

# Patología socioeconómica como causa de las diferencias regionales en las prevalencias de síndrome metabólico e hipertensión inducida por el embarazo

Patricio López-Jaramillo<sup>a,b</sup>, Lina P. Pradilla<sup>a,b</sup>, Víctor R. Castillo<sup>c</sup> y Vicente Lahera<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Grupo VILANO. Instituto de Investigaciones. Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca. Colombia.

<sup>b</sup>Departamento de Investigaciones. Facultad de Medicina. Universidad de Santander (UDES). Bucaramanga. Colombia.

<sup>c</sup>Grupo de Cardiocirugía Pediátrica. Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca. Colombia.

<sup>d</sup>Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

La epidemia de enfermedades cardiovasculares que están experimentando los países del tercer mundo ha suscitado controversias acerca de la posible presencia de diferencias regionales en su etiopatología, las cuales estarían asociadas a factores socioeconómicos. La demostración de estas diferencias es importante, pues significaría la necesidad de realizar distintos enfoques en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. Algunos datos indican que hay diferencias en los mecanismos etiopatológicos de la hipertensión inducida por el embarazo y del síndrome metabólico en poblaciones de países desarrollados y en vía de desarrollo, así como en el peso específico de los factores de riesgo que determinan la presentación de estas enfermedades.

Varias observaciones realizadas en nuestra población indican que el tiempo de exposición a los cambios de hábitos de vida ocasionados por la sociedad consumista (sedentarismo, dieta hipergrasa, hipercalórica) determina una respuesta biológica normal (obesidad, síndrome metabólico, diabetes), la cual aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Proponemos utilizar el nombre de «patología socioeconómica» para los cambios determinados por la sociedad moderna, con el fin de diferenciarlos de la consideración aislada de «factores socioeconómicos» y «factores de riesgo», pues consideramos que la interacción entre ellos es la causa más importante del aumento acelerado en la incidencia de enfermedades cardiovasculares observado en los últimos años en los países en vías de desarrollo.

**Palabras clave:** Patología socioeconómica. Enfermedades cardiovasculares. Síndrome metabólico. Hipertensión inducida por el embarazo. Desigualdades sociales.

COLCIENCIAS proporcionó soporte financiero al proyecto 6566-04-12914.

Correspondencia: Dr. P. López-Jaramillo.  
Instituto de Investigaciones. Fundación Cardiovascular de Colombia.  
Calle 155.ª, n.º 23-58. Tercer piso. Floridablanca. Santander. Colombia.  
Correo electrónico: jplopezj@fcv.org

## Socioeconomic Pathology As a Cause of Regional Differences in the Prevalence of Metabolic Syndrome and Pregnancy-Induced Hypertension

The epidemic of cardiovascular disease being experienced by developing countries has resulted in a debate about the possible existence of regional differences in etiology and pathophysiology that could be associated with socioeconomic factors. Clear demonstration of these differences is important because there may be a need for different approaches to prevention, diagnosis and treatment. There is some evidence that there are differences between populations in developed and developing countries in the pathophysiologic mechanisms underlying pregnancy-induced hypertension and metabolic syndrome, just as there are in the relative weightings of risk factors that predict the appearance of these conditions.

Observations in our country suggest that increasing exposure to changes in lifestyle brought about by the consumer society (e.g., a lack of exercise, and a high-fat, high-calorie diet) results in a natural biological response (e.g., obesity, metabolic syndrome, and diabetes) that increases the risk of cardiovascular disease. We propose that the term socioeconomic pathology should be used to describe these changes associated with modern society so that they can be differentiated and considered in isolation from socioeconomic factors and other risk factors. We regard the interaction between these various factors as the most important cause of the rapidly increasing incidence of cardiovascular disease observed in developing countries in recent years.

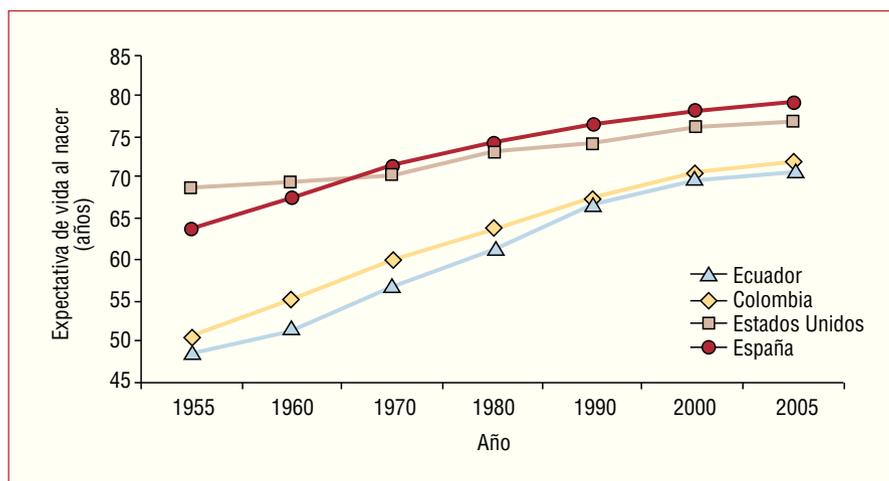
**Key words:** Socioeconomic pathology. Cardiovascular disease. Metabolic syndrome. Pregnancy-induced hypertension. Social inequality.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

El aumento acelerado en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares (ECV) que se observa con

**Fig. 1.** Cambios en la expectativa de vida al nacer en España, Estados Unidos, Colombia y Ecuador durante el período 1955-2005. En los Estados Unidos y España la expectativa de vida se ha estabilizado durante las últimas décadas y ha alcanzado una meseta alrededor de los 75 años, mientras en los países andinos se observa un incremento en el mismo período.



carácter de epidemia en los países del tercer mundo<sup>1,2</sup> ha puesto en discusión un tema usualmente evitado. ¿Todos los conocimientos que emergen de las investigaciones realizadas en el primer mundo son necesariamente ciertos y aplicables en el tercer mundo?

En el presente ensayo se revisa una serie de estudios que indican que la etiopatología y el peso específico de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, específicamente del síndrome metabólico y la hipertensión inducida por el embarazo, son diferentes en los países del primer y el tercer mundo, para lo cual hemos utilizado resultados obtenidos de trabajos realizados principalmente en Estados Unidos, España, Colombia y Ecuador.

## LA DENOMINADA TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Las diferencias en el perfil epidemiológico de las enfermedades que afectan a las poblaciones de países desarrollados y en vía de desarrollo podrían deberse a las diversas características geográficas, medioambientales, demográficas, socioeconómicas y étnicas<sup>3</sup>. En el

tercer mundo, la desnutrición, las enfermedades tropicales y las perinatales eran, hasta hace algunos años, las principales causas de muerte, especialmente en la infancia<sup>4-6</sup> (tabla 1). El control adecuado de estas enfermedades determinó que la expectativa de vida en Ecuador<sup>7</sup> aumentara de 48,4 a 70,8 años en 2005 y en Colombia<sup>7</sup> de 55 años a 72,2 años en los últimos 50 años, mientras en el mismo período en Estados Unidos<sup>7</sup> aumentó de 68,9 a 77,1 años y en España<sup>7</sup>, de 63,9 a 79,3 años (fig. 1). El envejecimiento de la población colombiana se demuestra mediante el hecho de que en 1951 la población mayor de 65 años era el 2,8% y en 1993, el 4,4%<sup>8</sup>.

