

## Artículo especial

## Estabilidad de la placa aterosclerótica y la paradoja del sur de Europa

Irene R. Dégano<sup>a</sup>, Roberto Elosua<sup>a,b</sup>, Juan C. Kaski<sup>c</sup>, Daniel J. Fernández-Bergés<sup>d</sup>,  
María Grau<sup>a</sup> y Jaume Marrugat<sup>a,\*</sup><sup>a</sup> Grupo de Investigación de Epidemiología y Genética Cardiovascular, Programa de Investigación de Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona, España<sup>b</sup> CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España<sup>c</sup> Cardiovascular Sciences Research Centre, St. George's University of London, Cranmer Terrace, Londres, Reino Unido<sup>d</sup> Unidad de Investigación Don Benito-Villanueva, Programa de Investigación Cardiovascular (PERICLES), Gerencia Área Sanitaria Don Benito-Villanueva, Badajoz, España

Historia del artículo:

On-line el 15 de octubre de 2012

## Palabras clave:

Cardiopatía isquémica  
Dieta mediterránea  
Aterosclerosis  
Placa vulnerable  
Placa estable  
Infarto de miocardio

## Keywords:

Coronary heart disease  
Mediterranean diet  
Atherosclerosis  
Vulnerable plaque  
Stable plaque  
Myocardial infarction

## RESUMEN

Las diferencias en mortalidad por cardiopatía isquémica entre países europeos se describieron inicialmente durante el siglo pasado y, aunque menos espectaculares de lo que al principio se describió, actualmente las diferencias siguen siendo sustanciales. Se han propuesto tres hipótesis principales para explicar la paradoja del Mediterráneo: a) una subestimación de la mortalidad por cardiopatía isquémica debida a deficiencias metodológicas; b) la hipótesis del tiempo insuficiente de latencia/inducción de la enfermedad, y c) el efecto protector de la dieta y el estilo de vida en los países Mediterráneos. En este trabajo se presenta y se desarrolla una posible explicación complementaria de la paradoja del Mediterráneo relacionada con las mayores prevalencia e incidencia de placas ateromatosas estables en esta zona.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Plaque Stability and the Southern European Paradox

## ABSTRACT

Differences between European countries in coronary heart disease mortality were initially described in the 20th century, and albeit less dramatic than first reported, these differences remain substantial. Three main hypotheses have been proposed to explain the so-called "Mediterranean paradox": a) underestimation of coronary heart disease mortality due to methodological flaws; b) the "lag time" hypothesis, and c) the traditional Mediterranean diet and lifestyle. In this manuscript we present and discuss another possible explanation for the Mediterranean paradox related to the higher prevalence and incidence of stable atheromatous plaques in this area.

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

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Abreviaturas

CPI: cardiopatía isquémica  
IM: infarto de miocardio

## LA PARADOJA DEL SUR DE EUROPA

Las diferencias entre los países europeos en cuanto a la mortalidad por cardiopatía isquémica (CPI) se describieron por primera vez en el siglo xx. En una comparación de las estadísticas oficiales de mortalidad, se evidenció que las tasas de mortalidad eran mucho más bajas en los países del sur de Europa que en los del norte. Actualmente, los países de Europa que tienen una mortalidad por CPI más elevada son Rusia y la mayor parte de

