

Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa

Lluís Tomàs i Abadal, Cristina Varas Lorenzo, Iñaki Pérez, Teresa Puig^a e Ignacio Balaguer Vintro

Departamento de Cardiología. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

^aInstitut de Recerca. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

Objetivo. Estudio de la morbimortalidad coronaria y la mortalidad total asociadas al colesterol plasmático, presión arterial, glucemia, consumo de cigarrillos e índice de masa corporal en el examen inicial de una cohorte de varones seguida durante 28 años.

Plan de investigación y métodos. Se ha estudiado una cohorte de 1.059 varones de 30-59 años, libres de cardiopatía en el examen inicial (1968), que han sido re-examinados cada 5 años hasta 1988. El examen final se realizó en 1996. Durante el tiempo de seguimiento se obtuvo información del 96,4% del total de los participantes.

Resultados. Las tasas de incidencia y mortalidad coronaria y de mortalidad total por 10⁵ personas/años de observación (pao) fueron 499,80, 235,80 y 925,33, respectivamente. Los valores elevados de colesterol y el consumo habitual de cigarrillos estaban asociados con la incidencia y la mortalidad coronaria, ajustado por la edad, presión arterial, glucemia y el índice de masa corporal. Los valores elevados de colesterol, glucemia y consumo de cigarrillos se asociaron independientemente con el riesgo de muerte por todas las causas.

Conclusiones. En esta cohorte, con tasas relativamente bajas de incidencia y mortalidad coronaria, el consumo de cigarrillos y el valor de colesterol plasmático iniciales se asociaron de manera independiente con la enfermedad coronaria. Esta asociación se ha mantenido a lo largo de 28 años de seguimiento.

Palabras Clave: Estudio de Manresa. Factores de riesgo coronario. Estudios de cohortes. Cardiopatía isquémica. Cardiopatía coronaria.

(Rev Esp Cardiol 2001; 54: 1146-1154)

Risk Factors and Coronary Morbimortality in a Mediterranean Industrial Cohort over 28 Years of Follow-Up. The Manresa Study.

Objective. To study the incidence and mortality of coronary heart disease (CHD) and all-cause mortality in a cohort of men followed during 28 years, and their association with serum cholesterol, systolic blood pressure, glycemia, cigarette smoking and body mass index measured at baseline.

Research design and methods. A cohort of 1,059 men aged 30 to 59 years and free of cardiovascular diseases at baseline in 1968, was examined every five years until 1988. The last examination was performed in 1996. Information was collected in 96.4% of the participants.

Results. Incidence and mortality rates from CHD and from all-causes of death per 10⁵ person-years of observation were 499.80, 235.80 and 925.33, respectively. At the end of follow-up, high levels of serum cholesterol and smoking were independently associated with the incidence and mortality from CHD adjusted for age, blood pressure, glycemia and BMI. Serum cholesterol, hyperglycemia and smoking were independently associated with all-cause mortality.

Conclusions. In this industrial cohort of men, with a relatively low incidence of CHD, smoking and serum cholesterol at baseline were independently associated with the incidence of CHD over 28 years of observation.

Key Words: Manresa study. Coronary risk factors. Cohort studies. Ischaemic heart disease. Coronary heart disease.

(Rev Esp Cardiol 2001; 54: 1146-1154)

INTRODUCCIÓN

Las tasas de incidencia y mortalidad por cardiopatía coronaria (CC) son relativamente bajas en el sur de Europa comparadas con las observadas en el centro y

norte del continente^{1,2}. Pese a ello, en España, las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la primera causa de muerte³.

Los primeros estudios prospectivos poblacionales para la identificación del riesgo individual coronario se iniciaron en 1948 en los EE.UU. Ancel Keys estudió una cohorte de hombres de negocios y profesionales de Minneapolis⁴ y Thomas Dawber estudió una muestra de varones y mujeres de la ciudad de Framingham⁵. Desde entonces se ha observado en numerosos estudios prospectivos de cohortes realizados en

Correspondencia: Dr. L. Tomàs Abadal.
Servicio de Cardiología. Hospital de Sant Pau.
Avda. Sant Antoni M^º Claret, 167. 08025 Barcelona.
Correo electrónico: ltomas@hsp.santpau.es

Recibido el 11 de diciembre de 2000
Aceptado para su publicación el 23 de abril de 2001

ABREVIATURAS

CC: cardiopatía coronaria.
 ECV: enfermedades cardiovasculares.
 AVC: accidente cerebrovascular.
 IMC: índice de masa corporal.
 ECG: electrocardiograma.
 UC: unidad coronaria.

diferentes países industrializados del mundo occidental⁶⁻⁹ que hay una estrecha relación entre la concentración individual de colesterol, la presión arterial y el consumo de cigarrillos y el riesgo de sufrir un episodio coronario agudo.