Sin embargo, mientras la incidencia de las ECV en el primer mundo tiende a estabilizarse o a disminuir<sup>9-11</sup> y su pronóstico mejora<sup>12</sup>, en el tercer mundo se incrementa. Las cifras de mortalidad en Ecuador demuestran que, en el lapso de apenas 20 años, la incidencia de enfermedades cerebrovasculares cambió del noveno lugar en 1975 al segundo puesto en 1995<sup>13</sup>. Además, en ese año se incluyeron entre las primeras causas de muerte la hipertensión arterial en el tercer lugar, la diabetes mellitus (DM) en el quinto lugar y el infarto agu-

**TABLA 1.** Transición epidemiológica en las primeras 10 causas de muerte en Ecuador, 1975-1995

Causa de muerte, 1975	Tasa/100.000 habitantes	Causa de muerte, 1995	Tasa/100.000 habitantes
1 Enteritis y otras enfermedades diarreicas	92,5	1 Neumonía	27,2
2 Bronquitis, enfisema y asma	56,8	2 Enfermedad cerebrovascular	23,1
3 Neumonía	47,8	3 Enfermedades hipertensivas	19,4
4 Otras formas de enfermedad del corazón	39,5	4 Accidentes automovilísticos	15,8
5 Tumores malignos	34,9	5 Diabetes mellitus	15,4
6 Otros accidentes	33,3	6 Homicidio y lesiones inflingidas intencionalmente	13,4
7 Demás enfermedades infecciosas y parasitismo	23,9	7 Tumor maligno de estómago	12,7
8 Otras causas de mortalidad perinatal	21,1	8 Enfermedad isquémica del corazón	12,6
9 Enfermedad cerebrovascular	20,8	9 Enfermedades infecciosas intestinales	12,2
10 Accidentes automovilísticos	19,9	10 Tuberculosis	10,2

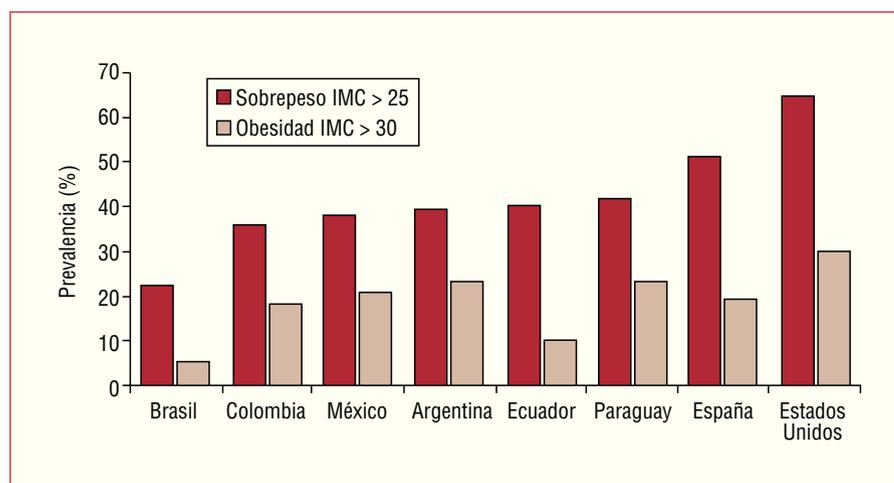
**TABLA 2. Principales causas de muerte en Colombia**

Causa de muerte	Tasa/100.000 habitantes	Porcentaje
<b>Mujeres de 45 a 64 años</b>		
Enfermedades isquémicas del corazón	77,4	13,2
Enfermedad cerebrovascular	61,5	10,4
Diabetes mellitus	43,5	7,4
Tumor maligno del útero	37,6	6,4
Tumor maligno de la mama	28,1	4,76
<b>Mujeres ≥ 65 años</b>		
Enfermedades isquémicas del corazón	751,1	18,7
Enfermedad cerebrovascular	523,1	12,9
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores	342,9	8,5
Diabetes mellitus	268,0	6,7
Enfermedades hipertensivas	241,5	6,0
<b>Varones de 45 a 64 años</b>		
Enfermedades isquémicas del corazón	148,3	15,9
Homicidios, incluidas secuelas	130,9	14,1
Enfermedad cerebrovascular	62,3	6,7
Accidente automovilístico, incluidas secuelas	50,6	5,4
Diabetes mellitus	39,3	4,2
<b>Varones ≥ 65 años</b>		
Enfermedades isquémicas del corazón	1.032,5	19,7
Enfermedad cerebrovascular	547,9	10,4
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores	538,2	10,2
Enfermedades hipertensivas	242,6	4,6
Diabetes mellitus	227,3	4,3

do de miocardio (IAM) en el octavo lugar. Juntas, estas 3 enfermedades ocasionaron 3 veces más muertes que la neumonía, enfermedad que en ese año fue la primera causa de mortalidad<sup>13</sup> (tabla 1). Un fenómeno similar se observa en Colombia, donde el IAM, los accidentes cerebrovasculares y la DM causaron 213.150 muertes (19,6%) en la totalidad de la población eva-

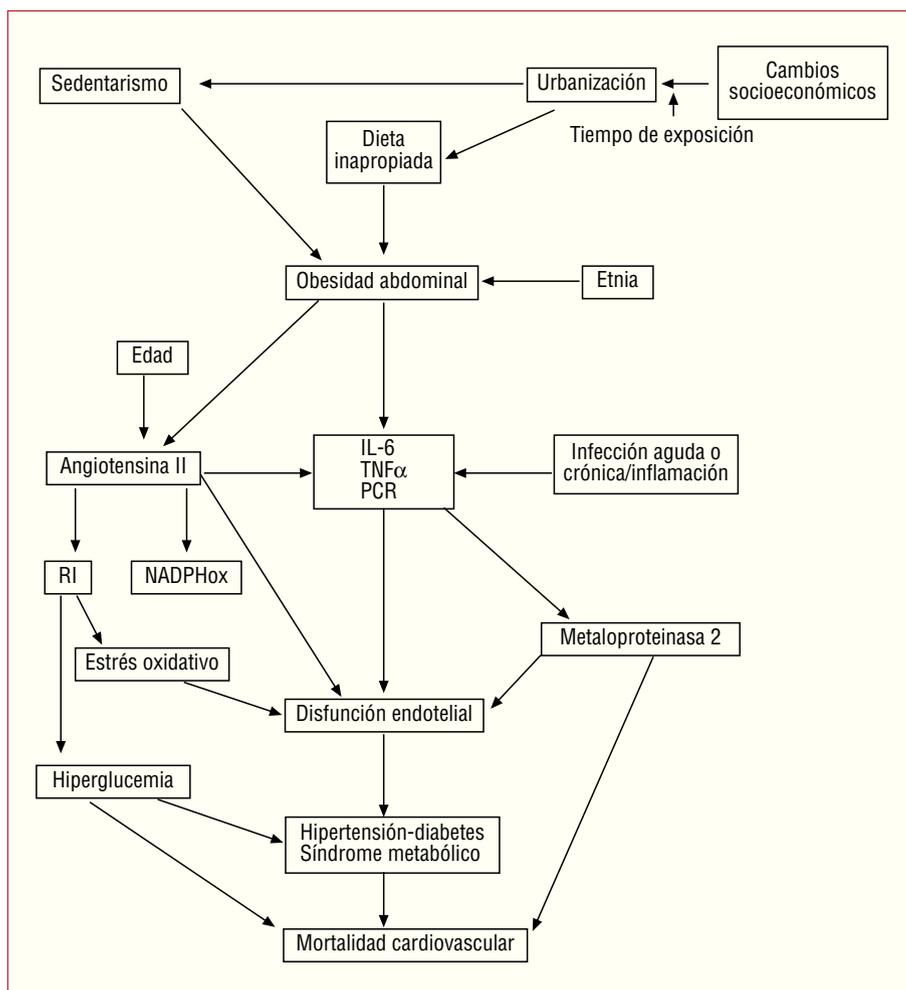
luada en los años 1997-2001<sup>8</sup>. En conjunto, las ECV superaron el número de muertes de causa violenta y se encuentran entre las primeras 10 causas de muerte, tanto en varones como en mujeres<sup>14</sup> (tabla 2). ¿Cuáles son las causas de este comportamiento? ¿Son solamente la posibilidad de acceso a los servicios de salud y la calidad de éstos?

