

TRABAJOS ORIGINALES

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana
Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana

IMPACTO DEL TABAQUISMO COMO FACTOR DE RIESGO ATEROSCLERÓTICO EN EDADES TEMPRANAS

*Dr. José E. Fernández-Britto, Dr. Roberto Wong, Dr. Daniel Contreras, Dra. Juana Delgado, Dra. Rosa Campos
y Dr. Porfirio Norder*

RESUMEN

Se estudió el impacto del tabaquismo como factor de riesgo aterogénico en pacientes fallecidos y que se les había realizado autopsia, de edades comprendidas entre 5 y 34 años. Esta investigación multinacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Sociedades de Cardiología se desarrolló durante 10 años, desde 1986 hasta 1996. Del Centro de Coordinación General de esta investigación en Malmö, se recibieron en el Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH) un total de 966 mitades izquierdas de la aorta torácica, 947 mitades izquierdas de la aorta abdominal y 959 arterias coronarias derechas. Las arterias procedieron de 11 países localizados en 5 regiones de la OMS, América, África, Europa, Sudeste Asiático y Sudoeste Asiático. Las arterias se procesaron con la utilización de la metodología propuesta por la OMS desde 1957 para la aplicación del *sistema arterométrico* (SA), conjunto de métodos y procedimientos considerados idóneos para la caracterización patomorfológica y morfométrica de la lesión aterosclerótica. La población de autopsias se dividió en 2 grupos fumadores y no fumadores. Los datos se procesaron mediante análisis estadísticos descriptivos, comparativos y multivariados. Entre las conclusiones más importantes se mencionan las siguientes: la distribución de estrías adiposas y placas fibrosas en las 3 arterias estudiadas, aorta torácica, aorta abdominal y coronaria derecha fue mayor en los fumadores que en los no fumadores. La transformación de estrías adiposas en placas fibrosas comenzó más temprano y con mucha mayor intensidad en los fumadores. El estadístico MANOVA entre fumadores y no fumadores mostró gran significación en las 3 arterias. El resultado del estadístico ANOVA mostró significación de las estrías adiposas en la aorta torácica, y de estas y las placas fibrosas en la aorta abdominal, y de las placas fibrosas en la coronaria derecha. En esta investigación quedó claramente demostrado que el tabaquismo es un fuerte factor de riesgo de aterosclerosis y por lo tanto, de sus consecuencias orgánicas, las enfermedades cardiovasculares en edades tempranas.

Descriptor DeCS: TABAQUISMO/efectos adversos; ATEROSCLEROSIS/etiología; FACTORES DE RIESGO; AORTA TORACICA/patología; AORTA ABDOMINAL/patología; VASOS CORONARIOS/patología.

La aterosclerosis es una enfermedad tan vieja como la historia conocida del hombre en la humanidad.¹ En la actualidad la aterosclerosis y sus consecuencias orgánicas constituyen la primera causa de muerte y de morbilidad hospitalaria en todos los países donde las infecciones no ocupan este lugar preponderante, incluidos los países desarrollados y gran parte de los países en vías de desarrollo.²

Determinantes patobiológicas de la aterosclerosis en la juventud (*Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*) (PBDAY), es un estudio en colaboración multinacional realizado con el propósito de explorar los cambios estructurales en las arterias, en especial en las primeras etapas de la vida, en distintas regiones y países de muy diferentes climas y costumbres. También se estudió la progresión de la aterosclerosis. En esta investigación se utilizaron numerosos métodos y técnicas, entre ellos: microscopía de luz y electrónica, morfometría, aterometría, histoquímica, inmunohistoquímica, análisis bioquímicos, métodos morfométricos automatizados y otros de análisis de imagen semiautomáticos.³

Desde la década de los años 30 de este siglo algunos investigadores comenzaron el estudio macroscópico de gradación de la gravedad de las lesiones ateroscleróticas en arterias de pacientes a los que se han realizado autopsias. Es bien conocido que el tipo y extensión de la aterosclerosis varía considerablemente de una parte del cuerpo a otra.⁴ También se conoce que la distribución de lesiones de acuerdo con la edad y el sexo^{5,6} puede diferir no sólo en las diferentes regiones arteriales, sino aun dentro de una misma arteria.

Un considerable número de diferentes métodos de estudio de las lesiones ateroscleróticas está disponible en la literatura universal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reunió un grupo de estudio para la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica desde 1955 hasta 1957,⁷ los que concluyeron en la impor-

tancia de estandarizar los criterios y la terminología clínica y patológica. Durante 1957 y 1958⁸ la OMS reunió otro grupo de expertos para la clasificación de las lesiones ateroscleróticas y la obtención de un método regular para la gradación de estas lesiones. En 1976 un grupo de expertos de la OMS⁹ publica que "solamente el material de autopsia puede proporcionar un cuadro completo de la historia natural de la aterosclerosis e indicar la influencia de numerosos factores exógenos y endógenos, como son la localización geográfica, el clima, el tabaquismo, el alcoholismo, la obesidad y la realización de actividades físicas, entre otras. La autopsia también puede utilizarse para tener una idea de la prevalencia y la extensión de la aterosclerosis en habitantes de una comunidad en particular".