No obstante, hay poca información sobre la asociación de los principales factores de riesgo con la cardiopatía coronaria en poblaciones con tasas bajas de morbimortalidad por esta enfermedad^{10,11}.

En 1968 iniciamos un estudio prospectivo de una cohorte de 1.059 varones sanos de 30 a 59 años empleados en una factoría de la ciudad de Manresa¹². Esta cohorte ha sido seguida durante 28 años, con reexámenes cada 5 años. El examen final se realizó en 1996^{13,14}. En este artículo evaluamos la asociación de los factores de riesgo medidos en el examen inicial con las tasas de morbimortalidad coronaria y mortalidad total aparecidas durante el período de seguimiento.

PACIENTES Y MÉTODO**Población incluida en el estudio**

En 1968, la ciudad de Manresa tenía 58.108 habitantes. El 60% habían nacido en Cataluña. Otro 17% llevaba más de 15 años residiendo. Los varones de 30 a 59 años empleados de la factoría Pirelli de Manresa fueron seleccionados para participar en el estudio. En el examen inicial se excluyó a 25 individuos por presentar algún tipo de cardiopatía. En total fueron incluidos 1.059 participantes.

Examen basal

En el examen inicial utilizamos un cuestionario estandarizado para registrar el consumo de cigarrillos y los antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular (ECV) (enfermedad coronaria y/o accidente cerebrovascular), diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y muerte súbita. Con el peso corporal y la altura determinamos el índice de masa corporal (IMC) (cociente entre el peso en kilogramos y la altura en metros al cuadrado). Medimos la presión arterial con un esfigmomanómetro de mercurio en el brazo derecho con el individuo en reposo, sentado du-

rante 5 min antes de la medición. La presión sistólica y diastólica fueron determinadas en la primera y quinta fase de los ruidos de Korotkoff, respectivamente.

Registramos el electrocardiograma basal (ECG) de 12 derivaciones que posteriormente se interpretó con el código de Minnesota. Dos codificadores entrenados leyeron y clasificaron los trazados por separado. Los desacuerdos fueron revisados por un tercer lector de referencia.

Obtuvimos una muestra de sangre por venopunción, después de 12 h de ayuno completo. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de colesterol y glucosa con las técnicas de Sols y Folin-Wu, respectivamente^{15,16}. El control de calidad del laboratorio fue doble: interno, del propio laboratorio, y externo, del laboratorio de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Praga¹⁷.

Seguimiento y registro de nuevos casos

A los 28 años del seguimiento de esta cohorte se ha obtenido información completa sobre el estado vital, aparición de nuevos episodios coronarios o muerte y su causa en 1.021 de los 1.059 participantes iniciales. La supervivencia y el período libre de acontecimientos coronarios para cada individuo se define contando desde el día de su inclusión, hasta la aparición del primer acontecimiento coronario, muerte, pérdida de información o alcanzar el 30 de diciembre de 1996.

Los exámenes de seguimiento se realizaron en 1973, 1978, 1983 y 1988. En 1996 se efectuó el examen final. La participación de los supervivientes en estos exámenes fue alta (92%). En cada examen administramos un cuestionario estandarizado para obtener información sobre el estado de salud de los participantes y de los episodios que provocaron una baja laboral superior a 3 semanas. La información para validar los nuevos casos de cardiopatía coronaria fue obtenida a través de los informes del hospital o del médico que atendió al paciente. A partir de 1972 se dispuso de una unidad coronaria a la que acudieron casi todos los casos con un acontecimiento coronario agudo. Durante el período de seguimiento se ha tenido acceso a las historias clínicas de los ingresados en centros asistenciales de la ciudad o en centros de nivel terciario de Barcelona. La información de las muertes se obtuvo a través de los certificados de defunción y de los comunicados de muerte, extendidos por la compañía de seguros que había contratado las pólizas de vida del personal de la empresa. Asimismo, tuvimos acceso a la información directa, a través de los familiares. Toda la información sobre las muertes y nuevos casos de CC fueron revisados independientemente por 2 miembros del equipo y clasificados según los criterios diagnósticos establecidos previamente, al inicio del estudio. En caso de discrepancia sobre el diagnóstico, intervino un tercer evaluador. Las causas específicas de muerte se

TABLA 1. Prevalencia de los principales factores de riesgo coronario en el examen inicial del estudio de Manresa (1968-1996)

