

Distribución geográfica de las enfermedades cardiovasculares en España: la mortalidad es mayor en las regiones del sur y del mediterráneo*

F. RODRÍGUEZ ARTALEJO¹, J. R. BANEGAS BANEGAS¹,
P. GUALLAR CASTILLÓN^{1,2}, E. LÓPEZ GARCÍA¹, M^a T. PUENTE
MENDIZABAL³, J. DEL REY CALERO¹

¹Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid. ²Centro Universitario de Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid y Consejería de Sanidad de Madrid ³Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad del País Vasco

¿POR QUÉ ESTUDIAR LAS VARIACIONES GEOGRÁFICAS EN LA FRECUENCIA DE PROBLEMAS DE SALUD?

La naturaleza puede jerarquizarse en varios niveles de organización, desde las partículas subatómicas, las células, los tejidos y los órganos, hasta los individuos y las poblaciones. Los individuos suelen ser el objeto de interés y análisis de la medicina preventiva, que pretende reducir la frecuencia de problemas de salud mediante intervenciones clínicas dirigidas a sujetos de alto riesgo. La población es el objeto de interés de la salud pública, que busca controlar los problemas de salud mediante la modificación de la distribución de los factores de riesgo con intervenciones dirigidas a grandes grupos de sujetos. Para controlar los principales problemas de salud de las sociedades modernas es necesario realizar simultáneamente intervenciones de medicina preventiva y de salud pública. Ello es así, entre otras razones, porque las enfermedades más importantes, como las cardiovasculares, son enfermedades de masas, cuyos factores de riesgo afectan

a grupos muy numerosos de sujetos y no se dispone de los recursos organizativos o materiales para intervenir sobre todos ellos a través de encuentros clínicos individuales.

Desde el punto de vista de la investigación, es necesario también realizar estudios en los diferentes niveles de organización. Aunque cada enfermedad tiene, desde un punto de vista teórico, las mismas causas en todos los niveles de organización, en la práctica la importancia relativa o incluso los factores concretos que actúan en cada momento pueden variar entre niveles o incluso entre ámbitos de un mismo nivel. Son esos factores concretos los más relevantes para la intervención sanitaria. Se acepta que una dieta rica en grasas saturadas y pobre en frutas y verduras es un factor de riesgo "universal" para la cardiopatía isquémica. Así, una dieta rica en alimentos de origen vegetal (por ejemplo, la dieta mediterránea) puede contribuir a explicar la baja mortalidad coronaria de nuestro país en relación a los anglosajones. Sin embargo, no parece que la dieta, que es bastante

*Este trabajo se ha financiado parcialmente con la ayuda FIS 99/712. M^a Teresa Puente Mendizabal ha tenido una beca de formación predoctoral de la Universidad del País Vasco durante la realización de este trabajo.

diferente entre España y Francia, pueda explicar que en ambos países la mortalidad cardiovascular sea bastante similar. De forma parecida, no es probable que la dieta explique las grandes diferencias en la mortalidad cardiovascular entre áreas geográficas pequeñas dentro de una región de alta mortalidad cardiovascular, como la murciana, donde se consumen de forma relativamente uniforme muchas frutas y verduras. Entre individuos españoles, que toman una dieta típicamente mediterránea, la dieta tampoco podrá explicar fácilmente porqué unos desarrollan enfermedad cardiovascular y otros no, y habrá que pensar en factores de riesgo alternativos. Por último, la dieta o la colesterolemia no podrán explicar el distinto grado de ateromatosis de los territorios vasculares (en particular la práctica ausencia de placas de atheroma en la arteria braquial) en un mismo individuo, y habrá que pensar en factores hemorreológicos o locales de la pared arterial.

En la práctica de salud pública, el estudio de la distribución geográfica de enfermedades, como las cardiovasculares, en un ámbito como el de España puede servir para:

a) Sugerir que la enfermedad es prevenible. Si la variación geográfica en la frecuencia de enfermedad es grande, es poco probable que se deba sólo a factores genéticos y, por tanto, deben de intervenir factores ambientales, potencialmente modificables.

b) Estimar el potencial teórico de prevención de una enfermedad. Por ejemplo, a nivel de España, la diferencia de la mortalidad cardiovascular entre las dos provincias con mayor y menor mortalidad estima cuánto es teóricamente posible reducir la mortalidad de la primera. Si la diferencia se calcula entre la provincia de mayor mortalidad y la mortalidad del conjunto de España se estima el potencial de prevención a nivel nacional.