Para obtener estos objetivos algunos factores deben tenerse en consideración, como son la metodología para el examen de las arterias e identificar adecuadamente cada tipo de lesión aterosclerótica de manera uniforme.

El objetivo del presente trabajo es investigar el impacto que el tabaquismo, considerado como un importante e independiente factor de riesgo aterogénico, ejerce en el desarrollo de la lesión aterosclerótica en la arteria coronaria derecha y en la aorta, en un grupo de autopsias de niños y adultos jóvenes cuyas edades estaban comprendidas entre los 5 y los 34 años.

MÉTODOS

LA POBLACIÓN DE AUTOPSIAS

En el Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH) se recibieron del centro de control de los datos de la OMS un total de 1 278 modelos No. 1 y No. 2, con los datos primarios de cada una de las autopsias.

sias para su procesamiento estadístico. También se recibieron en el CIRAH del Centro Coordinador de Malmö las arterias, mitad izquierda de la aorta torácica (AT), mitad izquierda de la aorta abdominal (AA) y la coronaria derecha (CD), para la aplicación del *sistema aterométrico* (SA), metodología considerada idónea para la caracterización de la lesión aterosclerótica (tablas 1 y 2).¹⁰⁻¹³

TABLA 1. Distribución de las necropsias según grupos de edades y sexo y de las arterias

Grupos de edades/sexo	5-14	15-24	25-34	Masculino	Femenino
Número de autopsias	108	377	462	715	251

TABLA 2. Distribución del número de arterias investigadas

Arterias	AT	AA	CD
Número de autopsias	966	947	959

AT: aorta torácica, AA: aorta abdominal, CD: coronaria derecha.

PAÍSES Y REGIONES DE LA OMS PARTICIPANTES

Desde 1985, al comienzo del proyecto PBDAY de la OMS se incorporaron 18 países, los que participaron en el estudio piloto. Desde 1987, 11 países continuaron trabajando en la recolección de autopsias hasta el final de esta investigación (tabla 3).

PREPARACIÓN DE LAS ARTERIAS¹⁴

La aorta

La grasa periadventicial y la vaina de tejido conectivo fibroso que recubre la arteria se disecciona y se separa. Se corta la aorta

torácica en el nivel del orificio de las arterias bronquiales y se desecha el cayado que no se estudia. La aorta se abre longitudinalmente por su parte posterior entre los orificios de las arterias intercostales y lumbares, desde el orificio de las arterias bronquiales hasta la bifurcación de las iliacas. En el nivel del orificio del tronco celiaco se secciona la aorta en 2 porciones, la torácica y la abdominal. La mitad derecha de la aorta se utilizó para estudios histológicos y bioquímicos en otros centros de referencia de esta investigación. La mitad izquierda de la aorta se adhiere por su adventicia a un pedazo de cartón humedecido con antelación. Cada arteria se identifica con el número que le corresponda de acuerdo con su registro central en la investigación, después se cubre con un pedazo de algodón, nunca gasa para que no le introduzcan deformidades en la superficie intimal. A continuación se introduce en un recipiente con formalina neutra 10 %. Se deja fijar durante 48 h, se le quita el cartón y se almacena la arteria ya fijada en el recipiente destinado para ello. Por último la arteria se coloca en una bolsa plástica con alrededor de 30 mL de formol y se sella. Las arterias así preparadas pueden conservarse por mucho tiempo sin que se alteren sus condiciones anatómicas. De esta manera la aorta ha quedado lista para su transportación al Centro Coordinador de la investigación.

Arteria coronaria derecha (CD)

Antes de abrir el corazón, la CD se abre a partir del *ostium* lo más longitudinal y recto posible y se recomienda una fina tijera de iris de punta roma para esta operación. Con discreta tracción desde su terminación la arteria se disecciona y se separa del corazón con un mínimo de grasa epicárdica incluida. Después de remo-

TABLA 3. Centros colaboradores y su participación en el estudio piloto (P) y en el estudio final (F) y la cantidad de autopsias y de arterias útiles para la investigación

Centros colaboradores	Estudio piloto	Estudio principal	Autopsias	
			Datos clínicos	Arterias
Beijin, China	P			
Berlín, Alemania	P			
Budapest, Hungría	P	F	90	87
Calabar, Nigeria	P			
Chandigarh, India	P	F	104	33
Havana, Cuba	P	F	55	54
Heidelberg, Alemania	P	F	211	199
Hong Kong	P	F	32	30
Hong Kong, Shatin	P			
Ibadan, Nigeria	P			
Kaunas, Lituania	P	F	66	65
México City, México	P	F	155	59
Peradeniya, Sri Lanka	P	F	424	320
Riga, Latvia	P	F	48	44
Siena, Italia	P	F	19	13
Tashkent, Uzbekistan	P			
Tokyo, Japón	P			
Yaounde, Camerún	P	F	73	62
Total de países	18	11	1 277	966

vida a la CD se le realiza el mismo procedimiento que se describió en la aorta para su fijación y almacenamiento.