Diferentes estudios han buscado definir las causas del comportamiento epidémico de las enfermedades cardiovasculares en los países subdesarrollados<sup>15,16</sup>. El estudio INTERHEART<sup>17</sup> tenía como objetivo identificar el efecto de factores de riesgo modificables asociados con la presentación de un primer IAM. En este estudio se incluyó a 12.461 sujetos con un primer evento coronario agudo y 14.637 controles seleccionados en 52 países desarrollados y subdesarrollados, entre ellos Colombia. Se demostró que la relación apo B/apo A1 elevada, el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión arterial, la obesidad abdominal, el índice de estrés psicosocial (determinado por una combinación de depresión, estrés en el trabajo o en casa y estrés financiero) fueron factores de riesgo positivamente asociados con el IAM, mientras que el consumo adecuado de frutas y vegetales, el consumo moderado de alcohol y el ejercicio fueron factores que se asociaron con un menor riesgo de presentar el evento. De igual manera, los resultados de este estudio demostraron que la prevalencia de estos factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular no variaron significativamente entre los países desarrollados y los subdesarrollados<sup>17</sup>. Nosotros destacamos que el consumo de dietas de alto contenido calórico y grasas saturadas, pero bajas en fibra, se ha convertido en los últimos años en una práctica constante en los países en vías de desarrollo<sup>18</sup> y, junto con el sedentarismo que ha conllevado el proceso de urbanización, han creado las condiciones para el incremento de la frecuencia de obesidad, especialmente abdominal<sup>19</sup>, que se observa en los países latinoamericanos<sup>19-21</sup> (fig. 2). La obesidad abdominal más 2 de



**Fig. 2.** Prevalencia de sobrepeso y obesidad en distintos países latinoamericanos, España y Estados Unidos. IMC: índice de masa corporal.

**Fig. 3.** Posibles mecanismos que participan en la génesis del síndrome metabólico y la mortalidad cardiovascular en los países en vía de desarrollo. Las desigualdades ocasionadas por la sociedad de consumo llevan a una rápida urbanización que ocasiona profundos cambios en los hábitos nutricionales y la actividad física, los cuales favorecen la aparición de la obesidad, principalmente abdominal, que desencadena una serie de eventos fisiopatológicos que resultan en disfunción endotelial y aumento de manifestaciones, como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico; éstos contribuyen al aumento de la mortalidad por eventos coronarios. IL-6: interleucina-6; NADPHox: nicotinamida adenosindifosfato oxidado; PCR: proteína C reactiva; RI: resistencia a la insulina; TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.



los siguientes factores de riesgo conforman el síndrome metabólico (SM) definido por la Federación Internacional de Diabetes (IDF)<sup>22</sup>: hipertensión arterial (> 130/85 mmHg), triglicéridos elevados (> 150 mg/dl), baja concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL, < 50 mg/dl en mujeres y < 40 mg/dl en varones) y una glucemia en ayunas > 100 mg/dl.

Trabajos recientes demuestran consistentemente que el SM se asocia con un mayor riesgo de desarrollar ECV y DM tipo 2<sup>23-25</sup>. Es importante destacar la posición de la IDF al definir como obligatoria la presencia de obesidad abdominal para establecer el diagnóstico de SM y, además, la de determinar diferentes puntos de corte para el perímetro de la cintura de acuerdo con los países o las etnias<sup>22,26</sup>.

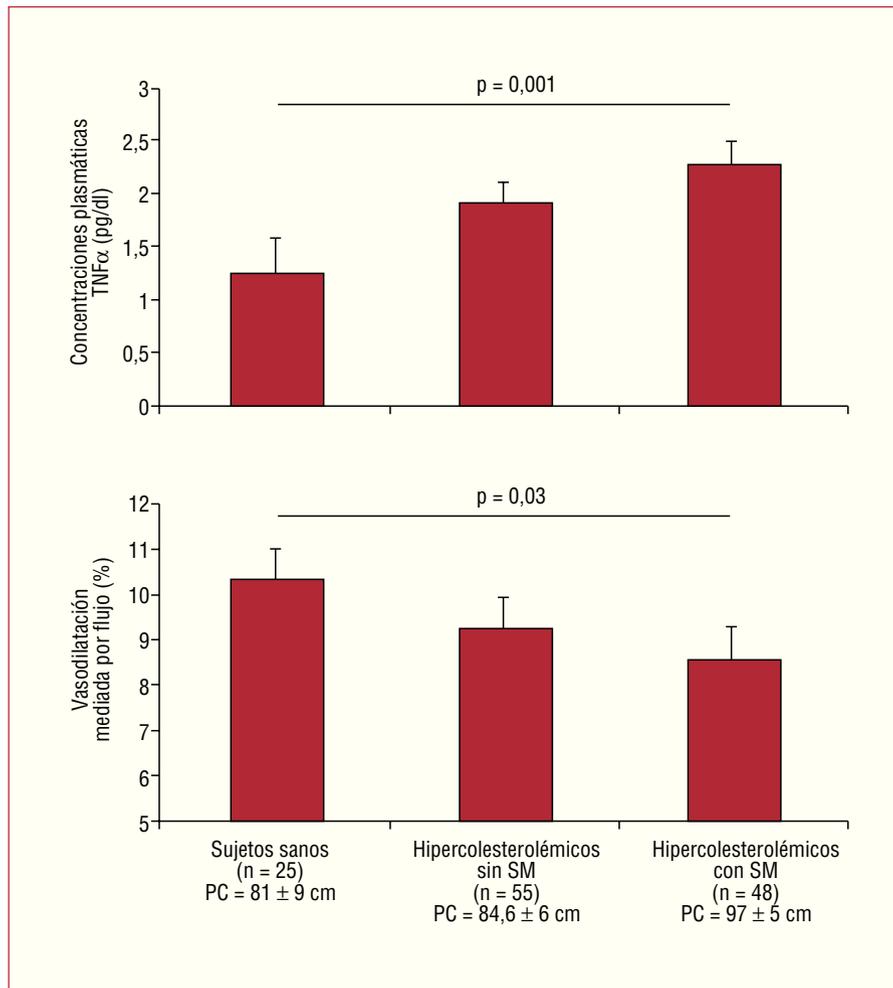
### MECANISMOS BIOLÓGICOS QUE PARTICIPAN EN LA GÉNESIS DEL SÍNDROME METABÓLICO

En la figura 3 proponemos un esquema general que relaciona los factores socioeconómicos con algunos de