c) Sugerir intervenciones o políticas concretas de salud, si se identifican los factores responsables de la variación geográfica. Para identificar dichos factores, los estudios tienen en una primera fase carácter observacional y se realizan a nivel ecológico. Consisten en examinar la asociación entre la distribución geográfica de la enfermedad y sus posibles determinantes. En general se realizan dos tipos de abordajes. El primero obtiene correlaciones poblacionales que permiten formular hipótesis sobre los posibles factores explicativos del patrón geográfico, y

se centra en determinantes que no se han establecido todavía como causales de la enfermedad. El segundo, es simplemente un ejercicio de medida en el que se seleccionan factores causales conocidos de la enfermedad de interés. El objetivo es establecer el grado en que dichos factores pueden contribuir al patrón geográfico de la enfermedad (o proporción de la variabilidad geográfica de la enfermedad explicado por el factor causal). En ninguno de dichos abordajes se incurre en la llamada "falacia ecológica" pues no se realizan inferencias desde las poblaciones a los individuos. Sin embargo, estos estudios suelen limitarse a aquellos factores que son recogidos en sistemas de información sanitaria diseñados para otros fines. Además, al ser estudios observacionales suelen lograr sólo un limitado control de factores de confusión (1).

En la siguiente fase se realizan estudios experimentales. Son estudios costosos, difíciles de realizar y relativamente infrecuentes. Quizás el más conocido de ellos es el estudio de Karelia del Norte, que demostró que es factible el control de los factores de riesgo a nivel poblacional y que dicho control se acompaña de un descenso en la mortalidad por las principales enfermedades crónicas, las cardiovasculares y el cáncer en particular (2).

d) Estimar el tiempo en que se pueden conseguir los beneficios de la intervención. Esta información se obtiene en estudios observacionales y en especial en los experimentales, por la diferencia entre el inicio de la intervención y el inicio del descenso de la enfermedad (tiempo mínimo para obtener un beneficio) o el momento en que el descenso de la misma es máximo (tiempo hasta obtener el beneficio máximo).

¿CUÁL ES LA DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN ESPAÑA?

Para ambas enfermedades la mortalidad aumenta progresivamente desde Galicia, la cornisa cantábrica y los pirineos hasta la meseta, y finalmente Extremadura, Andalucía y el levante español. Los territorios insulares tienen también altas tasas de mortalidad cardiovascular (figura 1). Este patrón norte-sur de mortalidad se