Coloración de las arterias

Para el estudio de las lesiones ateroscleróticas se utilizó la técnica de Holman (Sudán IV).¹⁴

ANÁLISIS CUALITATIVO Y CUANTITATIVO

Análisis cualitativo

Este procedimiento se estableció en 1958 por el Comité de Expertos de la OMS¹⁵ para el estudio de la aterosclerosis con el objetivo de lograr uniformidad en los datos obtenidos en diferentes laboratorios en diversos países.

El análisis macroscópico se realizó por observación y palpación y cuando se consideró necesario se utilizó el microscopio estereoscópico. Este análisis representa el primer paso para la aplicación posterior del sistema aterométrico. Las lesiones se clasificaron de la forma siguiente:

- La estría adiposa y la placa adiposa se consideraron como la lesión aterosclerótica tipo I con la denominación de *estria adiposa*.
- La lesión aterosclerótica tipo II, se denominó *placa fibrosa*.
- Las placas complicadas y calcificadas se consideraron juntas como la lesión grado III, denominada como *placa grave*.

Análisis cuantitativo

Para el análisis cuantitativo se utilizó un plástico transparente colocado sobre la superficie intimal de cada preparación

arterial. Sobre este plástico se calcaron los contornos de la arteria (toda la superficie intimal) y en 4 diferentes colores los contornos de cada uno de los 4 tipos de lesiones ateroscleróticas. Para la utilización del SA las lesiones identificadas como placas complicadas y las calcificadas se consideraron como un solo tipo de lesión e identificadas como placas graves. Para la cuantificación de cada una de las medidas mencionadas (estría adiposa, placa fibrosa y placa grave) se utilizó un digitalizador acoplado a una PC-Pentium-133MHz. Cada arteria fue medida en 3 ocasiones por 3 diferentes investigadores con gran experiencia en esta actividad y el promedio obtenido se introdujo en la PC como dato primario. Los errores interobservador e intraobservador fueron analizados para prevenir datos falsos.

SISTEMA ATEROMÉTRICO

El *sistema aterométrico*¹⁰⁻¹³ es un conjunto de métodos y procedimientos derivados de un grupo de variables interdependientes y fuertemente relacionadas, las que resultan de ciertos razonamientos biofísicos (reológicos, geométricos y hemodinámicos) y matemáticos. Este método se basa en los análisis cualitativos y cuantitativos de las lesiones ateroscleróticas en cualquier arteria (variables arteriales) y en cualquier órgano afectado por los resultados de la aterosclerosis, variables órgano-dependiente. En la tabla 4 se relacionan las fórmulas usadas en este trabajo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se utilizó el paquete estadístico comercial, *Number Cruncher Statistical System*

TABLA 4. *Variables arteriales*

S= Área total de superficie intimal (mm²): l=longitud de la arteria (mm)

Lesión aterosclerótica	Variables primarias Área de superficie intimal ocupada por:	Variables relativas
Estría adiposa	x	X = x/S.
Placa fibrosa	y	Y = y/S
Placa grave	z	Z = z/S
Aterosclerosis total	s	Σ = X + Y + Z
Libre aterosclerosis	s'	σ = s' / S

Índices ponderativos o de estimación de gravedad

Índices Ponderativos	Obstrucción	Estenosis S = 2πrl	Benignidad
Fórmulas	Ω = 2Y + 3Z	P = 4 Ω/r	B = σ + X

Para utilizar el sistema aterométrico se ha creado el *software* Atherosoft.

(NCSS): a) para análisis descriptivos: media aritmética y desviación estándar; b) para análisis comparativo: prueba t de Student; c) para análisis de correlación: Pearson, parcial, y de correlación canónica; d) para análisis multivariado: ANOVA y MANOVA.

RESULTADOS

En la tabla 5 se puede observar que para ambas aortas, 99 % de todos los pacientes presentaban estrías adiposas y el total de superficie intimal afectada fue siempre mayor en los fumadores (37,2 %) que en los no fumadores (27,8 %), en la AT. En la AA de los fumadores, 44 % de la superficie intimal estaba ocupado por las estrías adiposas, mientras que los no fumadores tenían ocupado 32,4 %. En las CD los valores fueron muy similares en

ambos grupos con discreta mayoría en los no fumadores (13,4 vs. 12,1 %). Esto último se interpretó porque una mayor cantidad de estrías adiposas se han transformado ya en placas fibrosas en los fumadores, como se puede apreciar en esta tabla 5, donde las placas fibrosas son más abundantes en los fumadores, en la AA y en las CD, con valores mayores notables. Las consideradas como lesiones elevadas, placas fibrosas y graves exhibieron valores muy similares a los ya descritos, porque en estas edades las placas graves son muy escasas y los valores de las lesiones elevadas están prácticamente representados por los de las placas fibrosas.

En la AA se observaron muchas más placas fibrosas que en la AT. Los índices ponderativos del SA exhibieron sus mayores valores de obstrucción y estenosis en los fumadores en la AA y en la CD. En completo acuerdo con estos resultados los menores valores del índice de benignidad se observaron en estas 2 arterias en los fumadores.