los mecanismos biológicos que estarían involucrados en la génesis del SM. Así, la respuesta al modelo socioeconómico impuesto en los países iberoamericanos ha sido un masivo abandono de los campos con una acelerada migración hacia los centros industrializados urbanos. En Colombia, además, el proceso de urbanización se ha visto estimulado por los desplazamientos forzados desde comunidades rurales completas hacia las ciudades huyendo del conflicto armado<sup>27</sup>. Actualmente, más del 70% de la población habita en centros urbanos<sup>28</sup>. El proceso de urbanización también responde a la influencia que la modernización y sus atractivos consumistas causan en los medios rurales, que se sienten atraídos por el nuevo estilo de vida occidental lleno de facilidades<sup>18</sup>.

La urbanización conlleva modificaciones críticas en los estilos de vida; así<sup>29,30</sup>:

1. El cambio de una dieta tradicional rica en vegetales, cereales y frutas hacia una dieta occidental de preparación rápida, con alto contenido graso y calórico y pobre en fibra (hamburguesa, patatas fritas, pizza, bebidas de cola).



**Fig. 4.** Comportamiento del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y vasodilatación mediada por flujo en sujetos sanos e hipercolesterolémicos con y sin síndrome metabólico. Concentraciones plasmáticas de TNFα y valores de vasodilatación mediada por flujo, en sujetos colombianos sanos e hipercolesterolémicos con y sin síndrome metabólico. Las concentraciones de TNFα aumentan significativamente conforme se incrementa el perímetro abdominal, mientras la función endotelial disminuye significativamente. PC: perímetro de cintura; SM: síndrome metabólico.

2. La disminución de la actividad física relacionada con la mecanización de las actividades diarias y con los cambios en las manifestaciones recreativas de los adultos y, especialmente, de los niños. Así, en la ciudad, la lavadora, la cocina de gas, el ascensor, el metro, el ordenador y la «Play Station» han reemplazado la recolección de leña, las caminatas de siembra y cosecha de alimentos y los juegos tradicionales que demandan esfuerzo físico.

El resultado de estas modificaciones es el aumento de la frecuencia de obesidad, inicialmente abdominal. Es importante destacar que las poblaciones del tercer mundo, caracterizadas por tener una talla baja como probable respuesta durante generaciones a un medio con limitados recursos nutricionales<sup>31</sup>, presentan un fenotipo característico, especialmente los varones, caracterizado por un «señor pequeño y barrigón». Los adipocitos viscerales generan un estado inflamatorio crónico de bajo grado caracterizado por un aumento en las concentraciones circulantes de interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y proteína C reactiva (PCR)<sup>32,33</sup>. Esta inflamación de bajo grado

ocasiona disfunción de las células endoteliales, las cuales pierden sus características vasodilatadoras, anti-trombóticas y antiaterogénicas<sup>34,35</sup>. Éstas son respuestas biológicas que, al parecer, se dan en el ser humano en general<sup>36-39</sup>. La pregunta es: ¿qué es lo que determina la mayor sensibilidad actual de las poblaciones del tercer mundo a este proceso? Nosotros proponemos que el aumento de la sensibilidad depende del menor tiempo de exposición de las poblaciones del tercer mundo a las nuevas condiciones de vida ocasionadas por la modernización. Cuanto más corto es el tiempo de exposición, mayor es el grado de mala adaptación y mayor la respuesta inflamatoria a menores grados de obesidad abdominal, con mayor riesgo de DM tipo 2 y ECV. En la figura 4 presentamos datos en los que se observa la relación positiva entre las concentraciones plasmáticas de marcadores inflamatorios y los valores de perímetro abdominal en individuos colombianos sanos y sujetos hipercolesterolémicos con y sin SM. Además, hemos notificado que el aumento en los marcadores de inflamación y en el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo y la ECV en la población andina se presentan con menores grados de obesidad ab-

dominal<sup>40-42</sup>. También hemos demostrado que el recuento de leucocitos y las concentraciones de PCR ultrasensible fueron significativamente mayores en sujetos con perímetro de cintura > 88 cm<sup>43</sup>, y que la concentración de PCR es un factor de riesgo para la hipertensión arterial esencial y la inducida por el embarazo en la población andina<sup>40-42</sup>. Es bien conocido que los hispanos de Estados Unidos y los hindúes en el Reino Unido tienen mayor riesgo de inflamación crónica de bajo grado, DM tipo 2 y mortalidad cardiovascular que los norteamericanos y los británicos caucásicos<sup>36-39,44</sup>. Sin embargo, por el momento no está bien determinado si estas diferencias se deben a factores genéticos o socioeconómicos, ya que las migraciones de estos grupos étnicos a países desarrollados fueron relativamente recientes y, por lo tanto, tienen menos tiempo de exposición al riesgo y pertenecen usualmente a grupos de menor estatus socioeconómico. A pesar de no contar con datos de trabajos que hayan estudiado este problema de manera específica, nosotros creemos que el tiempo de exposición a las nuevas condiciones de vida generadas por la urbanización y la modernidad es un factor de riesgo importante en estas poblaciones minoritarias en los países desarrollados<sup>45-48</sup>. La reciente migración masiva de indígenas ecuatorianos a España aparece como una magnífica oportunidad para estudiar esta propuesta. En la población colombiana, la cual posee un buen porcentaje de etnias bien definidas, pero también una rica mezcla entre ellas, no se observan las marcadas diferencias en la prevalencia de SM entre las diversas etnias descritas en los países desarrollados<sup>49,50</sup>. Un ejemplo muy indicativo de la relación medio ambiente-genética es el de los indios pima, ya que los indígenas que viven en los Estados Unidos en las condiciones determinadas por la sociedad de consumo experimentaron un crecimiento explosivo en la incidencia de obesidad, SM, DM tipo 2 y ECV, mientras que los que viven en México con las condiciones de vida tradicionales no tuvieron ese dramático aumento<sup>45-48</sup>. Por el momento hay un importante desarrollo de la epigenética, es decir, el estudio del impacto que causa el medio ambiente en la expresión de genes participantes en el metabolismo de los nutrientes y el gasto energético<sup>51</sup>.