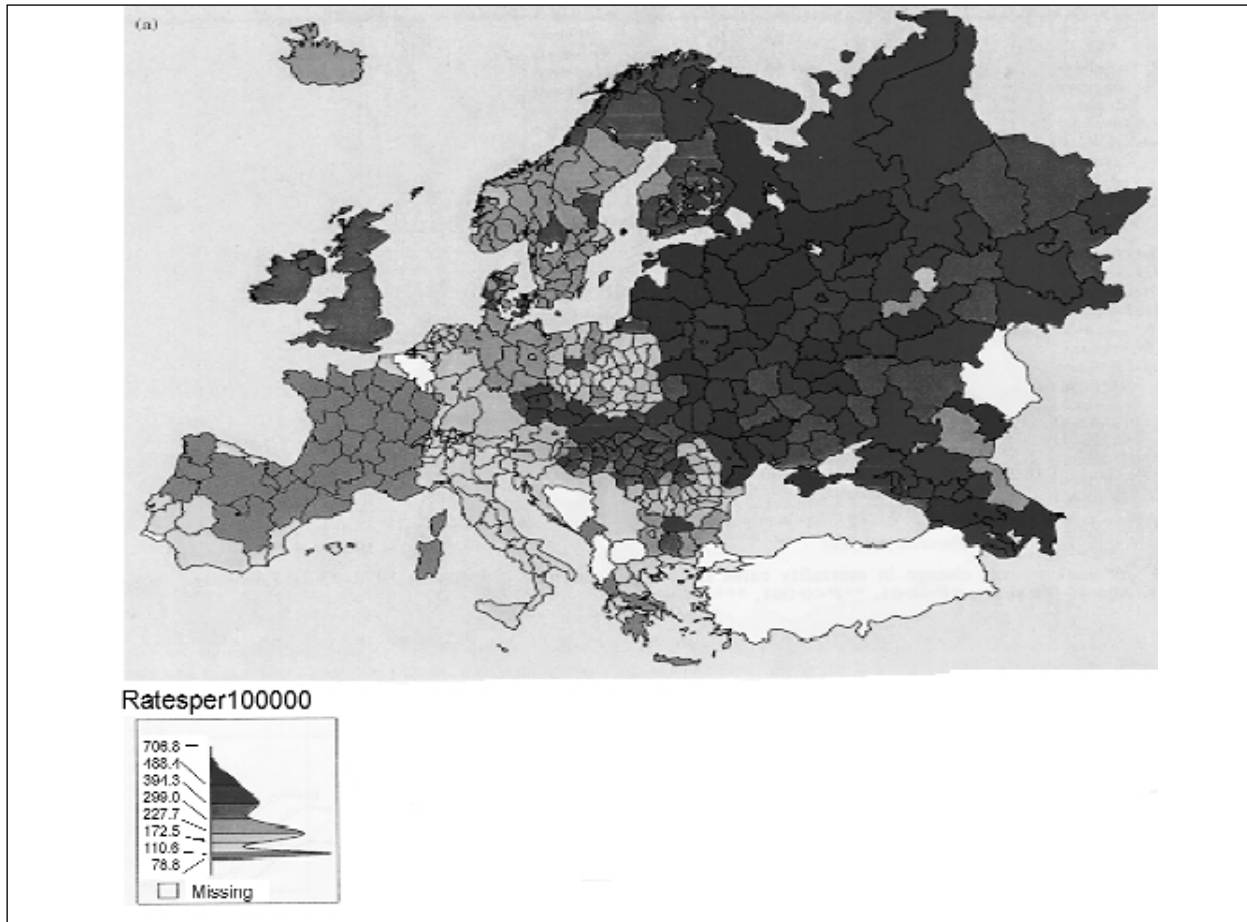


FIG. 1. Mortalidad por las principales causas cardiovasculares, y tasa de analfabetismo en España.

presenta en ambos sexos, la mayoría de los grupos de edad, y está presente al menos desde 1975 (3,4). Además el descenso de la mortalidad cardiovascular que ha acontecido desde 1975 ha sido más importante en las provincias del norte que en las del sur, contribuyendo a consolidar dicha distribución geográfica de mortalidad (5). Por último, el gradiente norte-sur se observa también para la mortalidad por insuficiencia cardíaca (6) y la prevalencia de angina de pecho (7).

La magnitud de la variación provincial en la mortalidad cardiovascular en España es muy grande, y alcanza el 50%. Ello es un estimador crudo del potencial de reducción de dicha variación, asumiendo que los factores genéticos no juegan un papel fundamental. Por otro lado, es de destacar que incluso dentro de las provincias hay una importante variación de la mortalidad entre municipios e incluso distritos de los mismos, que representa una buena oportunidad de estudio y control (8).

LA DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ESPAÑA, ¿ES REAL O SE DEBE A "ARTEFACTOS" EN LA RECOGIDA Y ELABORACIÓN DE LOS DATOS?

España tiene unas estadísticas de mortalidad de buena calidad para grandes rubricas de mortalidad, como la cardiopatía isquémica o la enfermedad cerebrovascular (9,10). Esta calidad ha mejorado algo en las últimas décadas y es similar a las de otros países occidentales. Es posible que con la trasferencia de parte del sistema de información sobre mortalidad a las comunidades autónomas desde la década de los ochenta hayan aparecido algunas diferencias geográficas de mortalidad atribuibles a dicho sistema. Sin embargo, el patrón norte-sur de mortalidad estaba presente en España antes de la década de los ochenta, y además no parece probable que las diferencias regionales en la certificación

y codificación de causa de muerte puedan explicar diferencias tan grandes en la mortalidad cardiovascular entre provincias españolas, que alcanzan el 50% entre las provincias de mayor y menor mortalidad.

Por otro lado, el estudio MONICA ha mostrado que, a través de sus numerosos centros en distintos países del mundo, los datos de mortalidad por cardiopatía isquémica procedentes de las estadísticas vitales nacionales se correlacionan bien con los datos de mortalidad recogidos por procedimientos más rigurosos, como los de dicho estudio (11).

Por último, la persistencia del patrón geográfico de mortalidad cardiovascular en España por sexo y edad, en el tiempo y para las distintas formas clínicas de la enfermedad sugiere que es poco probable que todo él se deba a factores metodológicos.