		Edad						Total	
		30-39		40-49		50-59		n	%
		n	%	n	%	n	%		
Presión arterial (mmHg)	≤ 129 o ≥ 84	404	77,7	214	62,6	81	41,1	699	66,0
	130-139 o 85-89	81	15,6	71	20,8	45	22,8	197	18,6
	≥ 140 o ≥ 90	35	6,7	57	16,7	71	36,0	163	15,4
	Total	520	100,0	342	100,0	197	100,0	1.059	100,0
Colesterol (mg/dl)	≤ 199	182	35,4	75	22,4	36	18,6	293	28,1
	200-239	177	34,4	112	33,4	70	36,1	359	34,4
	240-299	143	27,8	130	38,8	78	40,2	351	33,7
	≥ 300	12	2,3	18	5,4	10	5,2	40	3,8
	Total	514	100,0	335	100,0	194	100,0	1.043	100,0
Glucosa (mg/dl)	< 110	487	93,8	304	90,2	158	81,4	949	90,4
	110-125	17	3,3	17	5,0	16	8,2	50	4,8
	≥ 126 o diabetes*	15	2,9	16	4,7	20	10,3	51	4,9
	Total	519	100,0	337	100,0	194	100,0	1.050	100,0
Índice masa corporal (kg/m ²)	< 23	105	20,2	55	16,1	34	17,3	194	18,3
	23-27	310	59,6	196	57,3	120	60,9	626	59,1
	> 27	105	20,2	91	26,6	43	21,8	239	22,6
	Total	520	100,0	342	100,0	197	100,0	1.059	100,0
Tabaco	No	181	34,8	113	33,0	55	27,9	349	33,0
	Sí	339	65,2	229	67,0	142	72,1	710	67,0
	Total	520	100,0	342	100,0	197	100,0	1.059	100,0

*Diabetes conocida al inicio

clasificaron según la octava revisión del código internacional de la OMS.

La morbimortalidad se definió según criterios diagnósticos estandarizados por la OMS, similares a los utilizados en otros estudios internacionales coincidentes en el tiempo y con resultados comparables¹⁸.

Mortalidad total

Muerte por todas las causas.

Cardiopatía coronaria fatal

Casos fatales de infarto de miocardio o muerte súbita, presumiblemente debida a enfermedad coronaria (códigos ICD-8: 410-413, 795, 427). La muerte súbita se definió como la ocurrida en el intervalo de una hora desde el inicio de los síntomas, o la acaecida sin testigos, en personas no diagnosticadas previamente de cardiopatía coronaria o de alguna enfermedad presumiblemente mortal.

Incidencia de cardiopatía coronaria

Nuevos casos de infarto de miocardio, fatal o no fatal. Para el diagnóstico de infarto de miocardio se exigieron datos clínicos, enzimáticos y electrocardiográficos según los criterios del registro de infarto de miocardio de la OMS¹⁹.

Análisis estadístico

Calculamos las tasas de incidencia, tomando como denominador del cociente los años de observación por persona (pao). Se ajustaron por la edad con el método directo de estandarización. Consideramos la distribución de edad de toda la cohorte como edad de referencia. La asociación de los factores de riesgo al inicio con la morbimortalidad coronaria y mortalidad total fue calculada mediante el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox^{20,21}. El análisis multivariado se basó en 1.041 observaciones que tenían información completa de los factores de riesgo al inicio.

La asociación entre factores de riesgo al inicio y aparición de un primer episodio coronario o muerte durante el tiempo de observación fue evaluada según categorías preestablecidas de los factores de riesgo. Establecimos 3 categorías de presión arterial: normal, límite e hipertensión según las cifras de presión sistólica y diastólica: ≤ 129 y/o ≤ 84 mmHg, 130-139 y/o 85-89 mmHg y ≥ 140 y/o ≥ 90 mmHg. Clasificamos el colesterol plasmático en 4 categorías: deseable, límite, hipercolesterolemia moderada y severa: ≤ 199, 200-239, 240-299 y ≥ 300 mg/dl.

El metabolismo de la glucosa fue evaluado según las concentraciones de la glucemia basal en los participantes no diagnosticados con anterioridad de diabetes. Inicialmente consideramos tres categorías: a) normogluemia; b) metabolismo alterado de la glucosa, y c)

TABLA 2. Tasas de incidencia coronaria, mortalidad coronaria y total, a los 28 años de seguimiento de la cohorte del estudio de Manresa

Edad inicial	Nº	Incidencia coronaria		Mortalidad coronaria		Mortalidad total	
		Nº acontecimientos	T x 10 ⁵	Nº acontecimientos	T x 10 ⁵	Nº acontecimientos	T x 10 ⁵
30-39	520	29	205,89	5	34,76	44	305,88
40-49	342	63	732,00	32	353,91	96	1.061,72
50-59	197	43	995,55	29	635,51	119	2.607,76
30-59	1.059	135	499,80	66	235,80	259	925,33

T x 10⁵: tasa por cien mil personas-año de observación.

diabéticos conocidos o diagnosticados según la glucemia. Finalmente, y según los resultados de los análisis univariados, consideramos dos categorías: glucemia en ayunas inferiores a 110 mg/dl (normoglicémicos) y diabéticos conocidos o con glucemias \geq 110 mg/dl (metabolismo anormal de la glucosa y diabéticos). Clasificamos a los participantes como fumadores si consumían cigarrillos (fuese el número que fuese) en el momento del examen inicial. Los que fumaban un paquete o más (20 cigarrillos) al día los consideramos «grandes fumadores».