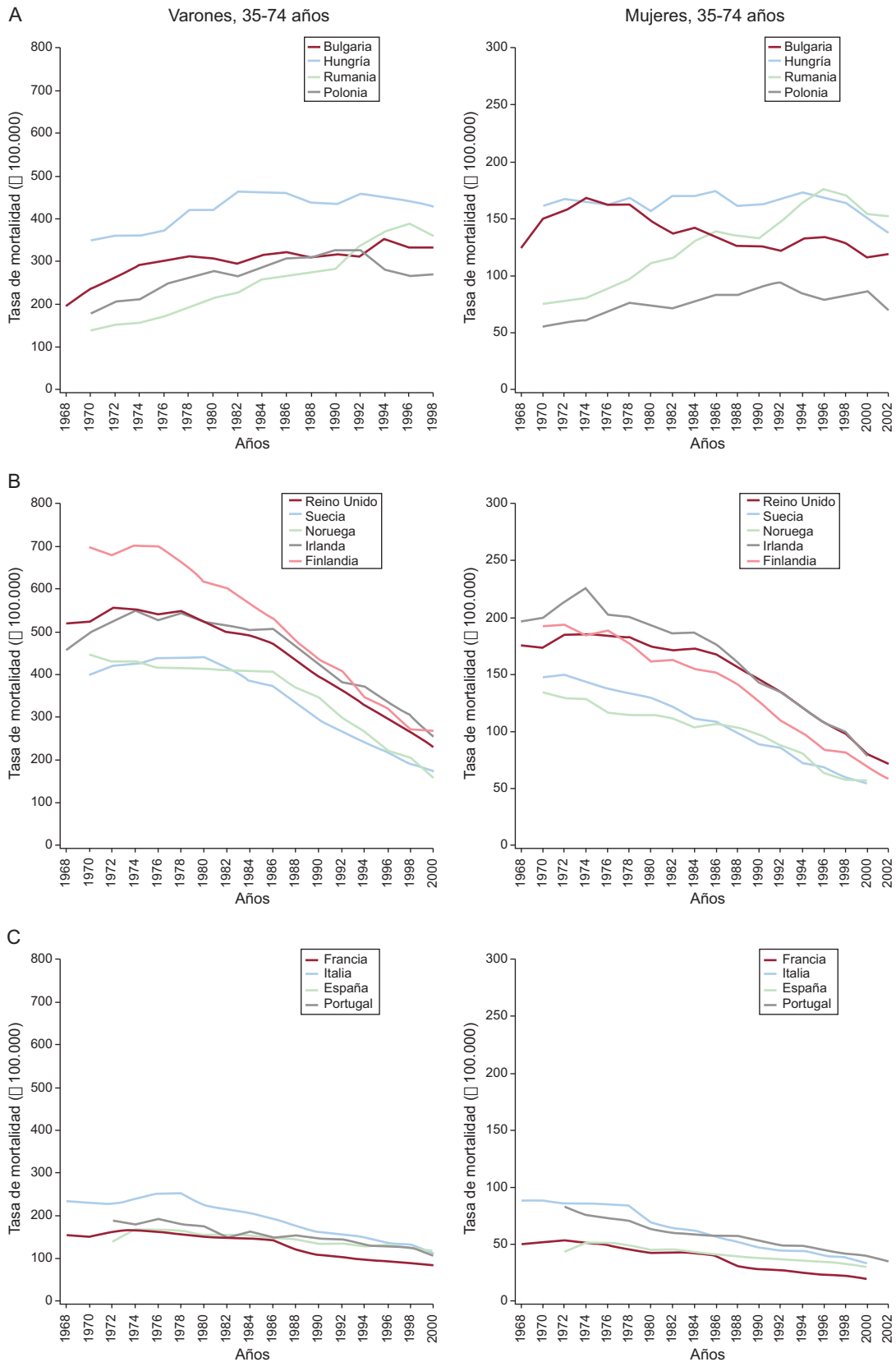
los antiguos países de la Unión Soviética (fig. 1A)<sup>1</sup>. Además, los países del norte, el centro y el oeste de Europa han experimentado un notable descenso de la mortalidad por CPI en las últimas décadas (fig. 1B)<sup>1</sup>. Sin embargo, continúa sin haberse explicado que haya diferencia sustancial entre los países del sur y los del norte y el centro de Europa, como en la mortalidad por CPI en los ancianos (figs. 1B y 1C y 2)<sup>2-12</sup>.

En 1980, los epidemiólogos franceses generaron el concepto de la «paradoja francesa», es decir, la situación paradójica de Francia con una tasa de mortalidad por CPI baja a pesar del consumo elevado de grasas saturadas en la dieta<sup>13</sup>. La paradoja francesa se amplió luego a otros países europeos mediterráneos como España, Italia, partes de la antigua Yugoslavia y Grecia, donde había diferencias tanto de mortalidad cardiovascular como de incidencia de infarto de miocardio (IM) respecto a los países del norte de Europa<sup>14,15</sup>. Estas observaciones han estimulado la investigación durante los últimos años sobre el papel del consumo de grasas saturadas en concreto, y de la dieta mediterránea en general, en el desarrollo de la CPI.

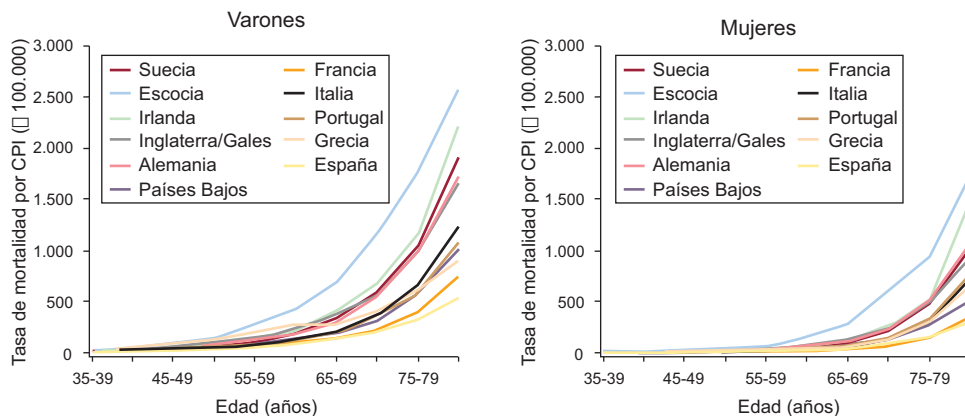
El *Seven Countries Study* ha aportado varias observaciones relevantes respecto a esta aparente paradoja. Los resultados obtenidos respecto al colesterol y la presión arterial elevada

\* Autor para correspondencia: Grupo de Investigación de Epidemiología y Genética Cardiovascular, Programa de Investigación de Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares, IMIM, Dr. Aiguader 88, 08003 Barcelona, España.

