

COLABORACIÓN ESPECIAL**LOS ESTUDIOS LONGITUDINALES EN LA PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES****Ignacio Balaguer Vintó**

Cardiólogo Emérito del Hospital de Sant Pau. Barcelona

RESUMEN

Los estudios longitudinales de cohortes bien definidas han contribuido a la identificación de los factores de riesgo de la cardiopatía coronaria y otras complicaciones clínicas de la aterosclerosis. Después de comentar las conclusiones de los estudios de la aterosclerosis experimental y los factores de riesgo sugeridos por el estudio de una serie de infartos de miocardio en adultos jóvenes en comparación con controles apareados, se expone la metodología, el desarrollo y los resultados de los estudios longitudinales realizados en Estados Unidos desde 1949: Twin Cities, Framingham, Pooling Project, Western Collaborative, Puerto Rico, Evans County, NI-HON-SAN, San Francisco, Harvard, Bogalusa y CARDIA. Se presta especial atención a las hipótesis propuestas al inicio del estudio de Framingham y a los obstáculos y cambios para continuar el proyecto después de los primeros veinticuatro años. A continuación se expone el Seven Countries Study, ideado y dirigido por Ancel Keys y primer estudio realizado con metodología centralizada en varios países, y los estudios longitudinales realizados en diversos países de Europa: Whitehall, Manresa, París, British Regional, Northwick Park, Caerphilly, Speedwell, PROCAM. Se analiza el papel de los estudios longitudinales en la metodología de los estudios posteriores: hijos e hijas de los participantes en Framingham, estudios longitudinales basados en cuestionarios, estudios de otros posibles factores de riesgo, prevalencia de factores de riesgo en estudios retrospectivos, ensayos de intervención primaria (MRFT, WHO European Collaborative Trial y el de Goteburgo) y la participación de los equipos entrenados en el Proyecto MONICA. Se señalan los temas todavía en debate en relación con la metodología y los resultados de los estudios longitudinales: exámenes periódicos de los participantes en las cohortes de los estudios epidemiológicos, cambios en la definición de nuevos casos de accidentes vasculares agudos, uso y selección de funciones de riesgo basadas en cartas coronarias para calcular el riesgo individual y factores de riesgo todavía desconocidos.

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares. Prevención. Estudios longitudinales. Factores de riesgo. Estudios de cohortes. Cardiopatía coronaria. Mortalidad. Infarto de miocardio. Colesterol. Hipertensión. Tabaco. Índice de masa corporal.

ABSTRACT**Longitudinal Studies in the Prevention of Cardiovascular Diseases**

Longitudinal studies of well defined cohorts have contributed to the identification of risk factors of coronary heart disease and other clinical complications of atherosclerosis. After commenting on the conclusions of experimental atherosclerosis and risk factors suggested by the study of a series of myocardial infarction in young adults and their matched controls, we discuss the methodology, management and results of longitudinal studies carried out in the United States since 1949: Twin Cities, Framingham, Pooling Project, Western Collaborative, Puerto Rico Evans County, NI-HON-SAN, San Francisco, Harvard, Bogalusa and CARDIA. Special attention is given to the hypothesis proposed at the beginning of the Framingham Study and the obstacles and changes to continue the project after the first twenty-four years. We also expose the Seven Countries Study, designed and managed by Ancel Keys, as the first study performed with centralized methodology in various countries, and the studies in various European countries: Whitehall, Manresa, Paris, British Regional, Northwick Park, Caerphilly, Speedwell and PROCAM. We analyse the role of the longitudinal studies in the methodology of later studies: sons and daughters of the Framingham participants, longitudinal studies based on questionnaires, studies of the other risk factors, prevalence of risk factors in retrospective studies, trials of primary prevention (MRFIT, WHO European Collaborative Trial and Goteburg Study) and the participation of the trained teams in the MONICA Project. We present the issues still under debate in connection with the methodology and results of the longitudinal studies: problems in the periodic examination of the participants in the epidemiologic studies, changes in definition of the new cases of acute cardiovascular events, use and selection of risk functions based on coronary charts to calculate the individual risk and cardiovascular risk factors as yet unknown.

Key words: Cardiovascular diseases. Prevention. Longitudinal studies. Risk factors. Cohort studies. Ischaemic heart disease. Coronary heart disease. Mortality. Myocardial infarction. Cholesterol. Hypertension. Tobacco. Body mass index.

