

Efecto del tabaquismo en la aterosclerosis coronaria y de la aorta en niños y jóvenes. Estudio PBDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth). Investigación Multinacional de la OMS/FISC (1986-1996)

J.E. Fernández-Britto^a, R. Wong^a, D. Contreras^a, J. Delgado, P. Nordet^b y N.H. Sternby

Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH). Cuba. Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina Finlay-Albarrán. Universidad Médica de La Habana. ^aOficial médico. División Cardiovascular. Organización Mundial de la Salud (OMS). ^bCoordinador General del Proyecto Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PBDAY). OMS/ISFC.

Fundamento. El tabaquismo es un claro factor de riesgo aterogénico en adultos. El objetivo de este estudio, subestudio del estudio multinacional de necropsias PBDAY, fue evaluar el impacto del tabaquismo como factor de riesgo aterogénico en niños y jóvenes de entre 5 y 34 años de edad fallecidos accidentalmente durante los años 1986-1996.

Material y métodos. Del centro de coordinación general del PBDAY en Malmö se recibieron en el Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana un total de 966 muestras de la mitad izquierda de la aorta torácica, 947 de la mitad izquierda de la aorta abdominal y 959 de la arteria coronaria derecha. Las arterias procedieron de 11 países localizados en América, África, Europa, sudeste asiático y sudoeste asiático. Las arterias se procesaron utilizando el sistema aterométrico para la caracterización patomorfológica y morfométrica de la lesión aterosclerótica. El antecedente de tabaquismo se recogió por interrogatorio a los allegados de los individuos fallecidos, y la población de autopsias se dividió en fumadores y no fumadores. Los datos se procesaron utilizando análisis estadísticos descriptivos, comparativos y multivariado.

Resultados. La distribución de estrías adiposas y placas fibrosas en las tres 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 mayor intensidad en los fumadores. Las lesiones en las tres arterias presentaron diferencias significativas entre fumadores y no fumadores por análisis MANOVA. Por análisis ANOVA, la superficie intimal ocupada por estrías adiposas en la aorta torácica, por éstas y las placas fibrosas en la aorta abdominal, y por las placas fibrosas en la coronaria derecha era significativamente más alta en los fumadores que en los no fumadores.

Conclusiones. En este estudio se demuestra claramente que el tabaquismo es un fuerte factor de riesgo de aterosclerosis en edades tempranas.

Palabras clave:

Estudio de autopsias. Tabaquismo. Aterosclerosis. Placas de ateroma. Factores de riesgo cardiovascular. PBDAY.

EFFECTS OF TOBACCO SMOKING ON CORONARY AND AORTIC ATHEROSCLEROSIS IN YOUTH. PBDAY (PATHOBIOLOGICAL DETERMINANTS OF ATHEROSCLEROSIS IN YOUTH) STUDY. A WHO/ISFC MULTINATIONAL INVESTIGATION (1986-1996)

Background. Smoking is a recognized cardiovascular risk factor in adulthood. The objective of this substudy of the PBDAY multinational necropsy study was to assess the impact of smoking as an atherogenic risk factor in

Correspondencia: Prof. J.E. Fernández-Britto. Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana. Apdo. 6493. La Habana. 10600. Cuba. Correo electrónico: jfbritto@infomed.sld.cu

children and young people aged 5-34 years who died accidentally during the years 1986-1996.

Material and methods. From the general coordinating center in Malmö, 966 samples of the left half of the thoracic aorta, 947 samples of the left half of the abdominal aorta, and 959 samples of the right coronary artery were sent to the Atherosclerosis Research and Reference Center of Havana. The arteries were obtained in individuals from 11 countries located in America, Africa, Europe, and Asia (Southeast and Southwest). The atherometric system was utilized for pathomorphologic and morphometric characterization of atherosclerotic lesions. The history of smoking was collected from relatives of the deceased, and the autopsy population was divided in smokers and nonsmokers. The data were processed using descriptive, comparative, and multivariate statistics.