¿QUÉ FACTORES CONCRETOS SON RESPONSABLES DE LA DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ESPAÑA?

Las variaciones geográficas en la mortalidad cardiovascular pueden obedecer tanto a diferencias en la incidencia como en la letalidad de la enfermedad. En el estudio MONICA las variaciones en la mortalidad cardiovascular entre centros se correlacionan bien con las variaciones en la incidencia de la enfermedad (11). También en el MONICA, las tendencias temporales en la mortalidad cardiovascular reflejan principalmente cambios en la incidencia (12). En España, el estudio Ibérica muestra, a partir de registros poblacionales en algunas provincias españolas, que también hay cierto gradiente norte-sur en la incidencia de cardiopatía isquémica (J. Marrugat, comunicación personal).

En un estudio reciente se ha observado que en España el patrón norte-sur de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cardiovascular es similar al de otras enfermedades crónicas con las que comparten factores de riesgo (13). Así las enfermedades cardiovasculares tienen un patrón geográfico similar al de los tumores malignos, en particular el de pulmón, las enfermedades respiratorias, en especial la obstructiva crónica, y las enfermedades digestivas como la cirrosis. Ello sugiere que la variación geográfica de las principales

enfermedades crónicas puede deberse a factores comunes potencialmente susceptibles a las mismas intervenciones preventivas. Estos resultados son además consistentes con los obtenidos en estudios longitudinales en numerosos países, en los que la mortalidad por las principales enfermedades crónicas suele presentar una tendencia temporal similar o convergente dentro de cada país (14).

Ya que los factores clásicos de riesgo cardiovascular no son capaces de explicar más del 50-60% de los casos de enfermedad cardiovascular en los individuos, es esperable que tampoco se conozcan los determinantes concretos de una parte sustancial de la variación geográfica de dichas enfermedades. Además, al ser enfermedades de origen multifactorial, es probable que las causas de su variación geográfica no sean un solo factor sino varios. Por último, para que tengan una influencia apreciable, estos factores han de estar ampliamente difundidos en la población.

En varios de los estudios de correlación poblacional como el MONICA (15), el siete países (16), o los llevados a cabo a través de los estados norteamericanos (17), los factores de riesgo cardiovascular clásicos no han podido explicar más que una pequeña parte de la variación geográfica de la mortalidad, o incluso han dado lugar a resultados contrarios a los esperados (15,16). En España, el menor nivel socioeconómico, la mayor prevalencia de sedentarismo y obesidad, y el menor consumo de frutas y vino de las provincias del sur pueden contribuir modestamente a su mayor mortalidad cardiovascular (5,18,19) (figuras 1 y 2). En conjunto estos factores no son capaces de explicar más del 30% de la variabilidad provincial de la mortalidad cardiovascular.

La ingesta de grasas saturadas, según es medida por las Encuestas de Presupuestos Familiares que son la única fuente de información alimentaria disponible a nivel provincial en el conjunto de España, no muestra una distribución geográfica consistente con la mortalidad cardiovascular (figura 2). La prevalencia de hipertensión arterial autoreferida tampoco se asocia de forma sustancial con la mortalidad provincial por enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, hay alguna evidencia de que el grado de control de la hipertensión más que la prevalencia de la misma es la variable más relevante para explicar diferencias