Correspondencia:
Ignacio Balaguer Vintó
Pi i Margall 19, primero, primera.
08024 Barcelona
Correo electrónico: 2297ibv@comb.es

INTRODUCCIÓN

Los estudios longitudinales de observación de cohortes bien definidas han contribuido a la identificación de los datos biológicos y hábitos de vida asociados con mayor riesgo de presentar cardiopatía coronaria clínica y, con menor precisión, de las complicaciones de la aterosclerosis cerebral y periférica. Los principales impulsores de estos estudios fueron profesionales con experiencia que les había llevado a sospechar el papel de lo que denominaron factores de riesgo, creían que su identificación permitiría la prevención o el retraso de la aparición de accidentes cardiovasculares y que el seguimiento de cohortes podría ser útil para confirmarlo. Los métodos utilizados fueron sencillos, como correspondía a su formación y a la metodología existente cuando iniciaron estos estudios. La actual popularidad de los resultados de estos estudios justifica revisar sus aportaciones y también sus límites, aunque en esta exposición no podré prescindir de mi experiencia personal y la amistad que he tenido con sus principales protagonistas.

Precedentes de los estudios longitudinales cardiovasculares

El cardiólogo Paul Dudley White (1886-1973) fue protagonista de la fase previa. Con otros cardiólogos, entre ellos Samuel Levine y HB Sprague, desde 1946 empezó a seleccionar a personas relativamente jóvenes que habían sufrido infarto de miocardio. Paul D White convenció a Menard M Gertler para que se dedicara a realizar un estudio transversal de un número suficiente de personas con infarto de miocardio antes de los 40 años y a las que examinaron antes de cumplir 50 años. Reunieron 97 hombres y 3 mujeres para el estudio transversal que publicaron en un libro en 1954¹. Excluyeron a los sujetos que estaban diagnosticados de diabetes y a los que tenían hipertensión en el momento del examen. Como grupo control seleccionaron a 146 individuos y 97 de ellos fueron

apareados con cada uno de los casos por edad, altura, peso, tipo físico, origen, tipo de ocupación y nivel de actividad física. La elevada proporción de fumadores tanto entre los casos como entre los controles (90% de los enfermos coronarios y 66% de los controles) explica que en aquel momento no se considerase el tabaco como factor de riesgo. Era la situación existente en los hombres adultos relativamente jóvenes de Estados Unidos al acabar la primera mitad del siglo XX y puede contribuir a explicar que la enfermedad coronaria alcanzase entonces su carácter epidémico. Casos y controles diferían en el colesterol sérico con 286,5 mg de promedio de colesterol en los enfermos coronarios y 241,9 mg en los controles. Los autores reconocieron que la hipercolesterolemia de los enfermos coronarios no se explicaba por diferencias en la dieta, por lo que dieron importancia al componente endógeno. Otro de los hallazgos fue que los niveles altos de colesterol y de ácido úrico en los enfermos coronarios menores de 40 años se correlacionaban con un biotipo al que denominaron mesomorfo-endomorfo, más frecuente en los enfermos en comparación con los controles. La confirmación y la ampliación de estas observaciones motivaron los estudios longitudinales de observación.

Los estudios longitudinales cardiovasculares en Estados Unidos

Los estudios longitudinales principales se realizaron en Estados Unidos entre 1947 y 1970 y sirvieron de estímulo y modelo para los que se realizaron posteriormente en otros países.

El Twin Cities Prospective Study

El primer estudio de tipo longitudinal lo inició Ancel Keys en el invierno de 1947-48. Enviaron una carta de invitación a 1.000 industriales y profesionales de St Paul-Minneapolis que tenían empleo considerado

como estable. Seleccionaron a las cincuenta personas más obesas y a las cincuenta más delgadas, cincuenta muy activas y las restantes al azar, hasta un total de 300 que después del examen se redujeron a 281 personas sin cardiopatías ni diabetes. La mayoría de los individuos incluidos pertenecían a la clase alta de un núcleo urbano y eran originarios por sus antepasados de las Islas Británicas, Escandinavia o Alemania. Publicaron resultados de los primeros quince años² que mostraban una mortalidad muy inferior a la del promedio de Estados Unidos de la misma edad, lo que atribuyeron a la selección de los participantes, el nivel educativo y el beneficio del examen anual, por lo que el estudio no fue incluido en análisis posteriores al corresponder a un grupo de voluntarios y no a un colectivo definido.