Results. The proportion of fatty streaks and fibrous plaques in the three arteries studied, thoracic aorta, abdominal aorta, and right coronary artery, was greater in smokers than in nonsmokers. The transformation of fatty streaks into fibrous plaques started earlier and with more intensity in smokers. MANOVA statistics showed significant differences between smokers and nonsmokers in the three arteries. The intimal area occupied by fatty streaks in the thoracic aorta, by fatty streaks and fibrous plaques in the abdominal aorta, and by fibrous plaques in the right coronary artery was significantly higher in smokers than in nonsmokers by ANOVA statistics.

Conclusions. This study clearly shows that tobacco smoking is a strong risk factor for atherosclerosis at young ages.

Key words:

Necropsy study. Smoking. Atherosclerosis. Atheroma plaques. Cardiovascular risk factors. PBDAY.

Introducción

La aterosclerosis es una enfermedad tan antigua como la historia conocida del ser humano¹. En la actualidad la aterosclerosis y sus consecuencias orgánicas constituyen la primera causa de muerte y de morbilidad hospitalaria en todos aquellos países donde las infecciones no ocupan este lugar preponderante, incluyendo países desarrollados y gran parte de los que se encuentran en vías de desarrollo².

El estudio Determinantes Patobiológicos de la Aterosclerosis en la Juventud (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth o PBDAY)

es un estudio colaborativo multinacional realizado con el propósito de explorar los cambios estructurales en las arterias en las primeras etapas de la vida y la progresión de la aterosclerosis, en diferentes regiones y países de muy diferentes climas y costumbres. En esta investigación se utilizaron numerosos métodos y técnicas, entre ellos la microscopía de luz y electrónica, morfometría, aterometría, histoquímica, inmunohistoquímica, análisis bioquímicos, métodos morfométricos automatizados y otros de análisis de imagen semiautomáticos³.

Desde la década de los treinta algunos investigadores comenzaron el estudio macroscópico de gradación de la gravedad de las lesiones ateroscleróticas en arterias de pacientes sometidos a autopsia. Es bien conocido que el tipo y la extensión de la aterosclerosis varían considerablemente de una parte del cuerpo a otra⁴. También se conoce que la distribución de lesiones de acuerdo con la edad y el sexo puede diferir no solamente en las diferentes regiones arteriales, sino aun dentro de una misma arteria^{5,6}.

En la bibliografía médica se describen un buen número de métodos diferentes de estudio de las lesiones ateroscleróticas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reunió un grupo de estudio para la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica en 1955-1957⁷ que subrayó la importancia de estandarizar tanto los criterios como la terminología clínica y patológica. En 1957-1958⁸, la OMS reunió otro grupo de expertos para la clasificación de las lesiones ateroscleróticas y la obtención de un método regular con vistas a su gradación. 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, tales como 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 los habitantes de una comunidad en particular. Para conseguir estos objetivos deben tomarse en consideración algunos factores, como la metodología para el examen de las arterias e identificar adecuadamente cada tipo de lesión aterosclerótica de manera uniforme".

El objetivo del presente trabajo fue investigar el impacto que el tabaquismo, considerado como un importante factor de riesgo aterogénico, tiene en el desarrollo de la lesión aterosclerótica en la arteria

Tabla 1. Centros colaboradores de la OMS y su aportación al estudio PBDAY

Centros colaboradores	Protocolos de autopsia	Arterias estudiadas
Budapest, Hungría	90	87
Chandigarh, India	104	33
La Habana, Cuba	55	54
Heidelberg, Alemania	211	199
Hong Kong	32	30
Kaunas, Lituania	66	65
Ciudad de México, México	155	59
Peradeniya, Sri Lanka	424	320
Riga, Letonia	48	44
Siena, Italia	19	13
Yaoundé, Camerún	73	62

coronaria derecha y la aorta en un grupo de autopsias de niños y adultos jóvenes cuyas edades estaban comprendidas entre los 5 y los 34 años.