En la tabla 6 en el segundo grupo de edades se observó que los valores de superficie intimal ocupados por estrías adiposas en los fumadores fueron siempre mayor que en los no fumadores en ambas aortas, pero no así en las CD; esto se interpretó de igual manera al razonamiento

TABLA 5. Valores de las lesiones ateroscleróticas e índices ateroscleróticos. Frecuencia de autopsias y valores medios de superficie intimal afectada en las 3 arterias en fumadores y no fumadore

Lesiones ateroscleróticas	Fumador	Aorta torácica Afectados		Aorta abdominal Afectados		Coronaria derecha Afectados	
		Autopsias n/ %	Área %	Autopsias n/ %	Área %	Autopsias n/ %	Área %
Estrías adiposas	Sí	303/99,6	37,2	298/99,0	44,0	229/75,8	12,1
	No	362/96,2	27,8	347/95,0	34,2	222/59,5	13,4
Placas fibrosas	Sí	39/12,7	0,8	71/23,6	3,6	82/27,1	3,7
	No	42/11,1	0,9	36/9,8	1,8	56/15,0	1,8
Placas graves	Sí	1/0,3	0,02	2/0,7	0,02	2/0,7	0,08
	No	1/0,2	0,01	1/0,3	0,02	0/	0
Placas elevadas	Sí	37/12,1	0,86	66/21,9	3,84	77/25,5	3,91
	No	42/11,2	0,97	36/9,86	1,81	56/15,0	1,82
Total aterosclerosis	Sí		38,1		47,8		15,9
	No		28,7		36,1		15,3
n =		Sí	n = 306	n = 301		n = 302	
n =		No	n = 376	n = 365		n = 373	
Índices ateroscleróticos							
Obstrucción	Sí		1		7		7
	No		1		3		3
Estenosis	Sí		1		10		26
	No		2		5		12
Benignidad	Sí		99		96		96
	No		99		98		98

realizado en el párrafo anterior. En relación con la distribución de las placas fibrosas en las CD los fumadores presentaron valores 2 veces mayores que los no fumadores. Esto se debió a la rápida transformación de las EA en placas fibrosas en los fumadores. Idénticos resultados se observaron en la tabla 6 para el tercer grupo de edades.

En la tabla 7 el resultado del análisis estadístico de comparación de la t de Student entre los 2 grupos se observó de la forma siguiente: en la AT las estrías adiposas y el total de aterosclerosis fueron significativas. En la AA sólo las placas graves no fueron significativas; este hecho en realidad no tiene importancia para su interpretación, pues se observaron muy pocas placas graves en esta investigación

por la corta edad de los pacientes. En la CD las placas fibrosas mostraron fuerte significación y los 3 índices ponderativos del SA también fueron muy significativos

Los análisis multivariados de ANOVA y MANOVA entre los 2 grupos de fumadores y no fumadores en la AT se observó que las estrías adiposas manifestaron muy fuerte significación como variables individuales (ANOVA) y como variables en su conjunto (MANOVA) las 3 variables exhibieron fuerte significación. En la AA las estrías adiposas y las placas fibrosas fueron significativas como variables individuales cada una de ellas y cuando se reunieron las 3 también se observó significación. En la CD las placas fibrosas mostraron significación en ANOVA y las 3 variables en MANOVA.

TABLA 6. Valores de las lesiones ateroscleróticas e índices aterométricos. Frecuencia de autopsias y valores medios de superficie intimal afectada en las 3 arterias en fumadores y no fumadores en los grupos de edad

Variables	Grupo de edades = 2(15-24)						Grupo de edades = 3(25-34)					
	Fumadores			No-fumadores			Fumadores			No-Fumadores		
	TA	AA	RC	T	A	AA	RC	TA	AA	RC	TA	AA
Estrías adiposas	37,7	40,1	8,5	31	33,6	11,8	38,1	47,2	12,9	34,0	45,0	19,6
Placas fibrosas	0,4	1,4	2,5	,08	1,3	1,7	1,0	4,9	4,4	1,6	3,7	3,0
Placas graves	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,01	,03	,12	,03	,08	,0
Lesiones Elevadas	,4	1,4	2,4	,8	1,2	1,7	1,7	4,8	4,57	1,7	3,7	3,0
Total Aterosclerosis	38,1	41,6	11,1	31,9	37,9	13,7	39,2	52,2	17,5	35,7	49,3	22,6
Índices aterométricos												
Obstrucción	,8	2,9	5	,017	2,6	3,4	2,1	9,9	9,3	7,8	7,8	6,1
Estenosis	,9	4,8	7,3	,021	4,3	12,8	2,3	14,1	32,2	12	12	17,9
Benignidad	99,5	98,5	97,4	99,1	98,6	98,2	98,9	95	95,3	96,1	96,1	96,9
Fumadores n =	Sí			n = 84			n = 194					
No fumadores n =	No			n = 167			n = 120					