Correo electrónico: [jmarrugat@imim.es](mailto:jmarrugat@imim.es) (J. Marrugat).



**Figura 1.** Mortalidad por cardiopatía isquémica en Europa entre 1968 y 2002 (estadísticas de la *British Heart Foundation*). A: países de la antigua Unión Soviética. B: países del norte de Europa. C: países del sur de Europa. Gráficos de la izquierda, varones; gráficos de la derecha, mujeres. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.



**Figura 2.** Mortalidad por cardiopatía isquémica en algunos países europeos: tasas específicas por grupos de edad de 5 años (2007). CPI: cardiopatía isquémica. Los datos del gráfico se obtuvieron del instituto nacional de estadística correspondiente<sup>2-12</sup>. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

indicaron que, aunque el riesgo relativo de mortalidad coronaria a 25 años era similar en los diversos países, estos factores de riesgo se asociaban a un riesgo absoluto en el sur de Europa que era diferente del que se daba en Estados Unidos y en el centro y el norte de Europa<sup>16,17</sup>. Así pues, la diferencia fundamental parece estar en el riesgo absoluto de CPI, que puede diferir notablemente entre distintos países para un nivel dado de exposición a un factor de riesgo. Estos datos concuerdan con la validez de las técnicas de recalibración al adaptar la función de riesgo de Framingham a diferentes regiones del mundo y países distintos, lo cual respalda el concepto de que, mientras que el riesgo relativo asociado a los factores de riesgo clásicos es similar en estas regiones, el riesgo absoluto para un mismo nivel de exposición puede diferir considerablemente de un país a otro<sup>18</sup>.

Se han propuesto tres hipótesis principales para explicar la paradoja mediterránea:

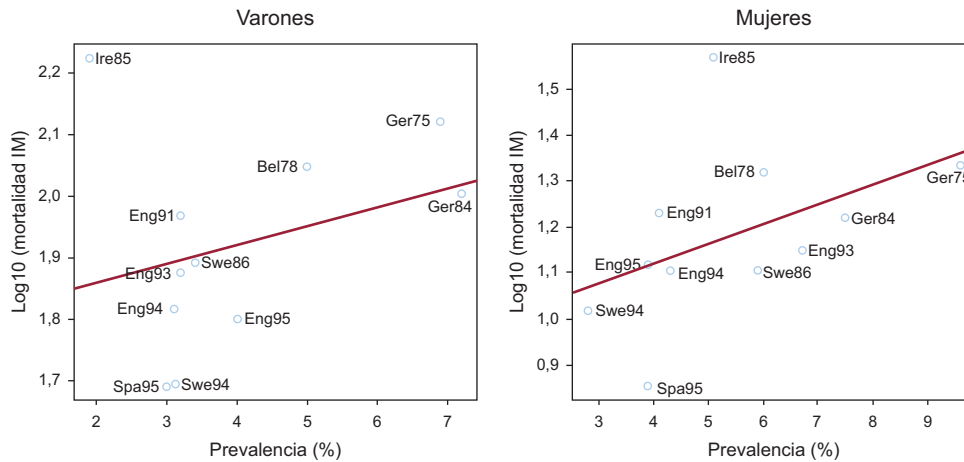
1. Subestimación de la mortalidad por CPI a causa de deficiencias metodológicas, es decir, un porcentaje excesivo de muertes atribuidas a «causas inespecíficas» en Francia podría subestimar la mortalidad por CPI. Sin embargo, incluso después de introducir una corrección respecto a este posible sesgo, la mortalidad por CPI en Francia en 1992 fue de aproximadamente una tercera parte de la de Reino Unido, lo cual indica que el insuficiente registro en los certificados no puede explicar por completo las diferencias de casos observados<sup>19</sup>.
2. La hipótesis de «tiempo insuficiente de latencia/inducción». Se ha propuesto que las diferencias de mortalidad por CPI entre las poblaciones del norte y el sur de Europa pueden deberse a un inicio tardío del consumo de grasas animales y una aparición posterior de la elevación de las concentraciones séricas de colesterol en las regiones del sur. Sin embargo, a pesar del aumento de la exposición a las grasas animales en las últimas tres décadas, no se ha producido una epidemia de CPI en los países del sur de Europa. Además, algunos estudios indican que las concentraciones altas de colesterol, el tabaquismo y la hipertensión<sup>20</sup> han tenido una prevalencia elevada en España durante los últimos 40 años y no han comportado el aumento predicho de episodios de CPI<sup>21</sup>.
3. La hipótesis del efecto protector de la «dieta y estilo de vida de los países mediterráneos». En los años cincuenta del siglo xx, Ancel y Margaret Keys publicaron «How to Eat Well and Stay Well the Mediterranean Way», que recoge los hábitos alimentarios y socioculturales comunes a los países mediterráneos, específicamente del sur de Europa, que se ha propuesto que tienen algún papel en este contexto<sup>22</sup>. Inicialmente, la paradoja francesa se atribuyó, al menos en parte, al consumo de vino (rico en

polifenoles). Sin embargo, la dieta mediterránea en general podría constituir una explicación más completa. Aunque varía de una región a otra, en general se caracteriza por un consumo elevado de aceite de oliva y bajo de grasas saturadas. El aceite de oliva es rico en ácido oleico (un 55-80% de la grasa total), ácidos grasos monoinsaturados y ácido linoleico (un 5-20% de la grasa total), ácidos grasos omega-6 poliinsaturados y varios antioxidantes como los polifenoles, que podrían explicar los beneficios cardiovasculares asociados a su consumo.