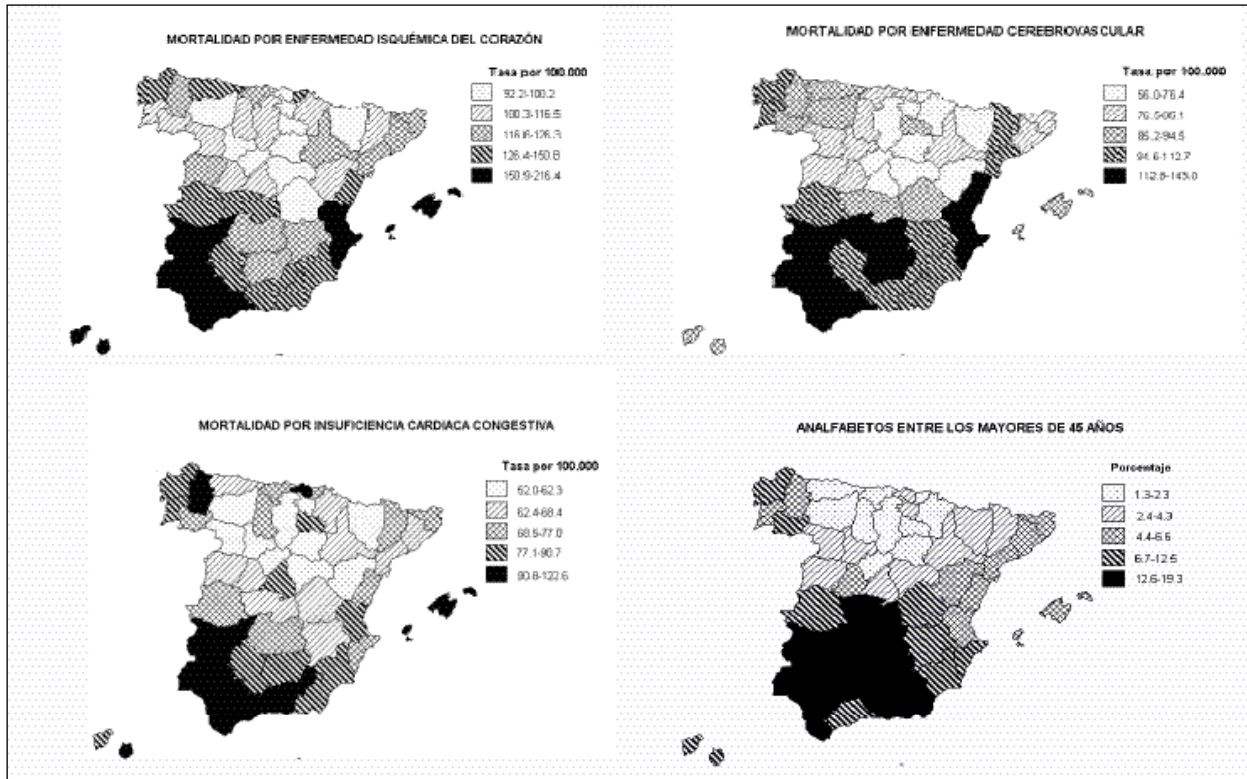


FIG. 2. Consumo de grasas saturadas y de vino, y prevalencia de hipertensión y de sedentarismo en España.

internacionales en la mortalidad cardiovascular (20). Desgraciadamente no se dispone en España de información provincial sobre el control de la presión arterial. En cuanto al tabaco, sólo el mayor consumo de cigarrillos "rubios" en el sur de España podría contribuir a explicar su mayor mortalidad cardiovascular. Sin embargo, la asociación del consumo de tabaco "rubio" con la mortalidad cardiovascular a nivel provincial pierde la significación estadística al ajustar por otros posibles determinantes del riesgo cardiovascular (18). Por último, la colesterolemia autoreferida, tal como es reportada por la Encuesta Nacional de Salud, tampoco se asocia con la mortalidad cardiovascular provincial. El estudio DRECE, que proporciona información sobre colesterolemia medida en las diferentes regiones españolas, parece sugerir valores más bajos de colesterol-HDL en las regiones del sur, que son consistentes con su mayor mortalidad cardiovascular.

La mayor mortalidad cardiovascular en las regiones del sur de España ha sido denominada "paradoja española" de la mortalidad cardiovascular, por su aparente similitud con la paradoja francesa a nivel

internacional. La paradoja francesa consiste en la baja mortalidad cardiovascular de este país a pesar de su alto consumo de grasas saturadas (22). En principio, también resulta sorprendente que las regiones del sur y levante español sean las de mayor mortalidad cardiovascular, porque son las que presentan formas de vida, y no sólo de dieta, más cercanas o propias del modelo mediterráneo, tradicionalmente asociado a menor riesgo de enfermedades crónicas, incluidas las cardiovasculares. Es curioso, además, que en Europa la mortalidad cardiovascular desciende progresivamente desde las regiones situadas más al norte hasta Francia y la parte septentrional de España, encontrando una especie de "barrera" en la meseta central, a partir de la que la mortalidad vuelve a elevarse algo hasta llegar al sur y levante español (figura 3) (23). De forma similar a lo que ocurre con la paradoja francesa, las causas de la llamada paradoja española no están claras. Sin embargo, el fenómeno puede que no resulte tan paradójico como lo es a primera vista. Es posible que la verdadera dieta de las regiones del sur español no sea tan mediterránea como pensábamos. Estudios recientes sugieren una mayor ingesta calórica, de grasas saturadas, y de sal, y un