El IMC fue clasificado en 3 categorías según la asociación univariada entre su distribución y las variables dependientes < 23 kg/m² (bajo peso); entre 23 y 27 kg/m² (normopeso-sobrepeso), y > 27 kg/m² (obesidad).

RESULTADOS

Factores de riesgo coronario al inicio

En la tabla 1 se expone la prevalencia de los factores de riesgo coronario registrados en el examen inicial en grupos de 10 años de edad. La edad media de esta cohorte de varones era de 40,9 años.

El 66% del total tenían una presión arterial deseable y el 18,6% tenían una presión arterial considerada límite. El 15,4% presentaban valores considerados como de hipertensión establecida. La prevalencia de hipertensión arterial aumentaba con la edad, desde un 6,7% en los varones de menos de 39 años a un 36% en los de 50 a 59 años.

Las concentraciones de colesterol plasmático deseable (\leq 199 mg/dl) se observaron en el 28,1% del total de la cohorte, un valor límite en el 34,4%, hipercolesterolemia moderada (240-299 mg/dl) en el 33,7%, y severa (\geq 300 mg/dl) en el 3,8%. La proporción de individuos con hipercolesterolemia severa aumentaba a partir de los 40 años.

Asimismo, la prevalencia de hiperglucemia se incrementaba con la edad. El 4,9% del total tenían una cifra de glucemia basal por encima de 126 mg/dl o se sabían diabéticos. La proporción aumentaba desde 2,9% para el grupo de 30-39 años al 10,3% para los de 50-59 años. El 4,8% tenían cifras de glucemia entre 110-125 mg/dl.

Eran fumadores habituales el 67%, y, de ellos, el 34% eran grandes fumadores: 20 o más cigarrillos al día. El 59,1% tenía un IMC entre 23-27 kg/m², el 22,6% tenía sobrepeso (> 27 kg/m²) y el 18,3% tenían un IMC inferior a 23 kg/m².

Incidencia de cardiopatía coronaria, muerte coronaria y muerte por todas las causas

En el período de 28 años de seguimiento fallecieron 259 participantes (tabla 2). En 66 casos la muerte se atribuyó a enfermedad coronaria. La tasa de muerte por todas las causas fue 925,33 por 10⁵ pao. La mortalidad coronaria fue de 235,80 pao. En 28 años, 135 individuos presentaron un primer episodio coronario agudo en un total de 27.011 pao. La tasa de incidencia de cardiopatía coronaria fue de 499,80 por 10⁵ pao. Tanto las tasas de incidencia como de mortalidad aumentaron con la edad.

Morbimortalidad coronaria y mortalidad total por categorías de los factores de riesgo al inicio

Riesgo absoluto

En general se observó una relación positiva y creciente entre las tasas ajustadas por edad según principales factores de riesgo coronario en el examen inicial y la aparición de nuevos casos de cardiopatía coronaria (tabla 3), excepto para la presión arterial y el IMC. Tanto la mortalidad como la incidencia de cardiopatía coronaria fueron algo superiores en los valores intermedios de presión arterial sistólica y diastólica. Las tasas de mortalidad total y de morbimortalidad coronaria fueron más elevadas en los individuos con un IMC inferior a 23 kg/m² en comparación con las observadas en los otros grupos con IMC superior. La relación entre las tasas de mortalidad total y las concentraciones de colesterol sérico conformaron una curva en «U». La tasa de mortalidad total fue más elevada en los valores altos de presión arterial y en los diabéticos conocidos o con concentraciones de glucemia superiores a 110 mg/dl.

TABLA 3. Tasas de incidencia coronaria, mortalidad coronaria y total, ajustadas por la edad, por categorías predeterminadas de los principales factores de riesgo coronario en el examen inicial del estudio de Manresa (1968-1996)

Tasas por 10 ⁵ personas-año de observación			
	Incidencia coronaria	Mortalidad coronaria	Mortalidad total
Presión arterial sistólica			
≤ 129 o ≤ 84	493,94	232,9	913,5
130-139 o 85-89	587,6	275,93	848,17
≥ 140 o ≥ 90	519,55	237,21	1.177,88
Glucosa			
< 110	501,88	228,24	933,98
≥ 110 o diabéticos*	691,17	438,96	1.485,82
Colesterol			
< 200	322,94	130,21	1.038,76
200-239	442,31	198,59	824,01
240-299	704,21	338,71	1.039,34
≥ 300	846,77	468,87	1.434,55
Índice masa corporal			
< 23	590,93	346,49	1.216,43
23-27	519,32	234,34	900,31
> 27	496,64	227,59	1.014,75
Tabaco			
No fumadores	376,51	159,69	740,02
Fumadores	595,96	294,25	1.090,69

*Diagnosticados previamente de diabetes

La relación entre colesterol plasmático y enfermedad coronaria fue positiva y progresiva. Lo mismo ocurrió con el tabaquismo donde, además, se puede observar un gran aumento de la mortalidad por todas las causas en el grupo de los fumadores.