### **INFRAESTRUCTURA SANITARIA, INFECCIÓN, ENVEJECIMIENTO Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

Si bien se considera que la obesidad abdominal es el factor causal más importante de la inflamación crónica de bajo grado asociada al desarrollo de disfunción endotelial, SM, aterosclerosis, DM tipo 2 y ECV, parece que la presencia de otros factores como las infecciones crónicas, muy frecuentes en el tercer mundo, producto de la inadecuada infraestructura sanitaria, también podrían contribuir<sup>52,53</sup>. Varios estudios han mostrado que

el antecedente reciente de infecciones de las vías respiratorias inferiores y las vías urinarias aumenta el riesgo de ECV<sup>54,55</sup>.

En los países iberoamericanos se observa una superposición de los malos hábitos y las deficiencias de los dos mundos: no se han resuelto la falta de agua potable, la deficiente eliminación de basura y excrementos, las altas tasas de parasitismo intestinal, las infecciones no prevenibles por vacunas y las enfermedades tropicales, y ya se consumen dietas con alto contenido de grasas saturadas y harinas elaboradas, se fuma, hay un alto índice de sedentarismo y obesidad y se ha producido una asimilación a la modernidad<sup>56</sup>.

Adicionalmente, en las últimas décadas, el porcentaje de sujetos de edad avanzada se ha incrementado<sup>8</sup>. El proceso de envejecimiento conlleva una mayor actividad del sistema renina-angiotensina, hormona esta última que ocasiona 3 efectos importantes en la economía humana<sup>57-60</sup>:

1. Aumenta el estrés oxidativo en la pared vascular, lo que ocasiona mayor inactivación del óxido nítrico por radicales libres de oxígeno y, por lo tanto, altera el balance de estas dos sustancias, lo que se traduce en disfunción endotelial<sup>61</sup>.

2. Bloquea las vías intracelulares de señalización de la insulina, lo que conduce a resistencia a la insulina, hiperinsulinismo y mayor riesgo de hiperglucemia, SM y DM.

3. Estimula la producción en adipocitos y células endoteliales de citocinas proinflamatorias, como el TNF $\alpha$ , el cual activa la metaloproteinasa 2, enzima que produce rotura de la placa aterosclerótica estable, lo que lleva a un cuadro aterotrombótico que es clave en la presentación del infarto agudo del miocardio<sup>62</sup>.

La alteración de la función endotelial es crucial en el desarrollo de la placa aterosclerótica, el estado procoagulante, el aumento del tono vascular e hipertensión arterial y la resistencia a la insulina, eventos todos relacionados con SM y con mayor riesgo de ECV<sup>34,35,63</sup>.

### **SÍNDROME METABÓLICO: DIFERENCIAS ETIOLÓGICAS Y DIAGNÓSTICAS**

En la población colombiana y ecuatoriana<sup>43,64,65</sup> parece haber un riesgo aumentado de SM con un grado de obesidad abdominal inferior al propuesto por el Tercer Panel de Tratamiento del Adulto en el Programa de Educación Nacional en Colesterol de los Estados Unidos (ATP-III)<sup>66</sup>. Así, encontramos que en varones colombianos pertenecientes al Ejército Nacional, el perímetro de cintura de 88 cm tenía mejores sensibilidad y especificidad que los 94 cm recomendados en la población caucásica para identificar a los sujetos que presentan el denominado perfil aterogénico, carac-

terizado por aumento en las concentraciones de triglicéridos, insulina y glucosa y una baja concentración de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)<sup>43</sup>. En varones trabajadores de la Compañía Ecuatoriana de Petróleos se determinó<sup>65</sup> que el perímetro de cintura de 90 cm era el más apropiado para identificar a los sujetos que presentaban los otros criterios necesarios para el diagnóstico de SM. El punto de corte de 90 cm tuvo una sensibilidad y una especificidad del 83,9 y el 70,3%, respectivamente, y los valores predictivos positivos y negativos fueron del 60,2 y el 88,6%, respectivamente. En contraste, cuando se utilizó el punto de corte recomendado por el ATP-III para norteamericanos (102 cm), la sensibilidad fue de apenas el 23,2%, con una especificidad del 96%<sup>65</sup>. Estos resultados señalan que para el diagnóstico de SM en nuestra población es más conveniente utilizar los criterios definidos por la IDF. Posteriormente demostramos que, en sujetos con antecedentes de un evento cerebrovascular (n = 670)<sup>64</sup>, el 50% presentaba un SM con independencia del criterio diagnóstico utilizado (ATP-III frente a IDF), lo que hace irrelevante en este tipo de sujetos la discusión al respecto. Sin embargo, en sujetos sin antecedente de eventos cardio-cerebrovasculares (n = 583), el diagnóstico de SM de acuerdo con los criterios IDF se realizó en el 41,4% de los sujetos, mientras que con los criterios ATP-III se diagnosticó apenas un 31,2% de los sujetos (p < 0,0001). Por el momento no contamos con estudios prospectivos que demuestren en nuestra población si el diagnóstico de SM se asocia efectivamente con mayor riesgo de ECV o DM2. En un estudio reciente realizado en España, Alegría et al<sup>67</sup> determinaron que la prevalencia cruda de SM en la población trabajadora adulta de este país fue del 10,2%, y que era más alta en sujetos con cualquier tipo de alteración de la glucemia en ayunas y en los que tenían un mayor índice de masa corporal.

Los datos disponibles de estudios de cohortes en Estados Unidos fueron recientemente analizados en una revisión sistemática realizada por Ford<sup>23</sup>, en la que se estimó el riesgo relativo de mortalidad en la población adulta general por cualquier causa, por enfermedad cardiovascular y por DM mediante las definiciones de SM del ATP-III y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Cuando se utilizó la definición de SM del ATP-III, los riesgos relativos combinados fueron de 1,2 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,90-1,78) para la mortalidad por todas las causas, 1,6 (IC del 95%, 1,3-1,9) para la enfermedad cardiovascular y 2,9 (IC del 95%, 1,9-4,5) para la DM. El autor concluyó que, en la población estadounidense, la capacidad del SM, definido por los criterios del ATP-III o la OMS, para predecir el riesgo de mortalidad de cualquier causa o ECV es limitada y que es mejor para predecir el desarrollo de DM tipo 2<sup>23</sup>. Recientemente, este mismo autor demostró que en 3.601 adultos norteamericanos