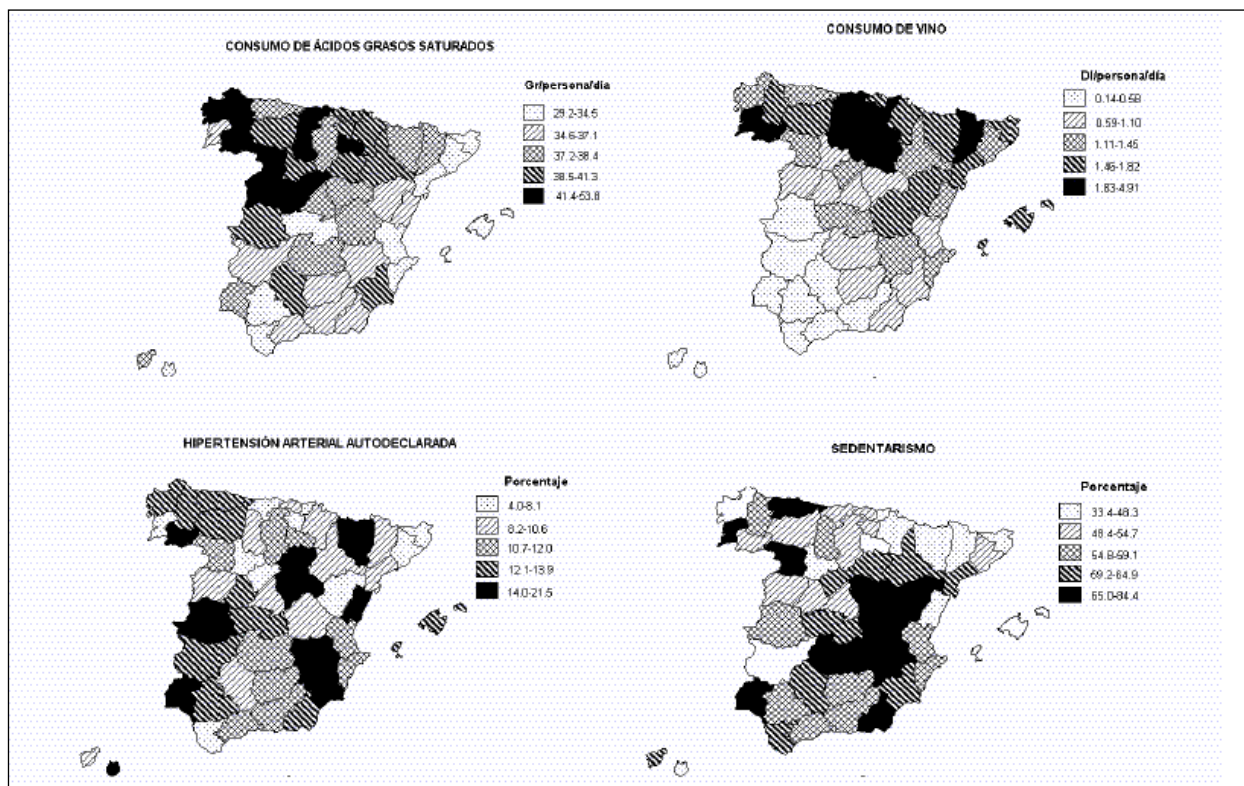


FIG. 3. Mortalidad por cardiopatía isquémica en los varones en Europa. Tomada de la referencia 23.

menor consumo de frutas y verduras en los niños del sur español que en los que viven en la meseta central y en Galicia [datos no publicados del estudio 4P (24)]. Además, los datos del panel de consumo alimentario del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación muestran que el consumo conjunto de frutas y verduras es también menor en las regiones del sur y en las islas Canarias (25). La prevalencia de obesidad, vinculada a menor actividad física en tiempo libre, es también mayor en las regiones del sur de España (26). Desgraciadamente no tenemos información regional de otras variables potencialmente relevantes, como la ingesta de antioxidantes, aunque ya que una parte importante de los mismos proceden de las frutas y las verduras no es esperable que sea superior en las regiones del sur.

¿CÓMO REDUCIR LA VARIACIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ESPAÑA?