Riesgo relativo

En la tabla 4 se exponen los riesgos relativos de incidencia coronaria, mortalidad coronaria y mortalidad total, ajustados por edad y resto de factores de riesgo. Las concentraciones de colesterol sérico mayores de 240 mg/dl y el consumo de cigarrillos, respecto a los que no fumaban, se asociaron independientemente con el riesgo de sufrir un primer acontecimiento coronario. El riesgo de que aparecieran acontecimientos fatales fue casi 4 veces superior en los participantes con cifras de colesterol igual o por encima de 300 mg/dl al inicio respecto a los participantes con valores considerados como deseables. En los fumadores este riesgo era el doble respecto al de los no fumadores.

El tabaquismo, la hipercolesterolemia severa y la hiperglucemia o diabetes en un mismo grupo se asociaron de manera independiente con la muerte por todas las causas. El número de cigarrillos fumados al día se asoció tanto con la mortalidad como con la incidencia de enfermedad coronaria. El riesgo relativo (y los intervalos de confianza [IC] del 95%) de incidencia coronaria no fatal y fatal y de mortalidad por todas las causas fue de 1,84 (1,19-2,84), 3,54 (1,20-10,43) y 1,65 (1,20-2,26) para fumadores de 11 a 20 cigarrillos

al día. Para los fumadores de más de 20 cigarrillos al día los estimadores fueron de 2,02 (0,87-4,71), 1,12 (1,07-1,15) y 2,27 (1,24-4,12), respectivamente.

En la tabla 5 presentamos el riesgo relativo de incidencia de cardiopatía coronaria según los valores iniciales del colesterol y consumo de tabaco, ajustados por edad, presión arterial, glucemia e IMC. Los fumadores con hipercolesterolemia severa presentaron un riesgo casi 5 veces superior de padecer un primer acontecimiento coronario con respecto a los no fumadores con valores de colesterol deseable. El consumo de tabaco duplicó el riesgo de cardiopatía coronaria respecto a los no fumadores para cada valor de colesterol.

DISCUSIÓN

El estudio de Manresa es el primer estudio prospectivo sobre cardiopatía coronaria en España. Se trata de una muestra de una población laboral de individuos sanos, sin cardiopatía demostrable al ser incluidos en el estudio. Esta cohorte no es representativa de la población general, pero el seguimiento relativamente fácil durante un tiempo prolongado constituye una ventaja sin limitar la validez interna de los resultados. Desde el inicio del estudio, obtuvimos información de la mayoría de los participantes, incluyendo a los jubilados y a los que fueron baja de la empresa, en los sucesivos exámenes de seguimiento, informes de los centros asistenciales y certificados de defunción.

TABLA 4. Riesgo relativo (IC del 95%) de cardiopatía coronaria, mortalidad coronaria y mortalidad total en el análisis multivariado estandarizado por edad y resto de factores de riesgos coronario. Estudio de Manresa (1968-1996)

		Riesgo relativo (IC del 95%)					
		Incidencia coronaria		Mortalidad coronaria		Mortalidad total	
		RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p
Presión arterial (mmHg)	≤ 129 o ≤ 84	1		1		1	
	130-139 o 85-89	1,11 (0,72-1,72)	0,616	1,04 (0,56-1,93)	0,897	0,86 (0,62-1,21)	0,400
	≥ 140 o ≥ 90	0,92 (0,57-1,47)	0,722	0,89 (0,47-1,70)	0,723	1,19 (0,87-1,62)	0,285
Colesterol (mg/dl)	≤ 199	1		1		1,28 (0,91-1,81)	0,150
	200-239	1,39 (0,81-2,38)	0,231	1,66 (0,69-3,99)	0,254	1	
	240-299	2,10 (1,26-3,52)	0,004	2,75 (1,20-6,30)	0,016	1,25 (0,93-1,69)	0,140
	≥ 300	2,41 (1,09-5,37)	0,031	3,38 (1,10-10,36)	0,033	1,73 (1,02-2,96)	0,044
Glucosa (mg/dl)	< 110	1		1		1	
	≥ 110 o diabetes conocida	1,32 (0,80-2,17)	0,276	1,63 (0,87-3,07)	0,128	1,41 (1,006-1,99)	0,0463
Índice masa corporal (kg/m ²)	< 23	1,11 (0,71-1,75)	0,650	1,42 (0,77-2,64)	0,264	1,25 (0,9-1,7)	0,184
	23-27	1		1		1	
	> 27	0,91 (0,59-1,41)	0,685	0,99 (0,53-1,48)	0,996	1,08 (0,79-1,46)	0,640
Tabaco	No	1		1		1	
	Sí	1,57 (1,04-2,35)	0,031	1,94 (1,03-3,66)	0,0497	1,50 (1,12-2,00)	0,006

RR: riesgo relativo.