De hecho, el ensayo clínico controlado PREDIMED ha demostrado ya que una dieta mediterránea con suplementos de aceite de oliva virgen o de frutos secos tiene un efecto positivo en los factores de riesgo cardiovascular en una población de riesgo cardiovascular elevado. En comparación con el grupo de control sin intervención (con una simple recomendación de consumo moderado de grasa animal), los sujetos que siguieron alguna de las dos dietas mediterráneas ensayadas con estos suplementos presentaron una disminución de la presión arterial<sup>23</sup>, la resistencia a la insulina y los biomarcadores inflamatorios<sup>23</sup>, mejora de su perfil lipídico<sup>23,24</sup> y aumento de la capacidad antioxidante total del plasma. Además, se observó una regresión de la lesión aterosclerótica en los participantes en el PREDIMED con un valor más alto del grosor intimomedial carotídeo medido en la pared distal de las arterias carótidas comunes bilaterales al cabo de 1 año<sup>25</sup>. Está previsto que durante 2012 se presenten los resultados del estudio PREDIMED, con un seguimiento de 7 años, respecto a los eventos cardiovasculares clínicos. En el mismo sentido, el *Lyon Heart Diet Study* puso de manifiesto una disminución de la tasa de recurrencias coronarias tras un primer IM en los sujetos que seguían una dieta mediterránea en comparación con los controles<sup>26</sup>. Además, la falta de adherencia a una dieta mediterránea puede conducir a tasas elevadas de mortalidad cardiovascular en países situados en la propia cuenca del Mediterráneo<sup>27</sup>.

### ¿LA MENOR MORTALIDAD DEL SUR DE EUROPA SE DEBE A UN AUMENTO DE LA PREVALENCIA DE PLACAS ATEROMATOSAS ESTABLES?

Una posible explicación a la paradoja mediterránea del sur podría ser que la prevalencia poblacional de las lesiones ateroscleróticas de arterias coronarias fuera similar en toda Europa, pero que el número de placas inestables por individuo fuera mayor en los países del norte y el centro de Europa, lo cual daría como resultado un aumento de la incidencia de síndromes coronarios agudos en estas últimas poblaciones<sup>28</sup>.



**Figura 3.** Asociación entre la prevalencia de angina y la mortalidad por infarto de miocardio en algunos estudios europeos con similar distribución de edades. Bel78: Bélgica, 1978; Eng91: Inglaterra, 1991; Eng93: Inglaterra, 1993; Eng94: Inglaterra, 1994; Eng95: Inglaterra, 1995; Ger75: Alemania, 1975; Ger84: Alemania, 1984; IM: infarto de miocardio; Ire85: Irlanda, 1985; Spa95: España, 1995; Swe86: Suecia, 1986; Swe94: Suecia, 1994. Adaptado de Hemingway et al<sup>30</sup>.

La progresión del estadio de estrías grasas a lesiones ateroscleróticas más avanzadas se caracteriza por la acumulación subendotelial de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad oxidadas. Las lipoproteínas de baja densidad oxidadas actúan como factor quimiotáctico para los monocitos circulantes y también como antígeno capaz de activar la respuesta inmunitaria celular, lo que da lugar a las diferentes fases de la respuesta inflamatoria crónica en la CPI<sup>29</sup>.

Las placas ateroscleróticas pueden ser estables, con poca predisposición a la rotura —por lo que con frecuencia pueden no conducir a acontecimientos agudos de CPI— o pueden ser inestables y asociarse a acontecimientos coronarios agudos. Las placas estables se caracterizan por una cubierta fibrosa densa, un núcleo lipídico pequeño y una inflamación de bajo grado. Por el contrario, las placas inestables o «vulnerables» tienen una cubierta fibrosa fina, un contenido lipídico elevado y unos niveles de actividad inflamatoria local elevados. Esta inflamación local contribuye a producir la degradación de la capa fibrosa, con lo que facilita la rotura de la placa y la trombosis intracoronaria aguda, que puede conducir, a su vez, a una oclusión coronaria aguda, con las consiguientes isquemia y lesión miocárdica aguda.