TABLA 7. Resultados de la prueba t de Student entre fumadores y no fumadores

	Fudores n = 306		No Fumadores n = 376		t	p
	media	DE	Media	DE		
X-AT	0,3798	0,209	0,278	0,2217	6,0168	0,001
Y-AT	0,0084	0,036	0,01	0,0524	-0,3408	0,733
Z-AT	0,0001	0,002	1E-04	0,0024	0,0045	0,996
Σ-AT	0,3885	0,211	0,288	0,226	5,8661	0,001
Ω-AT	0,0173	0,072	0,02	0,1067	0,3365	0,736
P-AT	0,0191	0,078	0,024	0,1249	-,5771	0,564
B-AT	0,9913	0,036	0,99	0,053	0,3382	0,735
X-AA	0,4493	0,25	0,343	0,2683	5,1838	0,001
Y-AA	0,0387	0,093	0,018	0,0795	2,8963	0,004
Z-AA	0,0002	0,003	2E-04	0,0051	-0,048	0,962
Σ-AA	0,4883	0,263	0,362	0,2775	5,8981	0,001
Ω-AA	0,0781	0,187	0,038	0,1628	2,8608	0,004
P-AA	0,1117	0,266	0,059	0,2546	2,515	0,012
B-AA	0,961	0,093	0,981	0,0807	-2,874	0,004
X-CD	0,1162	0,16	0,135	0,2322	-1,197	0,231
Y-CD	0,0387	0,099	0,019	0,0687	2,9231	0,004
Z-CD	0,1559	0,192	0	0	-	-
Σ-CD	0,1559	0,192	0,153	0,2441	0,156	0,876
Ω-CD	0,0802	0,204	0,037	0,1375	3,0344	0,002
P-CD	0,275	0,674	0,121	0,3982	3,3799	0,004
B-D	0,9603	0,101	0,981	0,0687	-3,004	0,003

TABLA 8. ANOVA y MANOVA. Resultados del análisis entre los grupos de autopsias de afectados y no afectados por el tabaquismo en las 3 arterias (AT, AA, CD), con el uso de las variables del sistema aterométrico que representan los 3 tipos de lesiones ateroscleróticas

		a) Aorta torácica (AT)			
	Entre cuadrado media	Dentro cuadrado media	F	P-ANOVA	P-MANOVA
X-AT	0,595805	0,047445	12,56	0,0001	
Y-AT	0,000114	0,002317	0,05	0,9854	0,0001
Z-AT	0,0000265	0,000023	1,14	0,3355	
		b) Aorta abdominal (AA)			
Variable	Entre cuadrado media	Dentro cuadrado media	F	P-ANOVA	P-MANOVA
X-AA	0,61223	0,067733	9,04	0,0001	
Y-AA	0,04404	0,011062	3,98	0,0092	0,00001
Z-AA	0,00044	0,0004138	1,06	0,3664	
		c) Coronaria derecha (CD)			
Variable	Entre cuadrado media	Dentro cuadrado media	F	P-ANOVA	P-MANOVA
X-CD	0,08072	0,040262	2,01	0,1157	
Y-CD	0,02257	0,006286	3,59	0,0152	0,03
Z-CD	0,00051	0,000686	0,75	0,5218	

DISCUSIÓN

Desde 1944 *Bowler*¹⁶ describió un método para identificar tiocianato en suero como indicador del tabaquismo en la persona. En los resultados de PDAY¹⁷ se definió que un fumador tiene niveles de tiocianato en el suero igual o mayor que 90 $\mu\text{mol/L}$. Estos valores fueron determinados por el laboratorio central de PDAY en un estudio de personas vivas fumadores y no fumadores. De acuerdo con *Vogt*¹⁸ y *Haley*¹⁹ los niveles de tiocianato en suero constituyen un indicador más confiable de que la persona es un fumador que el interrogatorio. En los resultados de PDAY¹⁷ se encontró que la prevalencia de fumar, indicada por los niveles de tiocianato en suero, aumenta con la edad en ambos grupos raciales, blancos y negros. En esta investigación cuando se realizaron estadísticas de regresión múltiple con 4 variables como predictores de las extensiones de las lesiones, y una de éstas era precisamente el fumar, los resultados fueron estadísticamente significativos. De acuerdo con la distribución racial y el fumar en PDAY¹⁷ el coeficiente de regresión en general fue positivo e indicó que los negros tienen mayor extensión de lesiones que los blancos. La única excepción encontrada fueron las lesiones elevadas de los blancos en la coronaria derecha cuando los coeficientes de regresión fueron de signo negativo.

También en esta investigación se observó que todos los coeficientes de regresión de los fumadores fueron positivos y demostraron que éstos tienen más lesiones que los no fumadores. El fumar estaba positivamente asociado con la prevalencia de las lesiones elevadas en ambas aortas y la coronaria derecha. En estos resultados el fumar fue un fuerte predictor con significación estadística de la prevalencia de las lesiones elevadas en la coronaria derecha.

Una de sus conclusiones más importantes, de acuerdo con los efectos de fumar como factor de riesgo aterogénico, fue su dramático impacto en la prevalencia de las lesiones elevadas en la aorta abdominal y la arteria coronaria derecha.