TABLA 5. Riesgos relativos* de incidencia de cardiopatía coronaria ajustado por la edad, presión arterial sistólica, glucemia e índice de masa corporal por categorías predeterminadas de colesterol y tabaco al inicio. Estudio de Manresa (1968-1996)

Tabaco	Riesgo relativo de cardiopatía coronaria (IC del 95%)			
	Concentraciones de colesterol total (mg/dl)			
	< 200	200-239	240-299	≥ 300
No fumadores	1	1,31 (0,41-4,21)	2,55 (0,85-7,69)	2,14 (0,24-19,33)
Fumadores	1,72 (0,57-5,14)	2,39 (0,84-6,79)	3,33 (1,19-9,32)	4,5 (1,34-15,1)

*Riesgos relativos al riesgo observado en los participantes no fumadores y con concentraciones de colesterol < 200 mg/dl al inicio.

En el examen inicial se encontraron concentraciones de colesterol relativamente altas. La prevalencia de hipertensión arterial era baja y el porcentaje de fumadores era muy elevado. Comparado con otras poblaciones, el valor de colesterol era similar al de Bélgica, que era el más alto del estudio colaborativo europeo de la OMS realizado en población laboral. En este estudio participaron poblaciones del Reino Unido, Bélgica, Italia, Polonia y España. La concentración de colesterol en Manresa es similar a la de las poblaciones del sur de Europa del estudio ERICA^{22,23}. Las cohortes mediterráneas del estudio de «Siete Países» tenían valores de colesterol más bajos, pero se determinaron una década antes⁷. El valor relativamente alto del colesterol hallado en nuestro estudio puede explicarse, en parte, por diferencias metodológicas, pero también a consecuencia de los hábitos alimentarios de nuestra población, similares a los de los países industrializados del centro de Europa.

La prevalencia de hipertensión arterial en el examen inicial posiblemente se ha subestimado debido a la inclusión de individuos relativamente sanos, igual que en otras cohortes industriales. No obstante, en estudios posteriores realizados en Cataluña se encontraron también tasas de prevalencia de hipertensión igualmente bajas. En el estudio colaborativo europeo de la OMS, nuestra población tenía las tasas más bajas de hipertensión²¹. No obstante, también se hallaron tasas comunitarias relativamente bajas de hipertensión arterial en el centro España-Cataluña del Proyecto MONICA²⁴.

La prevalencia de fumadores obtenida mediante cuestionario autoadministrado fue alta y similar a la hallada en otros estudios²¹⁻²³. Desde 1957 hasta 1980 hubo un aumento constante y sostenido del consumo de tabaco en España²⁵.

La tasa de mortalidad coronaria del estudio de Manresa es similar a la de otros estudios de población del

área del Mediterráneo^{1,7,22}. Para facilitar la comparación utilizamos los mismos criterios de estandarización de diagnósticos de muerte e incidencia de enfermedad coronaria del estudio «Siete Países» y del estudio multicéntrico europeo de factorías de la OMS. En el estudio «Siete Países», el diagnóstico de los nuevos casos de cardiopatía coronaria se basó en la información obtenida por los equipos locales. Este procedimiento subestima la incidencia de cardiopatía coronaria, en especial el diagnóstico de infarto de miocardio definido⁷. Las diferencias en la detección de los casos de infarto de miocardio no fatal pueden afectar la comparabilidad de la morbilidad. En el estudio de Manresa, el registro de la incidencia se facilitó por la existencia, desde 1972, de una unidad coronaria, donde ingresaron la mayoría de nuevos casos de infarto agudo. El infarto de miocardio en nuestro estudio se clasificó como definido y posible, de acuerdo con los grados de especificidad de los criterios preestablecidos. Respecto a la interpretación de los resultados, la inclusión en el análisis de ambos criterios de infarto, definido y posible, diluye cualquier asociación que puede estar presente en la población del estudio como resultado de una incorrecta clasificación. En este punto debemos señalar que el diagnóstico de cardiopatía isquémica se ha considerado sólo en las categorías definidas como de máxima garantía (hard criteria), despreciando los casos de ángor y otros síndromes coronarios sin criterios de infarto (soft criteria) que pudieran distorsionar las tasas de incidencia, con diagnósticos erróneos de enfermedad coronaria.