Cabría especular con la posibilidad de que, a pesar de cargas de aterosclerosis comparables en las poblaciones del sur y el norte de Europa, las placas ateromatosas en los sujetos del sur pudieran ser más estables y, por lo tanto, menos susceptibles de sufrir fisuras o roturas. Algunas evidencias preliminares e indirectas apuntan a que podría ser así:

1. Una reciente revisión sistemática con metaanálisis de los datos de 31 países ha descrito una correlación ecológica significativa entre la prevalencia de la angina en estudios y las tasas de mortalidad por IM de cada país, tanto en varones como en mujeres<sup>30</sup>. Así pues, sería de prever que los países con mayores tasas de mortalidad por IM tuvieran mayor prevalencia de angina. Sin embargo, una comparación de estudios europeos con participantes de edades similares puso de relieve que la prevalencia de la angina en España es similar a la descrita en algunos países del norte de Europa con mayor mortalidad por CPI, como Inglaterra o Suecia (fig. 3). Esta observación indica que las lesiones ateroscleróticas en los individuos de la región mediterránea pueden ser más estables y que pueden producir el número esperado de casos de angina estable pero con un número muy inferior de acontecimientos graves como un IM.

2. En Europa se han descrito también diferencias en las concentraciones plasmáticas de partículas de lipoproteínas de baja densidad oxidadas circulantes. Las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad oxidadas constituyen un marcador del estrés oxidativo que está directamente implicado en la formación de la placa aterosclerótica. Dicho marcador se ha asociado a la inestabilidad de la placa y la aparición de episodios de CPI<sup>31,32</sup>. Se ha observado un gradiente sur-norte en las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad oxidadas en pacientes con CPI estable, que es paralelo a las tasas de incidencia y de mortalidad por CPI en Europa<sup>33</sup>. Esta observación concuerda con el estado de lipidemia posprandial más prolongado que conduce al estado oxidativo superior que se observa en las poblaciones del norte de Europa<sup>34</sup>. El gradiente de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas no se correlaciona con una diferencia en la concentración de colesterol total<sup>1</sup> o con un uso distinto de tratamiento hipolipemiente en la prevención primaria o secundaria entre los países del norte y el sur de Europa<sup>35,36</sup>. Sin embargo, en los pacientes con CPI, se detectaron mayores concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y un porcentaje más elevado de hiperlipemia en el sur de Europa en comparación con el norte<sup>33,36,37</sup>.

3. Recientemente se han identificado diferencias de composición de las placas ateroscleróticas entre distintas poblaciones europeas usando técnicas invasivas y no invasivas. Los estudios de ecografía intravascular realizados en pacientes con CPI estable e inestable han puesto de manifiesto un porcentaje sorprendentemente menos elevado de placas ricas en lípidos en el sur de Europa (8-16%) que en los países centroeuropeos (70-73%) (tabla 1)<sup>38-45</sup>. Los estudios de tomografía computarizada en pacientes similares apuntan a la misma conclusión: un aumento del porcentaje de placas ricas en lípidos entre los países del sur (11%) y los del centro (34%) de Europa (tabla 2)<sup>40,42,46-52</sup>. Además, dos análisis histológicos comparables de muestras de placas de autopsia de pacientes con CPI han mostrado un porcentaje de casos ricos en lípidos mayor en Alemania que en Francia (tabla 3)<sup>42,53</sup>. Es interesante señalar que, aunque se detecta un número creciente de placas ricas en lípidos al pasar del sur al centro de Europa, se observa también un gradiente inverso de placas calcificadas (tabla 2). Teniendo en cuenta que uno de los criterios principales para clasificar una placa como vulnerable es la existencia de una cubierta fibrosa fina con un núcleo lipídico grande, la evidencia preliminar respalda la

**Tabla 1**  
Placas coronarias ricas en lípidos en países europeos. Estudios basados en ecografía intravascular

Países y autores	Año del estudio	Media de edad (años)	Características de los participantes	Placas analizadas (n)	Placas ricas en lípidos (%)
<i>España</i>					
Alfonso et al <sup>38</sup>	1994	61	Pacientes con CPI	19	16
Alfonso et al <sup>39</sup>	1994	57	Pacientes con CPI estable o inestable	36	8
<i>Francia</i>					
Caussin et al <sup>40</sup>	2004	57	Pacientes con SCA sin estenosis significativa	21	60
Iriart et al <sup>41</sup>	2007	53	Pacientes con SCA y sin elevación del segmento ST en los que se había programado una angiografía coronaria	20	40
Chopard et al <sup>42</sup>	2010	64	Pacientes con CPI mortal	83	27
Ouldzein et al <sup>43</sup>	2012	47	Pacientes con SCA y estenosis < 50%	65	49
<i>Alemania</i>					
Pohle et al <sup>44</sup>	2007	59	Pacientes con CPI estable y estenosis > 50% en los que se había programado una angiografía coronaria	252	70
Marwan et al <sup>45</sup>	2011	59	Pacientes con CPI estable en los que se había programado una angiografía coronaria	55	73

CPI: coronariopatía isquémica; SCA: síndrome coronario agudo.

La selección de los estudios se basó en la semejanza de las características de los sujetos y la clasificación de la placa utilizada (solamente se seleccionaron los estudios en que la clasificación de las placas era la misma o comparable).