También otros investigadores^{20,21} han publicado las ventajas de usar tiocianato del suero como indicador del nivel de fumador de una persona.

En la investigación de la OMS de 5 ciudades,⁹ *Lifsic*²² observó una asociación positiva del hábito de fumar y las lesiones ateroscleróticas de la aorta, con la única excepción de las estrías adiposas. Pero ellos encontraron fuerte significación estadística con lesiones elevadas y lesiones calcificadas. *Lifsic*²² mencionó que con el estímulo de la nicotina el sistema nervioso simpático contribuye a la movilización de los ácidos grasos, del colesterol y otros lípidos procedentes de los depósitos de grasa, con la elevación de sus niveles en sangre. En la coronaria derecha también encontraron significación estadística entre la prevalencia de las lesiones elevadas de fumadores y no fumadores. Este mismo autor reportó que la influencia de fumar en el desarrollo de la aterosclerosis fue similar a la del consumo de alcohol. Ambos factores fueron encontrados positivamente correlacionados con lesiones elevadas de la aorta y la arteria coronaria derecha. Se realizó un análisis con la intención de demostrar cuál de los 2 factores era el responsable de la intensificación de la aterosclerosis de la aorta. La conclusión de este análisis señaló a fumar como el peor factor.

Strong y otros²³ en 1969 y después en 1976²⁴ publicaron resultados del Proyecto Internacional de Aterosclerosis y en sus conclusiones quedó claramente demostrado la influencia de fumar en el desarrollo y progreso de esta enfermedad y sus consecuencias orgánicas.

Strong y otros en los resultados de PDAY²⁵ mencionan que la concentración de tiocianato del suero como marcador de fumar estaba muy asociada con la prevalencia de lesiones elevadas particularmente de la aorta abdominal, pero el efecto de fumar no se podía explicar por los niveles sanguíneos de lipoproteínas. Ellos observaron que los negros tienen mayor extensión de lesiones de la aorta abdominal y mayores valores del colesterol total. Se sugiere que esta asociación indica que la concentración de las lipoproteínas del colesterol en el suero de los fumadores son un importante indicador de la aterosclerosis en edades tempranas en adolescentes y hombres adultos jóvenes.

Berenson y otros²⁶ en el estudio de corazón de Bogalusa observaron que en personas mayores de 20 años con placas fibrosas en la arterias coronarias los valores más altos correspondieron a hombres blancos fumadores. La relación de fumar con el desarrollo de la enfermedad en las arterias coronarias debe ser enfatizada. Aunque en este estudio de Bogalusa la cantidad de pacientes no permite una evaluación definitiva de su significación, fumar impresiona como desempeño de un papel muy importante en el desarrollo de estas lesiones en los niños.

En el estudio de PBDAY se encontraron 782 protocolos y sus respectivas arterias, aortas torácicas y abdominales y coronarias derechas, que reunían las condiciones suficientes para estudiar con rigor el impacto que fumar produce en la aterosclerosis.²⁷

Los resultados de la investigación de PBDAY aquí reportados en relación con el eventual impacto que fumar tiene sobre la aterosclerosis desde las más tempranas edades, queda bien demostrado por los mayores valores en los fumadores, de todo los tipos de lesiones ateroscleróticas en las 3 arterias estudiadas.

Resulta aun más importante señalar que en la aorta abdominal y en la coronaria derecha, arterias bien conocidas como las más afectadas por la aterosclerosis en los adultos y adultos mayores, es precisamente donde se presentan con mayor intensidad en el grupo de los fumadores las lesiones más avanzadas, como son las placas fibrosas. Estas placas resultan muy importantes para el desarrollo futuro de la enfermedad aterosclerótica y sus consecuencias orgánicas, por su doble condición de hacer protrusión o saliencia hacia la luz arterial al reducir el volumen por donde tiene que pasar la sangre que nutre al órgano, y por la posibilidad de su transporación en un plazo más o menos breve en placa grave causante directa de las grandes crisis ateroscleróticas. El valor de ambas investigaciones PDAY y PBDAY se demuestra con los resultados muy similares encontrados en poblaciones con múltiples condiciones muy diferentes donde se exceptúan la edad y las causas de muerte.

Se concluye que la prevalencia de las estrías adiposas y de la superficie intimal cubierta por este tipo de lesión aterosclerótica fue siempre mayor en los fumadores, la principal diferencia se observó en ambos segmentos de la aorta.

El estudio comparativo con la utilización de la *t* de Student entre fumadores y no fumadores mostró en la AT significación estadística solamente en las estrías adiposas, pero en la AA todas las arterias y todas las variables ponderativas del SA exhibieron significación estadística con la única excepción de las placas graves. En la coronaria derecha las placas fibrosas, el total de aterosclerosis y los 3 índices mostraron significación. En las placas fibrosas y lesiones elevadas la prevalencia de la superficie intimal ocupada por los 3 tipos de lesiones ateroscleróticas se mostraron en la AA y la CD más de 2 veces en cada una de ellas.