El estudio de la ciudad de Framingham

En el año 1949 Cassius J Van Slyke, que dirigía el recién creado *National Heart Institute*, propuso a Thomas Doyle Dawber, con el que ya había trabajado antes, que tomara las riendas del estudio que se acababa de iniciar en la ciudad de Framingham, lo que hizo a lo largo de los siguientes años, pasando después el liderazgo a William B Kannel. Framingham era una ciudad de aproximadamente 28.000 habitantes, situada a 18 millas al oeste de Boston. Se escogió Framingham por la estabilidad de la población y la cooperación de los médicos. En las primeras páginas del libro publicado en 1980³, donde describe los resultados de los primeros veinticuatro años, Thomas Dawber afirma que el estudio de Framingham se inició con pleno conocimiento de las dificultades para realizar un estudio epidemiológico de este tipo a largo plazo. Con carácter profético afirma: *The Framingham Study is properly considered an exercise in clinical epidemiology*. En el estudio participó el 68,6% de los individuos convocados. El principal motivo para no acudir al examen fue el miedo a los posibles hallazgos. Dado que el número de parti-

cipantes fue inferior a lo previsto, se añadieron 740 voluntarios. La selección de una muestra representativa es esencial si el objetivo es aplicar a una población mayor los datos de incidencia o prevalencia obtenidos. Pero si el objetivo es intentar observar el valor predictivo de determinados datos a lo largo del tiempo, la necesidad de obtener una población totalmente representativa es menos importante, aunque sigue siendo deseable. No siempre acudieron todos a cada examen, el cual se realizó cada dos años, pero sumando los que acudieron a diferentes exámenes, solo se perdió el 2% de la cohorte inicial. Efectuaron los exámenes médicos jóvenes que habían completado su formación en medicina y cardiología y se habían ofrecido voluntarios para trabajar en Salud Pública durante cortos períodos de tiempo. La recogida de datos por el examen de personas aparentemente sanas no parecía un trabajo satisfactorio y estimulante para médicos entrenados para ver y tratar pacientes y ésta ha sido una razón para explicar el triunfo de la rutina y la acomodación en los exámenes de poblaciones sanas, como en nuestro medio la medicina de empresa o los llamados «chequeos».

Hipótesis iniciales que se probaron durante los primeros veinticuatro años del estudio de Framingham

Resulta interesante recordar cincuenta años más tarde las hipótesis que se querían afirmar o descartar en el Estudio de Framingham. Informan de lo que se creía e interesaba en aquel momento y nos ayudan a comprender cómo ha cambiado nuestra forma de enfocar el problema. Las hipótesis que se probaron de forma clara fueron las siguientes:

1. **La cardiopatía coronaria aumenta con la edad.** La relación con la edad aparecía en las estadísticas de mortalidad. Lo que sorprendía era ver adultos jóvenes con clínica de cardiopatía coronaria y para estos

pacientes se pensaba en la utilidad de identificar los factores de riesgo. También se veía que la enfermedad ocurre antes y con mayor frecuencia en los hombres. A pesar de la menor frecuencia en las mujeres relativamente jóvenes, se incluyeron hombres y mujeres entre los participantes, lo cual ha permitido disponer de información sobre la cardiopatía coronaria de la mujer norteamericana en los años cincuenta y sesenta.

2. Las personas con hipertensión desarrollan más cardiopatía coronaria que las normotensas. Esta segunda hipótesis sorprende por su clara formulación y por el lugar preferente que ocupa entre las hipótesis de Framingham. La mayoría todavía no aceptaban la relación de hipertensión y cardiopatía coronaria. Cuando se examinaron los datos de los primeros veinticuatro años, la cifra de la presión en el examen inicial mostraba que la hipertensión era factor de riesgo de la cardiopatía coronaria y de los accidentes cerebrovasculares. El papel de la presión arterial como factor de riesgo era superior cuando se tomaba como indicador la presión del último examen anterior al evento.

3. El colesterol elevado está asociado con el riesgo de cardiopatía coronaria. El estudio transversal de Gertler y White había mostrado el colesterol elevado en las personas jóvenes con infarto de miocardio y se conocía la producción de aterosclerosis experimental por la dieta con colesterol y lípidos. Comprobar esta hipótesis y ampliarla era para muchos el objetivo prioritario de los estudios longitudinales de seguimiento. El riesgo del colesterol era superior en los más jóvenes. Un hombre de 30-39 años con colesterol de 260 mg, tenía un riesgo cuatro veces superior para sufrir cardiopatía coronaria que un hombre de la misma edad con colesterol inferior a 200 mg. La relación de colesterol y riesgo solo se obtuvo en las mujeres para el grupo de edad de 40-49 años, probablemente por el número relativamente bajo de infartos.