de ambos sexos, la prevalencia no ajustada de SM fue del 39,0% según los criterios de la IDF y del 34,5% según los del ATP-III<sup>68</sup>. Esta diferencia fue mayor en el grupo de varones americanos-mexicanos, entre los cuales la prevalencia ajustada por edad según los criterios de la IDF fue del 50,0% y según los del ATP-III, del 40,3%. En este grupo demográfico previamente se demostró un mayor riesgo para desarrollar DM tipo 2 y ECV<sup>19,27</sup>. Es importante destacar que las condiciones socioeconómicas de estos grupos son deficientes respecto a las de otros grupos étnicos y, además, llevan pocos años viviendo en Estados Unidos, bajo las condiciones de una sociedad altamente consumista<sup>69</sup>. En un reciente estudio, Katzmarzyk et al<sup>70</sup> evaluaron los criterios del ATP-III y de la IDF para predecir el riesgo de muerte de todas las causas y las de origen cardiovascular en 20.789 varones no hispanos, con un edad promedio en el momento del ingreso de 43,3 años, cuya prevalencia de SM al inicio del estudio fue del 19,7% según criterios del ATP-III y del 30,0% según la IDF. El diagnóstico de SM conllevó un riesgo relativo (RR) para muerte de todas las causas de 1,3 (IC del 95%, 1,1-1,6) según los criterios del ATP-III y de 1,2 (IC del 95%, 1,0-1,4) según la IDF. Los RR para muerte por ECV fueron de 1,7 (IC del 95%, 1,3-2,3) según el ATP-III y de 1,6 (IC del 95%, 1,2-2,2) según la IDF. Para determinar el impacto del grado de obesidad abdominal sobre la mortalidad se evaluó a los sujetos con < 94 cm y > 102 cm de circunferencia abdominal y se encontró una relación directa entre el perímetro de cintura y un mayor RR de muerte por ECV, especialmente en sujetos que presentaban, además, 2 o más factores de riesgo metabólico (94-102 cm: 1,5; IC del 95%, 1,0-2,3; > 102 cm: 2,3; IC del 95%, 1,5-3,4). En los varones mayores de 18 años participantes en la Encuesta Nacional de Salud de Estados Unidos (NHANES), la prevalencia de SM por ATP-III fue del 24,3% y por IDF, del 38,6%. La fracción atribuible de la población para SM varió del 8,0 al 9,1% para la mortalidad por todas las causas y del 16,1 al 20,5% para la mortalidad por ECV, con cualquiera de los criterios utilizados. Estos datos son similares a los recientemente comunicados en el estudio Hoorn<sup>24</sup> que, al comparar los diferentes criterios de SM en la predicción de ECV, pusieron de manifiesto que el diagnóstico de SM dobló el riesgo de ECV, independientemente del criterio utilizado.

Lawlor et al<sup>71</sup> analizaron los datos de una cohorte de 3.589 mujeres británicas sin antecedentes de ECV, cuyas edades estuvieron entre 60 y 79 años. En estas mujeres, la prevalencia de SM con los criterios de la IDF fue del 48% y con los de ATP-III fue sólo del 29%. El RR de SM ajustado por edad fue similar con los criterios diagnósticos de IDF o ATP-III. Los autores encontraron que el SM por cualquiera de las dos definiciones se asociaba modestamente con el riesgo de ECV, pues la corrección por tabaquismo, sedentarismo y po-

sición socioeconómica resultó en una disminución de la asociación a 1,25 y 1,27, respectivamente. Estos autores concluyeron que el SM está sólo débilmente asociado con el riesgo de ECV y cuestionaron la importancia de SM como un factor de riesgo para ECV. Sin embargo, es importante destacar, para efectos de nuestra propuesta de la patología socioeconómica, que el mayor factor de confusión en la asociación entre SM y riesgo de ECV fue la posición socioeconómica de los individuos en el curso de sus vidas. Así, este factor fue más importante que el tabaquismo y el sedentarismo, no sólo para atenuar el impacto del SM en el riesgo de ECV, sino también para disminuir la asociación lineal del riesgo de ECV con la resistencia a la insulina, los valores de triglicéridos, cHDL y la relación cintura/cadera. Además, en otros estudios se ha señalado que la prevalencia de SM es inversa al nivel socioeconómico de los sujetos evaluados, si bien las cifras no alcanzaron significación estadística<sup>67</sup>.

Los estudios que hemos realizado en Colombia y Ecuador, a pesar de ser diseños transversales, apoyan la propuesta de la IDF en el sentido de que el SM es un concepto clínicamente útil y que los equipos de salud en estos países deben utilizarlo para facilitar la identificación de sujetos que pueden beneficiarse de programas preventivos con enfoque multifactorial para disminuir el riesgo de ECV y DM tipo 2. La controversia con los resultados norteamericanos, británicos y españoles puede deberse a las notables diferencias socioeconómicas existentes entre las poblaciones de esos países y las de los países andinos estudiados por nosotros. El concepto de que los factores socioeconómicos y los factores de riesgo cardiovascular clásicos interactúan dependiendo del estado de desarrollo alcanzado por una determinada sociedad y del tiempo de exposición a la sociedad de consumo, determinando en su conjunto el grado de riesgo para ECV, es lo que proponemos que se denomine «patología socioeconómica», para diferenciarlo de la consideración aislada de cada uno de los factores de riesgo.

### **DIFERENCIAS REGIONALES EN LA GÉNESIS DE LA HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR EL EMBARAZO**

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) presenta características fisiopatológicas similares a la aterosclerosis y a las ECV pero, a diferencia de éstas, su presentación y evolución son rápidas, con un inicio de las manifestaciones clínicas durante la segunda mitad del embarazo y una resolución abrupta de éstas después del parto<sup>72</sup>. Las diferencias en la incidencia de la HIE y su contribución a la mortalidad materna entre los países desarrollados y subdesarrollados son enormes. Así, la mortalidad por HIE en Estados Unidos y Europa es de 10 por 100.000 nacidos vivos, en Latinoamérica es de 220 por 100.000 nacidos vivos y en

África de 430 por 100.000 nacidos vivos<sup>73</sup>. Estas cifras parecen estar determinadas por las marcadas diferencias socioeconómicas, que conllevan que en el tercer mundo los sistemas de salud y las condiciones sanitarias sean deficientes y que el consumo nutricional, especialmente de oligoelementos, sea inadecuado para las mayores demandas ocasionadas por el crecimiento fetal<sup>72,74-76</sup>. El desarrollo socioeconómico alcanzado por los países del primer mundo garantiza a la mayoría de las gestantes un control prenatal adecuado, el cual incluye el diagnóstico precoz y el tratamiento de infecciones bucales, urinarias y vaginales, el acceso a una adecuada ingesta alimentaria y la suplementación necesaria de vitaminas y minerales<sup>74</sup>. En Ecuador y Colombia, un alto porcentaje de mujeres no tiene acceso a un adecuado control prenatal, y las infecciones y las carencias nutricionales no son detectadas ni corregidas, patología socioeconómica que determina un alto riesgo de HIE y mortalidad materna<sup>72</sup>. En estos países andinos, el diagnóstico y el tratamiento efectivo y temprano durante el embarazo de infecciones subclínicas vaginales y urinarias, así como la adecuada suplementación nutricional con calcio y ácido linoleico, disminuyen el riesgo de HIE a cifras similares a las comunicadas en el primer mundo<sup>77-82</sup>. En estas mujeres, una vez corregidos los factores nutricionales e infecciosos, la obesidad, la disglucemia y la dislipidemia se convierten en los principales factores de riesgo para preeclampsia (PE)<sup>77,78</sup>. Esto significa que en las mujeres colombianas y ecuatorianas se podría controlar cerca del 95% del riesgo para HIE al diagnosticar y curar infecciones orales, urinarias y vaginales, asegurar una ingesta adecuada de macronutrientes y suplementos de vitaminas y minerales, controlar el exceso de ganancia de peso y las alteraciones de lípidos y glucosa a través de la dieta y la actividad física<sup>72</sup>. El restante 5% de riesgo de HIE se debe, posiblemente, a la presencia de factores genéticos e inmunológicos, entre los cuales las alteraciones polimórficas del gen de la óxido nítrico sintasa es importante en nuestro medio<sup>83</sup>. Además, en apoyo de esta propuesta demostramos que, en la población colombiana<sup>84</sup> y ecuatoriana<sup>85</sup>, las concentraciones de dimetilarginina asimétrica (ADMA), un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa, no tiene ningún papel en el desarrollo de la HIE, mientras que varios estudios europeos demostraron un papel importante de la ADMA en la HIE<sup>86,87</sup>. La posible explicación a esta controversia es que los factores medioambientales, como la desnutrición y las infecciones, diluyen el efecto de ADMA como factor de riesgo para HIE en las mujeres colombianas y ecuatorianas. Con estos antecedentes hemos propuesto que la causa fundamental que lleva al mayor riesgo de HIE en las poblaciones del tercer mundo son las desigualdades económicas y sociales, las cuales no permiten la prestación de un adecuado servicio de salud y de control prenatal, lo que explicaría las enormes diferencias re-