Material y métodos

Material de autopsias

En el Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH) se recibieron, procedentes del Centro de Datos de la OMS, un total de 1.278 protocolos de autopsia con los datos generales de cada individuo fallecido, incluyendo el antecedente de hábito tabáquico, recogido por interrogatorio de los allegados del fallecido. No se consideraron para este estudio los protocolos de autopsia en los que no existía certeza sobre este dato. Procedente de Malmö (Suecia), centro coordinador del proyecto PBDAY, se recibió también el material anatómico para su estudio patomorfológico y morfométrico, consistente en la mitad izquierda de la aorta, dividida en dos segmentos, el torácico (AT) y el abdominal (AA) y toda la arteria coronaria derecha (CD). Las muestras utilizables para este estudio fueron 966, correspondientes a 715 autopsias de varones y 215 de mujeres. Los casos se dividieron en tres grupos de edad, de 5 a 14 años, de 14 a 24 años y de 25 a 34 años. Pudieron utilizarse para esta investigación un total de 966 muestras de AT, 947 de AA y 959 de CD. Las tres arterias se procesaron siguiendo la técnica del sistema aterométrico, considerada idónea para la caracterización de la lesión aterosclerótica^{3,10-13}.

Países participantes en la investigación

En la tabla 1 se reseñan los centros colaboradores de la OMS y el número de autopsias aportadas por cada centro y país respectivo.

Preparación de las arterias

1. *Aorta*. La grasa periadventicial y la vaina de tejido conectivo fibroso que recubre la arteria se disecaron y separaron. Se cortó la aorta torácica a la altura del orificio de las arterias bronquiales y se desechó el cayado. La aorta se abrió 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 ilíacas. A la altura del orificio del tronco celíaco, la aorta se seccionó en dos porciones, torácica (AT) y abdominal (AA). La mitad derecha de la

aorta se utilizó para estudios histológicos y bioquímicos en otros centros de referencia de esta investigación, y la mitad izquierda se adhirió por su adventicia a un pedazo de cartón previamente humedecido. Cada arteria se identificó con el número que le correspondía de acuerdo con su registro central en la investigación, y posteriormente se cubrió con un pedazo de algodón, nunca gasa para no introducir deformidades en la superficie intimal. Después la muestra se introdujo en un recipiente con formalina neutra al 10%, fijándola durante un tiempo superior a las 48 h, se retiró el cartón y se almacenó ya fijada en el recipiente destinado para ello. Después la arteria se colocó en una bolsa plástica con aproximadamente 30 ml de formol y se selló la bolsa. Las arterias así preparadas pueden conservarse durante mucho tiempo sin que se alteren sus condiciones anatómicas y están listas para su transporte al centro coordinador de la investigación.

2. *Arteria coronaria derecha (CD)*. Antes de abrir el corazón, la CD se abrió a partir del *ostium* lo más longitudinal y recto posible con una fina tijera de iris de punta roma. Con discreta tracción desde su terminación, la arteria se disecó separándose del corazón con un mínimo de grasa epicárdica incluida. Una vez extraída, la CD se sometió al mismo procedimiento descrito para la aorta en cuanto a su fijación y almacenamiento.

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

Análisis cualitativo y cuantitativo

1. *Análisis cualitativo*. El procedimiento para el estudio cualitativo 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 de diferentes países. Una vez fijadas y coloreadas las arterias, se identificaron los distintos tipos de lesiones mediante la observación macroscópica y la palpación, o con la ayuda del microscopio estereoscópico si era necesario: a) la estría lipídica (lesión aterosclerótica grado I: estrías o bandas de color amarillo que adquieren un color rojo profundo al teñirlas con Sudán IV); b) la placa fibrosa (lesión aterosclerótica grado II: lesión blanquecina y dura, que protruye a la luz arterial y cuyos bordes se tiñen ligeramente de rojo con Sudán IV), y c) la placa grave, que es la placa complicada o calcificada (lesión aterosclerótica grado III). Se definieron como *placas elevadas* todas las lesiones con protrusión a la luz vascular, como son las placas fibrosas y las placas graves.