Los datos de 15 años de seguimiento del estudio «Siete Países» ponían de manifiesto diferencias importantes de las tasas de mortalidad coronaria entre las cohortes estudiadas²⁶. Las tasas de mortalidad estandarizadas por edad en individuos de 40-59 años de Manresa en los primeros 15 años de observación eran muy similares a las de la cohorte italiana de los ferroviarios de Roma¹⁴. Sin embargo, las tasas de mortalidad observadas en Manresa a los 28 años de seguimiento son más bajas de las esperadas según la concentración de colesterol y el consumo de tabaco del examen inicial. Para explicar estos hechos puede argumentarse que el tiempo de exposición a los factores de riesgo no ha sido suficiente para el desarrollo de la enfermedad, o bien, que en nuestra población hay factores protectores genéticos o ambientales. Se ha atribuido este papel a la dieta, por el alto contenido de vitaminas E y C, además de otros elementos antioxidantes. Las poblaciones del sur de Europa tienen concentraciones plasmáticas altas de estas vitaminas, como demostró un subgrupo del estudio MONICA²⁷. A este fenómeno, los franceses lo han definido como «paradoja francesa»²⁸, aunque en este caso deben considerarse otros factores capaces de neutralizar a esta «aparente paradoja»²⁹.

A pesar de que nuestro estudio incluye un número limitado de factores de riesgo, los resultados son cohe-

rentes con los de otros estudios observacionales prospectivos^{4,9}. Nuestros resultados confirman la asociación del colesterol con la enfermedad coronaria en poblaciones, por otro lado, con tasas bajas de la enfermedad. Este hecho ya fue comunicado en la publicación de los 20 años de seguimiento del estudio de Manresa^{10,14}.

Las diferencias en las covariables incluidas en el análisis multivariado y las características propias de cada población son elementos importantes al establecer comparaciones. La edad, la concentración de colesterol y el consumo de cigarrillos han sido los factores más fuertemente asociados al riesgo coronario a lo largo de estos 28 años. El mismo fenómeno se observó en otras cohortes, seguidas durante un largo período de tiempo³⁰. No obstante, la presión arterial no ha tenido el mismo valor asociativo debido a la edad relativamente joven de los participantes cuando se inició el estudio. La asociación de la presión arterial con la enfermedad coronaria fue más fuerte en poblaciones de edad más avanzada, como en el estudio «Siete Países»³⁰. Hay que tener en cuenta, además, que en el presente análisis no se han considerado los cambios de los factores de riesgo durante el tiempo del seguimiento, asumiéndose que persiste la estratificación según los valores de los factores de riesgo. El análisis de los cambios de factores de riesgo a lo largo del tiempo asociados a cambios en la morbimortalidad coronaria será objeto de una próxima publicación. Seguramente, transcurridos 28 años, tanto la hipertensión como la diabetes han aumentado sensiblemente. Son necesarios análisis complementarios para establecer la asociación de cada factor a lo largo del tiempo con la cardiopatía coronaria. No obstante, la cohorte finlandesa del «Siete Países» demostró que el riesgo relativo de muerte coronaria asociado con el colesterol y la presión arterial no cambiaba en 25 años. Para los fumadores de menos de 10 cigarrillos/día el riesgo relativo disminuyó debido al importante porcentaje de individuos que dejaron el tabaco pertenecientes a esta categoría. No considerar este hecho llevaba a la errónea conclusión de que los que no eran grandes fumadores al inicio, no tenían un riesgo incrementado de muerte coronaria respecto a los no fumadores³⁰.

Con un seguimiento más largo hemos observado que la hiperglucemia al inicio y la diabetes mantienen su asociación con la mortalidad total y muy probablemente con la morbimortalidad coronaria. Estudios prospectivos previos han demostrado la asociación de la diabetes, hiperglucemia, resistencia insulínica, hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares³¹⁻³³. La diabetes se asocia a hipertensión arterial e hipercolesterolemia³⁴. En diabéticos se ha demostrado un aumento significativo de la coagulabilidad sanguínea, agregabilidad plaquetaria, descenso de la actividad fibrinolítica y disfunción endotelial³⁵.