En nuestros análisis, el nivel socioeconómico bajo es la variable que más fuertemente se ha asociado a la

mortalidad cardiovascular en las provincias españolas (5,18,19). Hay evidencias de que la clase social es un factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (27,28). Además, en España hay un gradiente socioeconómico en la mortalidad cardiovascular de los individuos (29), y las desigualdades sociales en dicha mortalidad están aumentando (30). Por último, tenemos datos recientes, procedentes de la Encuesta de Salud de la Comunidad Autónoma Vasca de 1997, de que también hay una relación inversa entre el nivel socioeconómico y el acceso a servicios clínicos preventivos, en particular la toma tensión arterial y la determinación de la colesterolemia, después de ajustar por su necesidad sanitaria (datos no publicados). Por ello, probablemente una de las medidas más eficaces para reducir la variación geográfica de la mortalidad es disminuir las desigualdades socioeconómicas en la exposición a los factores de riesgo cardiovascular entre poblaciones e individuos. Para conseguirlo, son necesarias medidas de salud pública, fundamentalmente legislativas, de educación sanitaria y de reasignación de recursos materiales y humanos, y de medicina preventiva. En este área, puede ser precisa una

medicina más "compasiva", en la que el médico se compadece (padece con) más de los pacientes que más lo necesitan, que suelen ser los de menor nivel socioeconómico.

En cuanto a los factores concretos de riesgo cardiovascular sobre los que intervenir, probablemente el orden adecuado de prioridades es el siguiente: tabaquismo, hipertensión arterial, y el complejo formado por la diabetes, dieta inadecuada, dislipemia, obesidad y sedentarismo. Como se ha descrito en el epígrafe anterior, se desconocen la mayoría de los factores responsables de la variación geográfica cardiovascular. Sin embargo, al ser una enfermedad multifactorial su frecuencia puede reducirse interviniendo sobre varios de sus factores de riesgo. Priorizar significa situar delante, pero las prioridades no son ni exclusivas ni excluyentes, especialmente porque los factores de riesgo tienden a asociarse o presentarse juntos. Todos los factores de la lista son factores de riesgo mayores, es decir, tienen una fuerte asociación estadística con la enfermedad cardiovascular y una alta prevalencia. Por ello, dan cuenta de una proporción sustancial de los casos de enfermedad cardiovascular en España (31).

Situamos primero al tabaquismo, porque probablemente se está dedicando menos recursos a su control que a otros factores; además es epidémico en las mujeres jóvenes, aumenta el riesgo de enfermar por muchas enfermedades crónicas además de las cardiovasculares, y existen tratamientos eficaces para la cesación tabáquica, aunque sus efectos sean sólo modestos. La segunda posición corresponde a la hipertensión, porque es el principal factor de riesgo cerebrovascular, y esta enfermedad sigue siendo la primera responsable de defunciones cardiovasculares en nuestro país (32). La enfermedad cerebrovascular es además la primera causa de discapacidad en las personas mayores. En cuanto a la tercera prioridad, la diabetes aumenta el riesgo de un nuevo episodio cardiovascular de forma similar a un infarto de miocardio previo. Su frecuencia está aumentando, y hay evidencias de que el control estricto de la dislipemia, la hipertensión y el tabaquismo se asocian a menor riesgo macrovascular en los diabéticos. Además el sedentarismo y la obesidad son factores de riesgo de la diabetes. El sedentarismo es hoy día el factor de riesgo

cardiovascular más prevalente, y se está experimentando una epidemia de sobrepeso y obesidad en muchos países desarrollados, incluida España (33). Por otro lado, la dieta condiciona la aparición de obesidad, y ésta se asocia a un perfil lipídico adverso, a diabetes y a otros factores de riesgo cardiovascular. Si bien se dispone de instrumentos eficaces para el control de la dislipemia, la capacidad de intervenir sobre el sedentarismo, la dieta y la obesidad es mucho más limitada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology. *Annu Rev Public Health* 1995; 16: 61-81.
2. Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A, Vartiainen E, eds. The North Karelia Project. 20 years results and experiences. Helsinki: National Public Health Institute, 1995.
3. Barrado Lanzarote MJ, Medrano Albero MJ, Almazán Isla J. Mortalidad por cardiopatía isquémica en España: tendencia y distribución geográfica. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 106-14.
4. Barrado-Lanzarote MJ, Almazán-Isla J, Medrano-Albero MJ, de Pedro-Cuesta J. Spatial distribution of stroke mortality in Spain, 1975-1986. *Neuroepidemiology* 1995; 14: 165-73.
5. Rodríguez Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas JR, De Andrés Manzano B, Rey Calero J. Consumption of fruit and wine, and the decline in cerebrovascular disease mortality in Spain (1975-1993). *Stroke* 1998; 29: 1556-61.
6. Rodríguez Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas JR, Rey Calero J. Variación geográfica en las hospitalizaciones y la mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva en España, 1980-1993. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 776-82.
7. López-Bescós L, Cosin J, Elosua R, Cabades A, de los Reyes M, Arós F, et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol* 1999; 12: 1045-56.
8. Navarro V, Benach J, eds. Desigualdades sociales en salud en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
9. Benavides FG, Bolumar F, Peris R. Quality of death certificates in Valencia, Spain. *Am J Public Health* 1989; 79: 1352-4.
10. Pérez G, Ribalta A, Roset P, Marrugat J, Sala J, y los investigadores del grupo REGICOR. Fiabilidad del diagnóstico de infarto agudo de miocardio inscrito como causa de muerte en los boletines estadísticos de defunción en Girona. *Gac Sanit* 1998; 12: 71-5.
11. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
12. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortman S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-events rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355: 675-687.
13. Rodríguez Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas JR, Gutiérrez-Fisac JL, Rey Calero J. The association between mortality from ischaemic heart disease and mortality