gionales observadas en la incidencia y la mortalidad causada por la HIE<sup>72</sup>.

## HIPÓTESIS Y PERSPECTIVAS

La epidemia de obesidad, DM y ECV que experimentan actualmente los individuos que habitan los países en vías de desarrollo parece ser la respuesta biológica normal del ser humano a la evolución de la sociedad, la misma que impone estilos de vida para los cuales estos sujetos no están bien adaptados. Nosotros proponemos que las diferencias en el comportamiento de las tasas de morbimortalidad por ECV entre el primer y tercer mundo son dependientes del tiempo de exposición a la patología socioeconómica y al grado de adaptación a ésta. Si esta propuesta, viable de ser estudiada, se confirma, podría dar lugar a cambios fundamentales en las políticas de salud y en los programas preventivos de ECV y DM tipo 2, considerando que los criterios diagnósticos y las conductas preventivas y terapéuticas no deben necesariamente ser aplicados uniformemente a poblaciones que tienen diferentes grados de desarrollo socioeconómico y en las que hay enormes desigualdades sociales y económicas. Para los países iberoamericanos, el gran reto es realizar investigaciones prospectivas de gran envergadura que permitan definir sus propios criterios diagnósticos y las conductas preventivas y terapéuticas más útiles. La reciente migración masiva de indígenas ecuatorianos a España aparece como un interesante modelo para estudiar la interacción genético-medioambiental, y cuyas repercusiones para el sistema de salud español podrían ser de gran relevancia.

## BIBLIOGRAFÍA

- López-Jaramillo P, Casas JP, Bautista L, Serrano NC, Morillo CA. An integrated proposal to explain the epidemic of cardiovascular disease in a developing country. From socioeconomic factors to free radicals. *Cardiology*. 2001;96:1-6.
- Murray CJ, López AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1269-76.
- Serrano RM. [Metabolic syndrome: a modern variant of stress-related disease?] *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:768-71.
- Panamerican Health Organization. La situación de salud de las Américas. Informe anual del Director. Panamerican Health Organization [accedido 2 Ene 2006]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/D/P1.pdf>
- Ministerio de Salud Pública Ecuador. Indicadores de morbimortalidad, 1975.
- Ministerio de Salud Pública OMS/OPS. Situación de la Salud en el Ecuador. Indicadores básicos por provincias, 1997.
- Life Expectancy at birth [accedido 12 Ene 2006]. Disponible en: <http://globalis.gvu.unu.edu/>.
- Ministerio de Protección Social y Universidad Nacional de Colombia. Situación de Salud en Colombia 2005. Informe Preliminar, 2006.
- Lawlor DA, Ebrahim S, Davey SG. Sex matters: secular and geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *BMJ*. 2001;323:541-5.
- Lawlor DA, Smith GD, Leon DA, Sterne JA, Ebrahim S. Secular trends in mortality by stroke subtype in the 20th century: a retrospective analysis. *Lancet*. 2002;360:1818-23.
- Marrugat J, Elosua R, Martí H. [Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005.] *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337-46.
- Heras M, Marrugat J, Aros F, Bosch X, Enero J, Suárez MA, et al. [Reduction in acute myocardial infarction mortality over a five-year period.] *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:200-8.
- López-Jaramillo P, Ruano F, Félix C, Escudero C. Factores de riesgo emergentes para enfermedad cardiovascular. *Metrociencia*. 1998;7:5-15.
- Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Defunciones por Grupos de edad y sexo, según lista de causas agrupadas 6/67 CIE-10 de OPS 2002 [accedido 2 Ene 2006]. Disponible en: [http://www.dane.gov.co/inf\\_est/inf\\_est.htm](http://www.dane.gov.co/inf_est/inf_est.htm)
- Reddy KS. Cardiovascular diseases in the developing countries: dimensions, determinants, dynamics and directions for public health action. *Public Health Nutr*. 2002;5:231-7.
- Boutayeb A, Boutayeb S. The burden of non communicable diseases in developing countries. *Int J Equity Health*. 2005;4:2.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
- Caballero B. A nutrition paradox: underweight and obesity in developing countries. *N Engl J Med*. 2005;352:1514-6.
- Sánchez-Castillo CP, Velásquez-Monroy O, Lara-Esqueda A, Berber A, Sepúlveda J, Tapia-Conyer R, et al. Diabetes and hypertension increases in a society with abdominal obesity: results of the Mexican National Health Survey 2000. *Public Health Nutrition*. 2005;8:53-60.
- Braguinsky J. Obesity prevalence in Latin America. *An Sist Sanit Navar*. 2002;25:109-15.
- Filozof C, González C, Sereyday M, Mazza C, Braguinsky J. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev*. 2001;2:99-106.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
- Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005;28:1769-78.
- Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005;112:666-73.
- Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern M, Haffner S. The metabolic syndrome as predictor of Type 2 Diabetes Mellitus. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2003;26:3153-9.
- Zimmet P, Alberti KG MM, Serrano RM. [A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results.] *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1371-6.
- Republic of Colombia Ministry of National Defense. Informe anual de derechos humanos y derecho internacional humanitario 2002 y avances período presidencial 2003 [accedido 24 Jul 2006]. Disponible en: <http://www.mindefensa.gov.co/index.php?page=181&id=371>
- La otra guerra: destierro y despoblamiento. *Boletín COHDES*, abril 2003.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746-53.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*. 2001;104:2855-64.
- Norgan NG. Changes in patterns of growth and nutritional anthropometry in two rural modernizing Papua New Guinea communities. *Ann Hum Biol*. 1995;22:491-513.