**Tabla 2**  
Placas coronarias ricas en lípidos en países europeos. Estudios basados en tomografía computarizada coronaria

País y estudio	Año del estudio	Media de edad (años)	Características de los participantes	Placas analizadas (n)	Placas ricas en lípidos (%)	Placas calcificadas (%)
<i>Grecia</i>						
Lazoura et al <sup>46</sup>	2011	61	Pacientes con dolor torácico atípico	482	11	41
<i>Francia</i>						
Caussin et al <sup>40</sup>	2004	57	Pacientes con SCA sin estenosis significativa	21	21	42
Chopard et al <sup>42</sup>	2010	64	Pacientes con CPI mortal	83	13	24
<i>Países Bajos</i>						
Pundziute et al <sup>47</sup>	2008	60	Pacientes con CPI estable en los que se había programado una angiografía coronaria	168	29	29
Pundziute et al <sup>48</sup>	2008	59	Pacientes con CPI estable y pacientes con SCA en los que se había programado una angiografía coronaria	297	24	30
Van Velzen et al <sup>49</sup>	2009	59	Pacientes sintomáticos con dolor torácico	227	31	27
<i>Alemania</i>						
Brodoefel et al <sup>50</sup>	2008	65	Pacientes con CPI remitidos para angiografía	15	34	16
Pflederer et al <sup>51</sup>	2010	63	Pacientes con CPI estable y SCA	110	26	13
<i>Bélgica</i>						
Sarno et al <sup>52</sup>	2008	57	Pacientes con CPI estable o inestable	78	28	0

CPI: coronariopatía isquémica; SCA: síndrome coronario agudo.

La selección de los estudios se basó en la semejanza de las características de los sujetos y la clasificación de la placa utilizada (solamente se seleccionaron los estudios en que la clasificación de las placas era la misma o comparable).

**Tabla 3**  
Placas coronarias ricas en lípidos en países europeos. Estudios basados en histología

País y estudio	Año del estudio	Media de edad (años)	Características de los participantes	Placas analizadas (n)	Placas ricas en lípidos (%)
<i>Francia</i>					
Chopard et al <sup>42</sup>	2010	64	Pacientes con CPI mortal	83	24
<i>Alemania</i>					
Schroeder et al <sup>53</sup>	2004	63	Pacientes fallecidos con CPI estable	17	35

CPI: coronariopatía isquémica.

La selección de los estudios se basó en la semejanza de las características de los sujetos y la clasificación de la placa utilizada (solamente se seleccionaron los estudios en que la clasificación de las placas era la misma o comparable).



existencia de un gradiente norte-sur de estabilidad de la placa en los países europeos.

La información relativamente escasa sobre las razones de las diferencias observadas en los IM agudos mortales y no mortales y en la mortalidad coronaria en los países europeos indica que la CPI en los sujetos del área mediterránea parece seguir un curso menos agresivo, lo cual podría estar relacionado con la presencia de placas ateromatosas más estables. Este tipo de placa, que presuntamente sería más frecuente en el sur de Europa, podría deberse en parte a factores ambientales, farmacológicos y/o genéticos. Entre los factores ambientales estarían la dieta y la actividad física. Los factores farmacológicos podrían estar relacionados con un uso diferente o una respuesta distinta a los fármacos destinados a estabilizar las placas ateromatosas, como las estatinas. Por otro lado, la diversidad genética existente entre los diversos países europeos podría explicar también el aumento de estabilidad de la placa en el sur de Europa. Aunque se ha descrito una baja diferenciación genética entre los individuos europeos, hay correspondencia entre la distancia genética y la distancia geográfica dentro de Europa<sup>54</sup>. Esta variación genética podría afectar a la eficacia de las estatinas para reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y también para estabilizar la placa ateromatosa<sup>55</sup>.

No obstante, sea cual sea la causa, es preciso analizar la composición de la placa aterosclerótica en estudios multinacionales bien diseñados, que incluyan a países con los valores más altos y más bajos de tasas de mortalidad por CPI de Europa. Un estudio multinacional permitiría llevar a cabo una comparación más realista de las características de composición de la placa en distintos países europeos. Sin embargo, la dificultad está en estudiar las características de las placas ateroscleróticas en grupos amplios de individuos asintomáticos de toda Europa<sup>56</sup>. Los avances recientes en las técnicas de imagen, como la tomografía computarizada multidetectores, que permite una caracterización completa de la placa, con una especificidad extraordinariamente alta, podrían hacer posible el estudio de individuos asintomáticos. La tomografía computarizada multidetectores descarta las lesiones ateroscleróticas con una técnica que es segura y comporta poca exposición a radiación (0,88-1,0 mSv)<sup>57</sup>. Las técnicas de imagen intravasculares, como la histología virtual, la ecografía intravascular, la ecografía intravascular de dispersión retrógrada integrada y la tomografía de coherencia óptica, nos permiten también observar ciertas características de las placas. Sin embargo, aunque la tomografía de coherencia óptica tiene una resolución muy superior a la de la ecografía intravascular y puede aportar información sobre parámetros de inflamación, no ha sido plenamente validada para analizar las placas coronarias en el ser humano y presenta importantes limitaciones para diferenciar el tejido rico en lípidos del calcificado<sup>58,59</sup>. Pero más importante aún es el hecho de que la ecografía intravascular y la tomografía de coherencia óptica son técnicas invasivas y, por ello, no adecuadas para el análisis de las características de la placa ateromatosa en individuos sin síntomas.