4. Hay aumento del riesgo del desarrollo de la enfermedad coronaria en los pacientes con diabetes mellitus. La descripción del papel de la diabetes como factor de riesgo fue uno de los resultados de los primeros años del estudio de Framingham. Se incluyó como diabético a todo individuo que tenía el diagnóstico de diabetes clínica antes o durante el primer examen (1,9% de la población) y se fueron agregando los sujetos diagnosticados en los exámenes posteriores. Framingham mostró la relación de la diabetes con todas las manifestaciones de la aterosclerosis, incluyendo la claudicación intermitente. La diferencia en la incidencia de casos de infarto de miocardio y de infarto cerebral aterotrombótico entre diabéticos y no diabéticos era superior en las mujeres que en los hombres. El papel de la diabetes en el riesgo no se aprovechó para la prevención hasta mucho más tarde.

5. El consumo de cigarrillos está asociado con aumento de la frecuencia de la cardiopatía coronaria. Cuando se inició el Estudio de Framingham no se había demostrado que el tabaco fuese factor de riesgo coronario debido a la ubicua difusión del hábito de fumar en la población norteamericana masculina, pero muchos pensaban que los efectos agudos de la nicotina sobre el aparato cardiovascular podían tener relación con la enfermedad coronaria y por esta razón se formuló la hipótesis. El Estudio de Framingham permitió observar que el riesgo de infarto de miocardio, y con mayor duración del estudio también el riesgo de angina de pecho, se correlacionaban con fumar cigarrillos. También se observó relación entre el hábito de fumar cigarrillos y la claudicación intermitente.

Hipótesis iniciales que no se probaron de forma convincente durante los primeros veinticuatro años del estudio de Framingham

Algunas no se han probado nunca, otras requerían más tiempo o unas condiciones

diferentes. A continuación se reproducen y comentan las hipótesis que no se probaron:

1. El uso habitual del alcohol se asocia con aumento en la incidencia de cardiopatía coronaria. En aquel momento se creía que el alcohol podía tener algún papel, aunque no parecía importante, en la enfermedad aterosclerosa, pero la atención clínica en relación con los efectos del alcohol se centraba en la cardiomiopatía de causa desconocida observada en alguno de los grandes bebedores.

2. El aumento de la actividad física se asocia con disminución en el desarrollo de la cardiopatía coronaria. Esta hipótesis se agregó poco después del inicio del Estudio de Framingham a pesar de que existían opiniones contradictorias acerca del ejercicio físico, que en parte dependían de la discusión sobre el tipo de ejercicio que podía resultar beneficioso. Los hombres sedentarios mostraban tres veces más frecuencia de cardiopatía coronaria que los muy activos y la diferencia también se observaba en las mujeres.

3. El aumento en la función del tiroides se asocia con disminución en el desarrollo de la enfermedad coronaria. La relación entre tiroides y corazón era contradictoria ya que el hipotiroidismo se asociaba con colesterol elevado y por otra parte se había recurrido a la tiroidectomía o a la irradiación del tiroides para reducir la actividad cardíaca y tratar a pacientes con ágor rebelde cuando se carecía de otros tratamientos.

4. Las cifras altas de hemoglobina o del hematocrito se asocian con aumento del desarrollo de la enfermedad coronaria. Se intentaba relacionar la viscosidad y la posible hipercoagulabilidad en la policitemia con el riesgo de trombosis arterial.

5. El aumento del peso corporal predispone a la enfermedad coronaria. Por las compañías de seguros se sabía que el

exceso de peso se acompañaba de aumento de la mortalidad total, lo que en parte se atribuía a cardiopatía coronaria. Los hombres con peso superior al 20% de la mediana tenían el doble de riesgo de cardiopatía coronaria que los hombres con peso inferior a la mediana. Entre los casos de muerte súbita, había muchos que habían perdido peso en los últimos dos años, lo que quizás podía explicarse por haber decidido perder peso después de la aparición de su enfermedad coronaria.

6. Hay una alta incidencia de cardiopatía coronaria en los que padecen gota. Se relacionaba con el ácido úrico como factor de riesgo, lo que no se confirmó de forma clara durante estos años.