Los resultados obtenidos durante 28 años de observación de esta cohorte son consistentes con los de otros estudios prospectivos de observación que han establecido la asociación fuerte e independiente del consumo de cigarrillos y del aumento del colesterol con la morbimortalidad coronaria^{36,37}. Es importante señalar que las tasas de incidencia y mortalidad coronaria halladas en nuestro estudio son relativamente bajas y similares a las encontradas en poblaciones de otros estudios del área del Mediterráneo. Los factores de riesgo asociados son los mismos, tanto en poblaciones con tasas bajas como altas de la enfermedad. Igual que en los países desarrollados del norte de Europa y de América, en Manresa el colesterol y el tabaquismo se han hallado estrechamente asociados con la morbimortalidad coronaria.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos la asistencia y colaboración en el trabajo de campo de Gloria Duran Ruiz, así como del personal del servicio médico de empresa de Pirelli S.A. de Manresa. Así mismo, agradecemos el soporte administrativo de Rufina Marco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokoskoski E, Amouyel PH, for the WHO-MONICA Project. Contribution of trends in survival and coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO-MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353: 1547-1557.
2. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D, on behalf of the Task Force, The burden of cardiovascular disease mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-1248.
3. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, del Rey Calero J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 321-327.
4. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JJ, Simonson E. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years. *Circulation* 1963; 28: 381-395.
5. Dawber TR. The Framingham Study. The epidemiological atherosclerotic disease. Cambridge (MA) y Londres (Reino Unido): Harvard University Press, 1980.
6. The Pooling Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project. *Chron Dis* 1978; 31: 201-271.
7. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina B, Djordjevic BS, Dontas AS et al. Seven Countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge y Londres: Harvard University Press, 1980.
8. Regland DR, Brand RJ. Coronary Heart Disease Mortality in the Western Collaborative Group Study: Follow-up experience of 22 years. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 462-475.
9. Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64.
10. Fraser GE, Straham TM, Sabaté J, Beeson WL, Kissinger D. Effects of traditional coronary risk factors on rates of incident coronary events in a low-risk population. The Adventist Health Study. *Circulation* 1992; 86: 406-413.
11. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, La J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in populations with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991 303: 276-282.
12. Tomàs Abadal L, Balaguer Vintró I, Bernades Bernat E. Factores de riesgo e incidencia de nuevos casos en el estudio prospectivo de la cardiopatía isquémica de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 1976; 29: 127-135.
13. Tomàs Abadal L. Estudio prospectivo sobre la cardiopatía coronaria de Manresa: 15 años de seguimiento. *Rev Clin Esp* 1987; 180: 4-7.
14. Tomàs Abadal L, Varas Lorenzo C, Bernades Bernat E, Balaguer Vintró I. Coronary risk factors and 20-year incidence of coronary heart disease and mortality in a Mediterranean industrial population. The Manresa Study, Spain. *Eur Heart J* 1994; 15: 1028-1036.
15. Valery H. Blood sugar and its determinations. En: Practical Clinical Biochemistry. Londres: Heinemann Medical Books Ltd., and Nueva York: Interscience Books Inc., 1969; 80-96.
16. Henry RJ. Química clínica. Principios y técnicas. Barcelona: Ed. Jims, 1969; 1016-1076.
17. Graffnetter D. World Health Organization Coordinated Control in the Lipid Laboratory. *Giornale del l'arteriosclerosi* 1977; 2: 113-128.
18. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41 (Supl 1): 1-211.
19. WHO Regional office for Europe. Myocardial infarction community registers, 1976, Copenhagen.
20. Cox DR. Regresion models and life tables. *JR Stat Soc* 1974; 34: 187-220.
21. Lee ET. Statistical methods for survival analysis. Belmont CA: Lifetime Learning Publications (A division of Wadsworth Inc), 1980.
22. The ERICA Research Group. The CDH risk-map of Europe. The 1st report of the WHO-Erica project. *Eur Heart J* 1988; 9 (Supl I): 1-36.
23. World Health Organization European Collaborative Group. Multifactorial Trial in the prevention of coronary heart disease: I. Recruitment and initial findings. *Eur Heart J* 1980; 1: 72-80.
24. Keil U, Kuulasma K. WHO MONICA Project: Risk Factors. *Int J Epidemiol* 1989; 18: S46-S55.
25. Servicio de Estudios de Tabacalera I. Madrid: Actualidad Tabacalera, 1981.
26. Keys A, Menotti A, Aravanis CH. The Seven Countries Study: 2.289 death in 15 years. *Prev Med* 1984; 13: 141-154.
27. Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischaemic heart disease in cross cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991; 53 (Supl): 326-334.
28. Renaud S, De Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523-1526.
29. Law M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. *BM J* 1999; 318: 1471-1480.
30. Pekkanen J, Nissinen A, Puska P, Punsar S, Karvonen MJ. Risk factors and 25 year risk of coronary heart disease in male population with high incidence of the disease: the Finnish cohorts of the Seven Countries Studies. *BMJ* 1989; 299: 81-85.
31. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 562-568.

32. Calles Escandón J, García Rubí E, Mirza S, Mortensen A. Type 2 diabetes: one disease, multiple cardiovascular risk factors. *Coron Artery Dis* 1999; 10: 23-30.
33. Stokes J III, Kannel WB, Wolf PA. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation* 1987; 75: 56-73.
34. Colhoun HM, Dong W, Barakat MT, Mather HM, Poulter NR. The scope for cardiovascular disease risk factor intervention among people with diabetes mellitus in England: a population-based analysis from the Health Surveys for England 1991-94. *Diabet Med* 1999; 16: 35-40.
35. Orchard TJ, Stevens LK, Forrest KY, Fuller JH. Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes mellitus: similar rates but different risk factors in the US compared with Europe. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 976-983.
36. López García Aranda V, González López M, Trujillo Berraquero F, Rojas Rodríguez J. Influencia de los factores de riesgo coronario en prevención secundaria: tabaco. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 6): 10-17.
37. Mariotti S, Capocaccia R, Farchi G. Age, period, cohort and geographical area effects on the relationship between risk factors and coronary heart disease mortality. 15 year follow-up of the European cohorts of the Seven Countries Study. *J Chron Dis* 1986; 39: 229-242.