Resultados interesantes se observaron en la CD. En esta arteria la superficie intimal ocupada por los 3 tipos de lesiones ateroscleróticas (total de ATS) fue casi exacto y en las estrías adiposas presentaron un poco más de superficie intimal ocupada en los no fumadores, esto se puede interpretar como que el impacto principal

de fumar está desarrollando las placas fibrosas y en general hacia las lesiones elevadas.

Los índices ponderativos del SA ayudan considerablemente para la interpretación de estos interesantes resultados cuando los valores de estenosis y obstrucción en los fumadores son 2 y 3 veces mayores que en los no fumadores.

ANEXO

(WHO/ISFC-PBDAY, 1986-96)

World Health Organization/International Society of Federation Cardiology Project: Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PBDAY)

STEERING COMMITTEE: MEMBERS

M. Anker-Geneva, Switzerland
J. Cox-Geneva, Switzerland
J. E. Fernández-Britto-Havana, Cuba
I. Gyarfás-WHO Geneva, Switzerland
A. Kadar-Budapest, Hungary
G. Mall-Heidelberg, Germany
P. Norder-WHO Geneva, Switzerland
N. H. Stemby-Malmö, Sweden
A.M. Vihert-Moscow, Russian Federation
G. Weber-Siena, Italy

Also invited:

E.G.J. Olsen-London, U.K.
M. Perry-St. Louis, Washington, USA
R. Wissler-Chicago, USA
J.P. Strong-New Orleans, USA

PBDAY COLLABORATING CENTERS

Beijing, P.R. China: Drs. Wen-Ying Huang and Thao Peizhen
Berlin, Germany, F.R.: Dr. F. Vollmar
Budapest, Hungary: Prof. A. Kadar and Dr. G. Ilyés
Calabar, Nigeria: Prof. Ed. B. Attahj Provost
Chandigarh, India: Dr. B. N. Datta
Havana, Cuba: Prof. J.E. Fernández-Britto
Heidelberg, Germany Prof. G. Mall, Dr. I. Siemens
Hong Kong: Prof. F.C.S. Ho and Dr. L.J. McGuire
Ibadan, Nigeria: Prof. T.A. Junaid

PBDAY REFERENCE CENTERS

Budapest, Hungary-Prof. A. Kadar and Dr. G. Ilyés
Geneva, Switzerland Profs. J. Cox and G. Gabbiani
Havana, Cuba. Prof. J.E. Fernández-Britto
Heidelberg, Germany: Prof. G. Mall and Dr. I. Siemens
Malmö, Sweden: Prof. N.H. Stemby
Moscow, Russian Federation Prof. A.M. Vihert
Siena, Italy: Prof. G. Weber, Drs P. Tanganelli and G. Bianciardi.

PBDAY COLLABORATING CENTERS

Kaunas, Lithuania Prof. E. Stalioraityte and Z. Januskevicius
México, City, México. Drs. L. Cueto and C. Posadas R.
Peradeniya, Sri Lanka: Dr. S. Mendis
Riga, Latvia: Dr. V. A. Volkov
Siena, Italy: Profs. G. Weber and G. Bianciardi and P. Tanganelli
Tashkent, Uzbekistan: Dr. M.S. Abdullakhodjaeva
Tokyo, Japan: Dr. T. Ishii
Yaoundé, Cameroon: Dr. A. Mbakop.

SUMMARY

The impact of smoking as an atherogenic risk factor in dead patients aged 5-34 that underwent necropsy was studied. This multinational investigation was carried out by the World Health Organization and the International Federation of Cardiology Societies from 1986 to 1996. The Center for General Coordination of this research in Malmö, sent 966 left halves of thoracica-orta, 947 left-halves of the abdominal aorta and 959 right coronary arteries. The arteries came from 11 countries located in 5 regions of the World Health Organization: America, Africa, Europe, Southeastern and Southwestern Asia. These arteries were processed by using the methodology proposed by the World Health Organization since 1957 for the application of the atherometric system (AS), a set of methods and procedures considered as ideal for the pathomorphologic and morphometric characterization of the atherosclerotic lesion. The population of autopsies was divided into 2 groups: smokers and non smokers. Data

were processed by statistical descriptive, comparative and multivariate analyses. Among the most important conclusions are the following: the distribution of adipose strias and fibrous plaques in the 3 studied arteries, thoracic aorta, abdominal aorta and right coronary artery was greater in smokers than in non smokers. The transformation of adipose strias into fibrous plaques began earlier and with much more intensity among smokers. The ANOVA statistical analysis between smokers and non smokers had a great signification in the 3 arteries. The result of the ANOVA statistical analysis showed the importance of the adipose strias in the thoracic aorta and of these strias and the fibrous plaques in the right coronary artery. It was clearly proved in this research that smoking is a strong risk factor for atherosclerosis and, therefore, for its organic consequences, the cardiovascular diseases at early ages.