2. *Análisis cuantitativo*. Para el análisis cuantitativo se utilizó un plástico transparente colocado sobre la superficie intimal de cada preparación arterial. Sobre este plástico se calcularon los contornos de la arteria (toda la superficie intimal) y en diferentes colores los contornos de cada uno de los tipos de lesiones ateroscleróticas. Para la cuantificación de cada tipo de placa (estria adiposa, placa fibrosa y placa grave) se utilizó un digitalizador acoplado a un PC-Pentium-133Mhz mediante un programa especialmente confeccionado para el objetivo de medir lesiones ateroscleróticas con el sistema aterométrico^{3,10-13}, el Atherosoft I. Cada arteria fue medida en tres ocasiones por tres investigadores expertos diferentes y el promedio obtenido se introdujo en la base de datos como dato primario. Para evitar datos erróneos se analizaron los errores inter e intraobservador.

Análisis estadísticos

Se utilizó el paquete estadístico comercial Number Cruncher Statistical System (NCSS), con media aritmética y desviación estándar (DE) para análisis descriptivos, prueba de la t de Student para análisis comparativos, correlación de Pearson, parcial y canónica, y análisis multivariado mediante ANOVA y MANOVA.

Tabla 2. Valores de las lesiones ateroscleróticas e índices aterométricos. Frecuencia en autopsias y valores medios de superficie intimal afectada en las tres arterias en fumadores y no fumadores

Lesiones ateroscleróticas	Tabaco	Aorta torácica		Aorta abdominal		Coronaria derecha	
		Afectación		Afectación		Afectación	
		Autopsias	Área	Autopsias	Área	Autopsias	Área
		N/%	%	N/%	%	N/%	%
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
Aterosclerosis total	Sí		38,1*		47,8*		15,9
	No		28,7		36,1		15,3
Índices aterométricos							
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

Significación estadística frente a no fumadores (prueba de la t de Student): *p < 0,001; **p < 0,005; ***p = 0,012.

Resultados

En la tabla 2 se puede observar que, para ambas aortas, el 99% de todos los pacientes presentaban estrías adiposas y que el total de superficie intimal afectada fue siempre mayor en los fumadores que en los no fumadores (27,8%), tanto para la AT (37,2 frente a 27,8%), como para la AA (44,0 frente a 32,4%). En las CD los valores fueron muy similares en ambos grupos, si bien los fumadores tenían algo menos de superficie intimal ocupada que los no fumadores (12,1 frente a 13,4%). Esto último se interpretó como debido a que una mayor cantidad de estrías adiposas se habían transformado ya en placas fibrosas en los fumadores, como se puede apreciar en la tabla 2, donde la proporción de placas fibrosas en la AA y la CD en los fumadores duplica la de los no fumadores. Las placas consideradas lesiones elevadas (placas fibrosas y graves) exhibieron valores muy similares a los ya descritos, debido a que 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 más placas fibrosas que en la AT. Los índices ponderativos del sistema aterométrico ofrecieron sus mayores valores de obstrucción y estenosis en los fumadores en la AA y en la CD. De acuerdo con estos resultados, los meno-

res valores del índice de benignidad se observaron en estas dos arterias en los fumadores.

En el grupo de edad 15-24 años se observó que los valores de superficie intimal ocupada por estrías adiposas en los fumadores eran siempre mayores que en los no fumadores en ambas aortas, pero no así en la CD (tabla 3). Esto se interpretó de igual manera como en el razonamiento anterior. En relación con la distribución de las placas fibrosas en la CD, los fumadores presentaron valores dos veces mayores que los no fumadores. Esto se debió a la rápida transformación de las estrías adiposas en placas fibrosas en los fumadores. Resultados similares se observaron para el grupo de edad 25-34 años (tabla 3). El grupo de edad 5-14 años no se analizó por el escaso número de fumadores.