Aparición de factores de riesgo no incluidos en las hipótesis iniciales

En la observación de la cohorte incluida en el Estudio de Framingham se describieron factores de riesgo que no se habían incluido en las hipótesis iniciales. Los signos de hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma fueron un factor de riesgo para todas las manifestaciones de enfermedad coronaria y para el infarto cerebral aterotrombótico. Las alteraciones aisladas de la onda T también fueron indicadores del riesgo coronario. La presencia o la aparición de bloqueos de rama izquierda aumenta el riesgo de cardiopatía coronaria y de infarto de miocardio. El excelente sentido clínico de Dawber le llevó a dedicar el penúltimo capítulo de su libro a la insuficiencia cardíaca congestiva. El antecedente de angina de pecho fue en Framingham un factor de riesgo de la ulterior aparición de insuficiencia cardíaca congestiva. Lo comenta junto al aumento de frecuencia de la insuficiencia cardíaca con la edad y el entonces aceptado concepto de «presbicaardia». En una segunda parte muestra la relación de la insuficiencia cardíaca con la mayoría de los factores de riesgo analizados en Framingham. La hiper-

tensión es el factor que se relaciona más con la aparición de insuficiencia cardiaca congestiva. El último capítulo, *The impact of Framingham Study on medical practice*, ofrece a Dawber la oportunidad para recomendar los cambios en la actitud de los médicos que pueden apoyarse en las conclusiones de los primeros veinticuatro años del Estudio de Framingham. En aquel momento lo más importante era cambiar la pesimista visión de las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis como consecuencia inevitable del proceso del envejecimiento, por la visión optimista de que la aterosclerosis podía prevenirse o por lo menos retardarse.

Otras lecciones del estudio de Framingham

La duración prevista del estudio fue de veinte años. Un comité revisó en 1970 los datos obtenidos y recomendó que se suspendieran los exámenes periódicos de los participantes dado que las hipótesis más importantes ya habían sido adecuadamente examinadas. El *National Heart Institute* indicó que deberían aceptarse las decisiones del comité y por tanto concluir el estudio. Los que no estaban de acuerdo, intentaron que no se tomase la decisión de interrumpir los exámenes. Se sugirió a Thomas Dawber que buscara fondos de otras fuentes para continuarlo como un estudio privado. Con la ayuda del Centro Médico de la Universidad de Boston se lanzó una campaña y con la colaboración de fundaciones, empresas industriales, compañías de seguros e individuos privados, se obtuvieron fondos para realizar los exámenes de los veintidós y veinticuatro años. Con los datos de los primeros veinticuatro años del Estudio de Framingham. Thomas Dawber publicó su libro³. El *National Heart, Lung and Blood Institute* revisó su antigua decisión y decidió financiar la continuación del estudio con un contrato con el Centro Médico de la Universidad de Boston. Los jóvenes investigadores que encuentren dificultades en sus proyectos y los miembros de comités convencidos de su suficiencia para

juzgar, no deben olvidar este relato y recordarlo cuando Framingham es citado actualmente como la Biblia de la epidemiología cardiovascular.

Los estudios longitudinales que condujeron al Pooling Project

En 1964 adoptando el nombre de *Pooling Project* empezaron a sumarse los datos de seis estudios longitudinales que se estaban realizando en Estados Unidos y que se consideraban comparables por la metodología utilizada, y en el año 1978 se publicaron las conclusiones⁴. Se incluyeron dos estudios comunitarios de hombres y mujeres blancas, Framingham y Tecumseh, y tres realizados sólo con hombres, los funcionarios civiles de *Albany Civil* y los empleados y obreros de la Compañía del Gas y de la *Western Electric* de Chicago. En el estudio de la comunidad de Tecumseh, Michigan, se examinó a 8.641 personas entre 1959 y 1960, prestando mayor atención al papel de los factores de riesgo en el estudio transversal⁵. En el *Pooling Project* no se incluyó el *Twin Cities* de Minnesota por estimar que se trataba de un grupo de voluntarios, ni el estudio *Los Angeles Heart Study*, del que muchos datos no se habían obtenido en el examen inicial. En las conclusiones del *Pooling Project* se adivina el papel decisivo de Jeremiah Stamler, quien con Joseph Doyle y Felix Moore formó el comité editorial, cuando se afirma que la relación entre los principales factores de riesgo y la susceptibilidad de presentar cardiopatía isquémica es «consistente, fuerte, graduada e independiente, tiene una secuencia temporal y capacidad predictiva». También reconocen que existen otros factores no identificados. Las conclusiones del *Pooling Project* sirvieron para reforzar las medidas preventivas que se habían recomendado, al menos para los hombres blancos norteamericanos de mediana edad. La lista de responsables de los estudios ilustra sobre los líderes de los estudios longitudinales, la mayoría conocidos más adelante por otras activida-