La confirmación de la hipótesis que se propone aquí tendría una enorme repercusión en la prevención primaria de la CPI y en su tratamiento una vez establecida, puesto que conocer la composición de la placa aterosclerótica en la población de cada zona mejoraría la adaptación del tratamiento de los pacientes y reduciría los costes asociados.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo está financiado por el Ministerio de Economía e Innovación de España, a través del Instituto de Salud Carlos III y el

Fondo de Desarrollo Regional Europeo (Red HERACLES RD06/0009, CIBER Epidemiología y Salud Pública), y por la Comisión Interdepartamental de Investigación e Innovación Tecnológica de Cataluña (SGR 1195).

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European cardiovascular disease statistics 2008. Bruselas, Londres: European Heart Network; 2008. pp. 1-112.
- Statistiska centralbyrån (SCB) [citado 20 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.scb.se>
- General Register Office for Scotland [citado 20 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.gro-scotland.gov.uk/statistics>
- CSO-Central Statistics Office Ireland [citado 20 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.cso.ie>
- British Heart Foundation-Heart statistics [citado 20 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.bhf.org.uk/research/statistics.aspx>
- Statistisches Bundesamt [citado 20 Jul 2012]. Disponible en: <https://www.destatis.de>
- Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) [citado 20 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.cbs.nl>
- Institut National de la Statistique et des Études Économiques [citado 20 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.insee.fr>
- Istituto Nazionale di Statistica [citado 20 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.istat.it>
- Instituto Nacional de Estatística [citado 20 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.ine.pt/>
- ELSTAT (Hellenic Statistical Authority) [citado 20 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.statistics.gr>
- Instituto Nacional de Estadística [citado 20 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.ine.es>
- Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, Connor WE. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. *Circulation*. 1993;88:2771-9.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arvelier D, Rajakanjans AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization. MONICA Project. Registration procedures, event rates and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90:583-612.
- Ferrières J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart*. 2004;90:107-11.
- Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study. *JAMA*. 1995;274:131-6.
- Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1-8.
- D'Agostino Sr RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7.
- Law M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. *BMJ*. 1999;318:1471-80.
- Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:653-9.
- Tomas-Abadal L, Varas-Lorenzo C, Bernades-Bernat E, Balaguer-Vintro I. Coronary risk factors and a 20-year incidence of coronary heart disease and mortality in a Mediterranean industrial population. The Manresa Study, Spain. *Eur Heart J*. 1994;15:1028-36.
- Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:S1321-3.
- Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proc Nutr Soc*. 2010;69:333-40.
- Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, De la Torre R, et al; PREDIMED Study Investigators. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007;167:1195-203.
- Murie-Fernandez M, Irimia P, Toledo E, Martínez-Vila E, Buil-Cosiales P, Serrano-Martínez M, et al; PREDIMED Investigators. Carotid intima-media thickness changes with Mediterranean diet: a randomized trial (PREDIMED-Navarra). *Atherosclerosis*. 2011;219:158-62.
- Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, St Jeor S, Bazzarre TL; Nutrition Committee Population Science Committee and Clinical Science Committee of the