En la tabla 4 se exponen los resultados de los análisis multivariados ANOVA y MANOVA entre los dos grupos de fumadores y no fumadores. En la AT se observa cómo las estrías adiposas presentaron una fuerte significación como variables individuales (ANOVA), del mismo modo que las tres variables en su conjunto en el análisis MANOVA. En la AA las estrías adiposas y las placas fibrosas fueron significativas como variables individuales, y cuando se reunieron las tres también se observó fuerte significación. En la CD las placas fibrosas presentaron significación por ANOVA y las tres variables por MANOVA.

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

Variables	Grupo de edad 15-24 años						Grupo de edad 25-34 años					
	Fumadores (n = 84)			No fumadores (n = 167)			Fumadores (n = 194)			No fumadores (n = 120)		
	AT	AA	CD	AT	AA	CD	AT	AA	CD	AT	AA	CD
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	0,08	1,3	1,7	1,0	4,9	4,4	1,6	3,7	3,0
Placas graves	0	0	0	0	0	0	0,01	0,03	0,12	0,03	0,08	0
Lesiones elevadas	0,4	1,4	2,4	0,8	1,2	1,7	1,7	4,8	4,57	1,7	3,7	3,0
Aterosclerosis total	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	0,8	2,9	5,0	0,02	2,6	3,4	2,1	9,9	9,3	7,8	7,8	6,1
Estenosis	0,9	4,8	7,3	0,02	4,3	12,8	2,3	14,1	32,2	12,0	12,0	17,9
Benignidad	99,5	98,5	97,4	99,1	98,6	98,2	98,9	95,0	95,3	96,1	96,1	96,9

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

Tabla 4. Resultados del análisis multivariante (ANOVA y MANOVA) entre los grupos de pacientes sometidos a autopsia con y sin tabaquismo en los tres segmentos arteriales examinados, usando las variables del sistema aterométrico que representan los tres tipos de lesiones ateroscleróticas

Aorta torácica					
	Entre cuadrado media	Dentro cuadrado media	F	p Anova	p Manova
Estrías adiposas	0,595805	0,047445	12,56	0,0001	0,0001
Placas fibrosas	0,000114	0,002317	0,05	0,9854	
Placas graves	0,0000265	0,000023	1,14	0,3355	
Aorta abdominal					
	Entre cuadrado media	Dentro cuadrado media	F	p Anova	p Manova
Estrías adiposas	0,61223	0,067733	9,04	0,0001	0,00001
Placas fibrosas	0,04404	0,011062	3,98	0,0092	
Placas graves	0,00044	0,0004138	1,06	0,3664	
Coronaria derecha					
	Entre cuadrado media	Dentro cuadrado media	F	p Anova	p Manova
Estrías adiposas	0,08072	0,040262	2,01	0,1157	0,03
Placas fibrosas	0,02257	0,006286	3,59	0,0152	
Placas graves	0,00051	0,000686	0,75	0,5218	

Discusión

En este subestudio del estudio multinacional de autopsias PBDAY de determinantes de aterosclerosis juvenil se demuestra que la prevalencia de las estrías adiposas y de la superficie intimal cubierta por este tipo de lesión aterosclerótica en la AT y la AA, pero no en la CD, era mayor en los fumadores que en los no fumadores. Lesiones más avanzadas como las placas fibrosas, así como las variables de gravedad lesional del sistema aterométrico, predominaban también en los fumadores, especialmente en la AA y la CD. El hallazgo de una relación recí-

proca entre estrías adiposas y placas elevadas en la CD induce a pensar que el tabaquismo acelera la progresión de las lesiones ateroscleróticas, que evolucionan más rápidamente de estrías adiposas a placas fibrosas en los fumadores que en los no fumadores.

