Pediatrics 1977; 59:797-820.

378.- Froom P, Bar-David M, Ribak J, Van Dyc D, Kallner B. *Predictive value of systolic blood pressure in young men for elevated systolic blood pressure 12 to 15 years later.* Circulation 1983; 68: 467-469.

379.- Higgins M, Keller J, Moore F, Ostrander L, Metzner H, Stock L. *Studies of blood pressure in Tecumseh, Michigan. I. Blood pressure in young people and its relationship to personal and familial characteristics and complications of pregnancy in mothers.* Am J Epidemiol 1980;111 (2):142-155.

380.- Mathewson F, Corne R, Nelson N, Hill N. *Blood pressure characteristics of a select group of North American males, followed for 20 years.* C.M.A. Journal 1972;106:549-557.

381.- Aristimuno GG, Foster TA, Voors AW, Srinivasan SR, Berenson GS. *Influence of persistent obesity in children on cardiovascular risk factors. The Bogalusa Heart Study.* Circulation 1984;69:895-904.

382.- Taittonen L, Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J, Pokka T, Akerblom K. *Insulin and blood pressure among healthy children.* Am J Hypertens 1996;9:193-199.

383.- Lee DJ, Gómez Marín O, Prineas RJ. *Type a behavior pattern and change in blood pressure from childhood to adolescence. The Minneapolis children's blood pressure study.* Am J Epidemiol 1996;143(1):63-72.

384.- Dine M, Gartside P, Glueck C, Rheines L, Greene G, Khoury P. *Where Do the Heaviest Children Come From? A Propective Study of White Children From Birth to 5 Years of Age.* Pediatrics 1979;63:1-7.