32. López-Jaramillo P, Cubillos LA, Casas JP, Silva F, Oubina MP, Cachafeiro V, et al. Inflammatory markers in dyslipidemic patients with and without coronary artery disease. Effect of hypolipidemic treatment. *J Hypertens*. 2004;22:S104.
33. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003;107:671-4.
34. López-Jaramillo P, Casas JP. Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *J Hum Hypertens*. 2002;16:S34-7.
35. Lopez-Jaramillo P, Casas JP. Blockade of endothelial enzymes: new therapeutic targets. *J Hum Hypertens*. 2002;16:S100-3.
36. Raji A, Seely EW, Arky RA, Simonson DC. Body fat distribution and insulin resistance in healthy Asian Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5366-71.
37. Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Devaraj S, Jialal I, Grundy SM, Abate N. Elevated plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in Asian Indians living in the United States. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3773-6.
38. Okosun IS, Liao Y, Rotimi CN, Prewitt TE, Cooper RS. Abdominal adiposity and clustering of multiple metabolic syndrome in white, black and hispanic americans. *Ann Epidemiol*. 2000;10:263-70.
39. Chambers JC, Eda S, Bassett P, Karim Y, Thompson SG, Gallimore JR, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation*. 2001;104:145-50.
40. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, López-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;75:243-9.
41. Bautista LE, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens*. 2001;19:857-61.
42. López-Jaramillo P, Casas JP, Morillo CA. C-reactive protein and cardiovascular diseases in Andean population. *Circulation*. 2002;105:E10.
43. Pérez M, Casas JP, Cubillos-Garzón LA, Serrano NC, Silva F, Morillo CA, et al. Using waist circumference as a screening tool to identify Colombian subjects at cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10:328-35.
44. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among US youth. *Diabetes Care*. 2005;28:878-81.
45. Jaber LA, Brown MB, Hammad A, Zhu Q, Herman WH. The prevalence of the metabolic syndrome among arab americans. *Diabetes Care*. 2004;27:234-8.
46. Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care*. 2004;27:1182-6.
47. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;110:2494-7.
48. Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, Akbaba M, Guvener N, Ozisik L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab*. 2004;17:230-4.
49. Lillioja S, Nyomba BL, Saad MF, Ferraro R, Castillo C, Bennett PH, et al. Exaggerated early insulin release and insulin resistance in a diabetes-prone population: a metabolic comparison of Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:866-76.
50. Fontvieille AM, Dwyer J, Ravussin E. Resting metabolic rate and body composition of Pima Indian and Caucasian children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16:535-42.
51. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic. *Diabetes*. 2005;54:1899-906.
52. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
53. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1477-82.
54. O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, Muhlestein JB, Yao L, Gupta S, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1459-66.
55. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351:2611-8.
56. Ministerio Colombiano de Salud Pública. II Estudio Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas, ENFREC II: Tomo II Tabaquismo, 1999.
57. Van Harmelen V, Ariapart P, Hoffstedt J, Lundkvist I, Bringman S, Arner P. Increased adipose angiotensinogen gene expression in human obesity. *Obes Res*. 2000;8:337-41.
58. Jones BH, Standridge MK, Taylor JW, Moustaid N. Angiotensinogen gene expression in adipose tissue: analysis of obese models and hormonal and nutritional control. *Am J Physiol*. 1997;273:R236-42.
59. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjostrom L, Carlsson B, Carlsson LM. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3925-9.
60. Márquez-Salom G, López-Jaramillo P. Papel de la angiotensina II producida en el adipocito en el desarrollo del síndrome metabólico. *Acta Med Colombiana*. 2004;29:112-6.
61. Sanz-Rosa D, Oubina MP, Cediél E, De las Heras N, Aragoncillo P, Balfagon G, et al. Eplerenone reduces oxidative stress and enhances eNOS in SHR: vascular functional and structural consequences. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7:1294-301.
62. Arenas IA, Xu Y, López-Jaramillo P, Davidge ST. Angiotensin II-induced MMP-2 release from endothelial cells is mediated by TNF-alpha. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;286:C779-84.
63. López-Jaramillo P. Bioquímica del endotelio vascular: implicaciones fisiológicas y clínicas. 5.ª ed. Bogotá: Ed Horizontes; 2001.
64. López-Jaramillo P, Rueda-Clausen C, Silva F. The utility of different definitions of metabolic syndrome in Andean population. *Int J Cardiol*. 2006. Aug 5 [Epub ahead of print].
65. García RG, Cifuentes AE, Caballero RS, Sánchez L, López-Jaramillo P. A proposal for an appropriate central obesity diagnosis in Latin American population. *Int J Cardiol*. 2006;110:263-4.
66. National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute, National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel). NIH Publication. 2002;2:5215.
67. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, Leon M, Casasnovas JA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
68. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care*. 2005;28:2745-9.
69. Franzini L, Fernández-Esquer ME. Socioeconomic, cultural, and personal influences on health outcomes in low income Mexican-origin individuals in Texas. *Soc Sci Med*. 2004;59:1629-46.
70. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care*. 2006;29:404-9.
71. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia*. 2006;49:41-8.

72. López-Jaramillo P, García RG, López M. Preventing pregnancy-induced hypertension: are there regional differences for this global problem? *J Hypertens*. 2005;23:1121-9.
73. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158:80-3.
74. Allen LH. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:1206S-12S.
75. Friis H, Gomo E, Nyazema N, Ndhlovu P, Krarup H, Kaestel P, et al. Effect of multimicronutrient supplementation on gestational length and birth size: a randomized, placebo-controlled, double-blind effectiveness trial in Zimbabwe. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:178-84.
76. Tamura T, Goldenberg RL, Chapman VR, Johnston KE, Ramey SL, Nelson KG. Folate status of mothers during pregnancy and mental and psychomotor development of their children at five years of age. *Pediatrics*. 2005;116:703-8.
77. Herrera JA, Arevalo-Herrera M, Shahabuddin AK, Ersheng G, Herrera S, García RG, et al. Calcium and conjugated linoleic acid reduces pregnancy-induced hypertension and decreases intracellular calcium in lymphocytes. *Am J Hypertens*. 2006;19:381-7.
78. Herrera JA, Shahabuddin AK, Ersheng G, Wei Y, García RG, López-Jaramillo P. Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;91:221-7.
79. Herrera JA, Chaudhuri G, López-Jaramillo P. Is infection a major risk factor for preeclampsia? *Med Hypotheses*. 2001;57:393-7.
80. López-Jaramillo P, Narváez M, Weigel RM, Yopez R. Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96:648-55.
81. López-Jaramillo P, Narvaez M, Félix C, López A. Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension. *Lancet*. 1990;335:293.
82. López-Jaramillo P. Prevention of preeclampsia with calcium supplementation and its relation with the L-arginine:nitric oxide pathway. *Braz J Med Biol Res*. 1996;29:731-41.
83. Serrano NC, Casas JP, Díaz LA, Páez C, Mesa CM, Cifuentes R, et al. Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclampsia: a multicenter case-control study. *Hypertension*. 2004;44:702-7.
84. Maas R, Boger RH, Schwedhelm E, Casas JP, López-Jaramillo P, Serrano N, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in Colombian women with pre-eclampsia. *JAMA* 2004;291:823-4.
85. López-Jaramillo P, Narváez M, Calle A, Rivera J, Jacome P, Ruano C, et al. Cyclic guanosine 3',5' monophosphate concentrations in pre-eclampsia: effects of hydralazine. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103:33-8.
86. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet*. 2003;361:1511-7.
87. Pettersson A, Hedner T, Milsom I. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethyl arginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis, in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998;77:808-13.