Aparte de numerosos estudios de observación, diversos estudios de autopsias han confirmado que el tabaquismo es un potente factor de riesgo de aterosclerosis desde que en 1944 Bowler¹⁶ describiera un método para identificar el tiocianato en suero como indicador del hábito de fumar. Se ha indica-

do que las concentraciones de tiocianato en suero constituyen un indicador más fiable que la historia clínica de que el individuo es fumador^{17,18}. En el estudio PDAY¹⁹ se definió que el individuo fallecido era fumador cuando las concentraciones de tiocianato en el suero *post mortem* eran $\geq 90 \mu\text{mol/l}$ y, con esta técnica, se encontró que la prevalencia de tabaquismo aumentaba con la edad en ambos grupos raciales estudiados, blancos y negros. En este mismo estudio¹⁹ se demostró que el hábito de fumar era un predictor independiente de la extensión de las lesiones ateroscleróticas y de la frecuencia de lesiones elevadas en los mismos territorios de la AT, AA y CD. En otra comunicación del estudio PDAY²⁰, se menciona que la concentración de tiocianato del suero como marcador de tabaquismo se asociaba fuertemente a la prevalencia de lesiones elevadas, en particular de la aorta abdominal, que predominaban en los individuos de raza negra, que también eran más fumadores y tenían concentraciones superiores de colesterol total en sangre que los blancos, por lo que se sugiere que esta asociación indica que la colesterolemia de los fumadores puede ser un importante indicador de aterosclerosis en edades tempranas en adolescentes y varones adultos jóvenes.

Otros investigadores^{21,22} han descrito las ventajas del tiocianato del suero como indicador del hábito tabáquico. En la investigación de la OMS de 5 ciudades⁹, Lifscic²³ observó una asociación positiva del hábito de fumar con las lesiones elevadas y calcificadas de la aorta y de la CD, y comentó que, con el estímulo de la nicotina, el sistema nervioso simpático contribuye a la movilización de los ácidos grasos, colesterol y otros lípidos procedentes de los depósitos de grasa, con aumento de sus concentraciones en sangre. Por otra parte, en el estudio de corazón de Bogalusa²⁴ se observó que, en personas mayores de 20 años con placas fibrosas en la arterias coronarias, los mayores valores correspondían a varones blancos fumadores.

Los resultados del estudio PBDAY demuestran claramente el impacto del hábito tabáquico sobre el desarrollo de lesiones ateroscleróticas ya en edades tempranas. Es importante señalar que en la AA y en la CD, arterias bien conocidas como las más afectadas por la aterosclerosis en adultos y ancianos, es precisamente donde en los fumadores aparecen con más frecuencia las lesiones más avanzadas, como las placas fibrosas. Estas placas son críticas para el desarrollo futuro de la enfermedad aterosclerótica y sus consecuencias orgánicas por su doble condición de hacer protrusión a la luz arterial, reduciendo el calibre del vaso por donde tie-

ne que pasar la sangre, y por la posibilidad de su transformación en un plazo más o menos breve en placas graves, causantes directas de oclusión arterial y episodios isquémicos agudos. El estudio PDAY en población estadounidense^{19,20} y el presente estudio multinacional PBDAY, efectuados en poblaciones con condiciones de vida muy diferentes, exceptuando la edad y las causas de muerte, ofrecen resultados muy similares respecto al elevado potencial aterogénico del tabaquismo en población juvenil, por lo que no está de más hacer hincapié una vez más en lo nocivo de este hábito.

Addendum

(WHO/ISFC-PBDAY, 1986-96) World Health Organization/International Society of Federation Cardiology.

Project Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth(PBDAY)

Miembros del Comité de Dirección

M. Anker, J. Cox (Ginebra, Suiza), J.E. Fernández-Britto (La Habana, Cuba), I. Gyrfas (OMS Ginebra, Suiza), A. Kadar (Budapest, Hungría), G. Mall (Heidelberg, Alemania), P. Nordet (OMS Ginebra, Suiza), N.H. Sternby (Malmö, Suecia), A.M. Vikhert (Moscú, Federación Rusa) y G. Weber (Siena, Italia).

Invitados también

E.G.J. Olsen (Londres, Gran Bretaña), M. Perry (St. Louis, Washington, EE.UU.), R. Wissler (Chicago, EE.UU.), J.P. Strong (Nueva Orleans, EE.UU.).