- American Heart Association. AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2001;103:1823–5.
27. Helsing E. Traditional diets and disease patterns of the Mediterranean, circa 1960. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:S1329–37.
  28. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1664–72.
  29. Hansson GK. Atherosclerosis—an immune disease: The Anitschkov Lecture 2007. *Atherosclerosis*. 2009;202:2–10.
  30. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyorala K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of International variations across 31 countries. *Circulation*. 2008;117:1526–36.
  31. Tsimikas S, Brilakis E, Miller E, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, et al. Oxidized phospholipids, lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;353:46–57.
  32. Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*. 2005;112:651–7.
  33. Grau M, Guxens M, Subirana I, Fitó M, Covas MI, Jacquemin B, et al. South-to-North gradient in lipid peroxidation in men with stable coronary artery disease in Europe. *Eur Heart J*. 2007;28:2841–9.
  34. Zampelas A, Roche H, Knapper JMP, Jackson M, Tornaritis M, Hatzis C. Differences in postprandial lipaemic response between Northern and Southern Europeans. *Atherosclerosis*. 1998;139:83–93.
  35. Tolonen H, Keil U, Ferrario M, Evans A. Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO MONICA Project. *Int J Epidemiol*. 2005;34:181–92.
  36. Kotseva K, Stagmo M, De Bacquer D, De Backer G, Wood D; the EUROASPIRE. Treatment potential for cholesterol management in patients with coronary heart disease in 15 European countries: findings from the EUROASPIRE II survey. *Atherosclerosis*. 2008;197:710–7.
  37. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121–37.
  38. Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, Iñiguez A, Hernandez R, Zamorano J, et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 1994;127:536–44.
  39. Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, Hernandez R, Segovia J, Zamorano J, et al. Determinants of coronary compliance in patients with coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:879–84.
  40. Caussin C, Ohanessian A, Ghostine S, Jacq L, Lancelin B, Dambrin G, et al. Characterization of vulnerable nonstenotic plaque with 16-slice computed tomography compared with intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 2004;94:99–104.
  41. Iriart X, Brunot S, Coste P, Montaudon M, Dos-Santos P, Leroux L, et al. Early characterization of atherosclerotic coronary plaques with multidetector computed tomography in patients with acute coronary syndrome: a comparative study with intravascular ultrasound. *Eur Radiol*. 2007;17:2581–8.
  42. Chopard R, Boussel L, Motreff P, Rioufol G, Tabib A, Douek P, et al. How reliable are 40 MHz IVUS and 64-slice MDCT in characterizing coronary plaque composition? An ex vivo study with histopathological comparison. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26:373–83.
  43. Ouldzein H, Elbaz M, Roncalli J, Cagnac R, Carrié D, Puel J, et al. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2012;61:20–6.
  44. Pohle K, Achenbach S, Macneill B, Ropers D, Ferencik M, Moselewski F, et al. Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multi-detector row CT: comparison to IVUS. *Atherosclerosis*. 2007;190:174–80.
  45. Marwan M, Taher MA, El Meniawy K, Awadallah H, Pflederer T, Schuhbäck A, et al. In vivo CT detection of lipid-rich coronary artery atherosclerotic plaques using quantitative histogram analysis: a head to head comparison with IVUS. *Atherosclerosis*. 2011;215:110–5.
  46. Lazoura O, Vlychou M, Vassiou K, Kelekis A, Kanavou T, Thriskos P, et al. 128-detector-row computed tomography assessing differences in morphology and distribution of atherosclerotic plaques between patients with and without pre-test probability of significant coronary artery disease. *Eur J Radiol*. 2011;77:123–30.
  47. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, Decramer I, Sarno G, Vanhoenacker PK, et al. Head-to-head comparison of coronary plaque evaluation between multislice computed tomography and intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:176–82.
  48. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, Decramer I, Sarno G, Vanhoenacker PK, et al. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J*. 2008;29:2373–81.
  49. Van Velzen JE, Schuijff JD, De Graaf FR, Nucifora G, Pundziute G, Jukema JW, et al. Plaque type and composition as evaluated non-invasively by MSCT angiography and invasively by VH IVUS in relation to the degree of stenosis. *Heart*. 2009;95:1990–6.
  50. Brodoefel H, Reimann A, Heuschmid M, Tsiflikas I, Kopp AF, Schroeder S, et al. Characterization of coronary atherosclerosis by dual-source computed tomography and HU-based color mapping: a pilot study. *Eur Radiol*. 2008;18:2466–74.
  51. Pflederer T, Marwan M, Schepis T, Ropers D, Setmann M, Muschiol G, et al. Characterization of culprit lesions in acute coronary syndromes using coronary dual-source CT angiography. *Atherosclerosis*. 2010;211:437–44.
  52. Sarno G, Vanhoenacker P, Decramer I, Schuijff JD, Pundziute G, Margolis P, et al. Characterisation of the “vulnerable” coronary plaque by multi-detector computed tomography: a correlative study with intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis of plaque composition. *EuroIntervention*. 2008;4:318–23.
  53. Schroeder S, Kuettner A, Leitritz M, Janzen J, Kopp AF, Herdeg C, et al. Reliability of differentiating human coronary plaque morphology using contrast-enhanced multislice spiral computed tomography: a comparison with histology. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28:449–54.
  54. Novembre J, Johnson T, Bryc K, Kutalik Z, Boyko AR, Auton A, et al. Genes mirror geography within Europe. *Nature*. 2008;456:98–101.
  55. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:257–64.
  56. Lekakis S, Syntetos A, Toutouzas K, Vavuranakis M, Tsiamis E, Stefanadis C. Imaging of the vulnerable plaque: noninvasive and invasive techniques. *Am J Med Sci*. 2008;336:342–8.
  57. Alkadhi H, Leschka S. Radiation dose of cardiac computed tomography – what has been achieved and what needs to be done. *Eur Radiol*. 2011;21:505–9.
  58. Kato K, Yasutake M, Yonetsu T, Kim SJ, Xing L, Kratlian CM, et al. Intracoronary imaging modalities for vulnerable plaques. *J Nihon Med Sch*. 2011;78:340–51.
  59. Soeda T, Uenari S, Morikawa Y, Ishigami K, Okayama S, Hee SJ, et al. Diagnostic accuracy of dual-source computed tomography in the characterization of coronary atherosclerotic plaques: comparison with intravascular optical coherence tomography. *Int J Cardiol*. 2011;148:313–8.