Subject headings: SMOKING/adverse effects; ATHEROSCLEROSIS/etiology; RISK FACTORS; AORTA, THORACIC/pathology; AORTA, ABDOMINAL/pathology; CORONARY VESSELS/pathology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruffer SMA. On arterial lesions found in Egyptian mummies. (1500 BC-AC-AC 525). *J Path Bact* 1910-II;15:453-9.
2. World Health Statistics Annual, 1989-94. WHO, Geneva, (1990-95).
3. Fernández-Britto JE, Wong R, Contreras D, Nordet P, Sternby NH: Atherosclerosis de la juventud (1): pato-morfología y morfometría según edad y sexo utilizando el sistema aterométrico. Estudio PBDAY (*Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth* Estudio multinacional de la OMS/ISFC (1986-1996). Base Científica. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1998;10 (5):229-38.
4. Murthy MSN, Dutta BN, Ramalinaswami R. Coronary atherosclerosis in North India (Dehli area) *J Path Bact* 1963;85:93-8.
5. Neufeld HN, Wagentwort CA, Edwards JE. Coronary arteries in fetuses, infants, juveniles and young adults. *Lab Invest* 1962;11:837-43.
6. Restrepo C, Guzmán MA: Coronary and aortic atherosclerosis in New Orleans.II. Comparison of lesions by age, sex and race. *Lab Invest* 1978; 39(4):364-9.
7. WHO. Study group on atherosclerosis and ischemic heart disease. Technical report series 1957:117.
8. WHO. Study group on the classification of atherosclerotic lesions. Technical report series 1958:143.
9. WHO. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in five towns. *Bull World Health Organ* 1976;53(5-6):485-645.
10. Fernández-Britto JE. Atherosclerosis lesion: a morphometric study applying a biometric system. Thesis of Doctor in Medical Sciences (Promotion B). Humboldt University of Berlin (1987).
11. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV. Atherometric System: Morphometric standardized methodology to study atherosclerosis and its consequences. *Gegenbaurs Morphol Jahrb. Leipzig* 1989;135:1-12.
12. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV, Bacallao J, Koch AS, Guski H. Atherosclerotic lesion: Morphometric weighting index to characterize severity. *Z Klin Med* 1987;42:1885-8.
13. _____. The lesional state vector: a new approach to characterize the atherosclerotic lesion. *Zentrbl Allg Pathol Anat* 1987;133:361-8.
14. Holman RL McGill HC Jr, Strong JP, Geer JC. Technics for studying the atherosclerotic lesions *Lab Invest* 1958;7:42-9.
15. Guzman MA, McMahan CA, McMahan CA, McGill HC. Selected methodology aspect of International Atherosclerosis Project. *Lab Invest* 1968;18:479-97.
16. Bowler RG. The determination of thiocyanate in blood serum. *Biochem J* 1944;38:385-99.
17. PDAY Research Group: Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentration and smoking. a preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *JAMA* 1990;264 (23):3018-24.
18. Vogt TM, Selvin S, Widdowson G, Hulley SB. Expired air carbon monoxide and serum thiocyanate as objective measures of cigarette exposure. *Am J Public Health* 1977;67:545-9.
19. Haley NJ, Axelrad CM, Tilton KA. Validation of self reported smoking behavior analyses of cotinine and thiocyanate. *Am J Public Health* 1983;73:1204-7.
20. Ruth KJ, Neaton JD. The association of thiocyanate and expired air carbon monoxide with all cause mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Circulation* 1990;81:8-13.

21. Kornitzer M, Vanhemeldonk A, Bourdoux P, De Backer G. Belgian Heart Disease Prevention Project: comparison of self-reported smoking behavior with serum thiocyanate concentrations. *J Epidemiol Comm Health* 1983;37:132-6.
22. Lifšic AM. Atherosclerosis in smokers. *Bull World Health Organ* 1976;56:631-8.
23. Strong JP, Richards ML, McGill HC Jr, Eggen DA, McMurry MT. On the association of cigarette and aortic atherosclerosis. *J Atheroscler Res* 1969;10:303-17.
24. Strong JP, Richards ML. Cigarette smoking and atherosclerosis in autopsy of men. *Atherosclerosis* 1976;23:451-76.
25. Strong JP, Oalman MC, Malcom GT, Newman WP III, McMahan and the PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY): Rationale Methodology and Selected Risk Factors Findings. *Cardiovascular Risk Factors* 1992;2(1):22-30.
26. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP III, Srinivasan SR, Webber LS, *et al* Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study) *Am J Cardiol* 1992;70:851-8.
27. Fernández-Britto JE, Wong R, Contreras D, Nordet P. Atherosclerotic risk factors, their impact in youth: a ten years multinational, pathomorphometrical study (1986-96) Using atherometric system (international WHO/ISFC research project Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PBDAY). *Proceeding of the 9th International Dresden Symposium on Lipoproteins and Atherosclerosis, June 27-29.1997;pp36-41.*

Recibido: 1 de junio de 1999. Aprobado: 15 de junio de 1999.

Dr. *José E. Fernández Britto*. Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana, Cuba. Apartado 6493, Habana 10600, Cuba.
 Correo electrónico: jfbritto@infomed.sld.cu