Centros de referencia del PBDAY

Budapest, Hungría: Prof. A. Kadar y Dr. G. Illyés.
Ginebra, Suiza: Profs. J. Cox y G. Gabbiani.
La Habana, Cuba: Prof. J.E. Fernández-Britto.
Heidelberg, Alemania: Prof. G. Mall y Dr. I. Siemens.
Malmö, Suecia: Prof. N.H. Sternby.
Moscú, Federación Rusa: Prof. A.M. Vikhert.
Siena, Italia: Prof. G. Weber, Drs. P. Tanganelli y G. Bianciardi.

Centros colaboradores PBDAY

Pekín, China: Drs. Wen-Ying Huang y Thao Peizhen.
Berlín, Alemania: Dr. F. Vollmar.
Budapest, Hungría: Prof. A. Kadar y Dr. G. Illyés.
Calabar, Nigeria: Prof. Ed. B. Attahj Provost.
Chandigarh, India: Dr. B.N. Datta.
La Habana, Cuba: Prof. J.E. Fernández-Britto.
Heidelberg, Alemania: Prof. G. Mall, Dr. I. Siemens.
Hong Kong: Prof. F.C.S. Ho y Dr. L.J. McGuire.
Ibadan, Nigeria: Prof. T.A. Junaid.

Centros colaboradores PBDAY

Kaunas, Lituania: Prof. E. Stalioraityte y Z. Januskevicius.
Ciudad de México, México: Drs. L. Cueto y C. Posadas R.
Peradeniya, Sri Lanka: Dr. S. Mendis.
Riga, Letonia: Dr. V.A. Volkov.
Siena, Italia: Profs. G. Weber, G. Bianciardi y P. Tanganelli.
Tashkent, Uzbekistán: Dr. M.S. Abdullakhodjaeva.
Tokio, Japón: Dr. T. Ishii.
Yaoundé, Camerún: Dr. A. Mbakop.

Bibliografía

1. Ruffer SMA. On arterial lesions found in Egyptian mummies (1500 BC-AC 525). *J Path Bact* 1910;11:15:453-9.
2. World Health Statistics Annual, 1989-94. Ginebra: Geneva, 1990-95.
3. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV. Sistema aterométrico: conjunto de métodos y procedimientos para la caracterización de la lesión aterosclerótica. Base científica. *Clin Invest Arterioscler* 1998;10:148-53.
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, Guzman MA. Coronary and aortic atherosclerosis in New Orleans. II. Comparison of lesions by age, sex and race. *Lab Invest* 1978;39:364-9.
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;53:485-645.
10. Fernández-Britto JE. Atherosclerotic lesion: a morphometric study applying a biometric system [thesis of doctor in Medical Sciences (promotion B)]. Berlin: Humboldt University, 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 indices to characterize severity. *Z Klin Med* 1987;42:1885-8.
13. Fernández-Britto JE, Carlevaro PV, Bacallao J, Koch AS, Guski H. The lesion state vector: a new approach to characterize the atherosclerotic lesion. *Zentrbl Allg Pathol Pathol Anat* 1987;133:361-8.
14. Holman RL, McGill HC Jr, Strong JP, Geer JC. Techniques for studying the atherosclerotic lesions. *Lab Invest* 1958;7:42-9.
15. Guzmán MA, McMahan CA, McGill HC, et al. Selected methodology aspects 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. 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;67:45-9.
18. Haley NJ, Axelrad CM, Tilton KA. Validation of self reported smoking behavior with analyses of cotinine and thiocyanate. *Am J Public Health* 1983;73:1204-7.
19. 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 study. *JAMA* 1990;264:3018-24.
20. Strong JP, Oalmann MC, Malcom GT, Newman WP III, McMahan CA and the PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY): rationale, methodology and selected risk factor findings. *Cardiovasc Risk Factors* 1992;2:22-30.
21. 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.
22. Kornitzer M, Vanhemeldonck 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.
23. Lifsic AM. Atherosclerosis in smokers. *Bull World Health Organ* 1976;56:631-8.
24. 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.