- from leading chronic diseases. *Eur Heart J* 2000; 21: 1841-52.
14. Thom TJ, Epstein FH. Heart disease, cancer, and stroke mortality trends and their interrelations. An international perspective. *Circulation* 1994; 90: 574-82.
15. World Health Organization MONICA Project. Ecological analysis of the association between mortality and major risk factors of cardiovascular disease. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 505-516.
16. Menotti A, Blackburn H, Kromhout D, Nissinen A, Karvonen M, Aravanis C, et al. The inverse relation of average population blood pressure and stroke mortality rates in the seven countries study: a paradox. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 379-86.
17. Byers T, Anda R, McQueen D, Williamson D, Mokdad A, Casper M, et al. The correspondence between coronary heart disease mortality and risk factor prevalence among States in the United States, 1991-1992. *Prev Med* 1998; 27: 311-6.
18. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, García Colmenero C, Rey Calero J. Lower consumption of wine and fish as a possible explanation for higher ischaemic heart disease mortality in Spain's Mediterranean region. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 1196-1201.
19. Rodríguez Artalejo F, Guallar Castellón P, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas Banegas JR, Rey Calero J. Socio-economic level, sedentary lifestyle and wine consumption as possible explanations for geographical distribution of cerebrovascular disease mortality in Spain. *Stroke* 1997; 28: 922-8.
20. Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Graciani Pérez-Regadera MA. Hypertension control as an indicator of the geographical variation of stroke. *Stroke* 1998; 29: 867-8.
21. Estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1994.
22. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523-6.
23. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-48.
24. Rodríguez Artalejo F, Garcés C, Gil A, Lasunción MA, Martín Moreno JM, Gorgojo L, Oya M, en representación de los investigadores del estudio Cuatro Provincias. El estudio Cuatro Provincias: principales objetivos y diseño. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 319-26.
25. La alimentación en España 1998. Madrid: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, 1999.
26. Gutiérrez-Fisac JL, Rodríguez Artalejo F, Guallar Castellón P, Banegas Banegas JR, Rey Calero J. Socio-economic status is the main determinant of geographical variations in body mass index (BMI) and obesity in Spain. *Int J Obesity* 1999; 88:1973-99.
27. Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993; 88: 1973-99.
28. Alonso González M, Rodríguez Artalejo F, Rey Calero J. Relationship between socioeconomic status and ischemic heart disease in cohort and case-control studies: 1960-1993. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 350-8.
29. Regidor E, de Mateo S, Gutiérrez-Fisac JL, Rodríguez C. Diferencias socioeconómicas de mortalidad en 8 provincias españolas. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 285-289.
30. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Rodríguez C. Increased socioeconomic differences in mortality in eight Spanish provinces. *Soc Sci Med* 1995; 41: 801-807.
31. Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Domínguez Rojas V, Rey Calero J. How much benefit could be obtained from cardiovascular disease intervention programs? *Rev Epidemiol Santé Publ* 1992; 40: 313-22.
32. Villar Alvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Rey Calero J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992): se confirma el descenso. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 321-7.
33. Gutiérrez-Fisac JL, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Regidor E. Increasing prevalence of overweight and obesity among Spanish adults, 1987-1997. *Int J Obesity* 2000. En prensa.