des. Joseph T Doyle fue el responsable del *Albany Cardiovascular Health Center Study*, Jeremiah Stamler y David M Berkson del *Chicago Peoples Gas Company Study*, Oglesby Paul del *Chicago Western Company Study*, John M Chapman del *Los Angeles Heart Study*, Ancel Keys, Henry Blackburn y Henry L Taylor del *Minneapolis Professional and Business Men Study* y años después del *US Railroad Workers Study*, Frederick H Epstein, Millicent Higgins y Leon D Ostrander del *Tecumseh Community Health Study*. Los autores principales del *Framingham Heart Disease Epidemiology Study* fueron William B Kannel, Thomas R Dawber, William P Castelli, Tavia Gordon, Patricia M McNamara y la lista terminaba con Phillip A Wolf a quien se debe el interés por la inclusión de los accidentes cerebrovasculares.

El Western Collaborative Group Study

Lo iniciaron en 1960 M Friedman y Ray Rosenman. Incluyó a 3.154 hombres de 39-59 años reclutados en diez empresas de California. El periodo de seguimiento fue de ocho años y medio, confirmando la relación entre la cardiopatía coronaria y el nivel de colesterol, la cifra de presión y el hábito de fumar. Meyer Friedman (1911-2001) después de haberse ocupado de las cardiopatías funcionales durante los años de la segunda guerra mundial, se obsesionó con los factores psicosociales que favorecían la cardiopatía coronaria, describiendo el tipo A de conducta como el factor de riesgo principal⁶. En 1980-82 David Ragland y Richard Brand obtuvieron información del estado vital del 99% de los participantes⁷. Las cifras del colesterol, la presión sistólica y el hábito de fumar del examen inicial se relacionaban con la mortalidad coronaria a lo largo de 22 años de observación, pero Ragland y Brand concluyeron que no había relación entre la mortalidad coronaria a lo largo de 22 años y el tipo A o B, o que esta relación era de corta duración. A pesar de la traducción del

cuestionario y de su posible adaptación a distintas culturas, parece que la opinión mayoritaria confirma las conclusiones de Ragland y Brand.

El estudio de Puerto Rico

En 1964 se identificó, mediante visitas casa a casa, a los hombres de 45 a 64 años que vivían en tres áreas urbanas y cuatro áreas rurales de Puerto Rico, los cuales fueron invitados a participar en el estudio y examinados entre 1965 y 1969. Hasta 1977 entró en el estudio de seguimiento un total de 8.793 hombres de 45-64 años, que correspondía al 80% de la población identificada⁸. Mario Garcia-Palmieri ideó este estudio por el interés de conocer el papel de los factores de riesgo en una población con baja incidencia de enfermedad coronaria. Se estudiaron las diferencias en la localización del cáncer con Estados Unidos y las diferencias en la mortalidad coronaria entre zonas urbanas y rurales y con los estudios longitudinales norteamericanos. La mayor mortalidad por cardiopatía coronaria en la población urbana de Puerto Rico se explicó por la mayor presencia de los principales factores de riesgo coronario.

Otros estudios longitudinales en Estados Unidos

Entre 1960 y 1962 se realizó el examen inicial de hombres blancos y negros en Evans County, Georgia, con la finalidad de comparar la prevalencia de factores de riesgo en hombres blancos y negros e iniciar un estudio longitudinal cuyos datos de publicaron en 1971⁹. Otro estudio es el de la *Du Pont Company* que siguió durante muchos años la mortalidad y morbilidad después del infarto de los empleados de la empresa¹⁰.

En 1965 se inició el estudio NI-HON-SAN examinando a individuos japoneses que vivían en Hiroshima y Nagasaki, japo-

neses o descendientes residentes en la isla de Oahu en Hawai y en San Francisco. A los doce años de observación se veía que las diferencias en mortalidad coronaria se correspondían con las diferencias en la prevalencia de los principales factores de riesgo en el examen inicial¹¹. Ralph Paffenbarger, profesor de Epidemiología de la Universidad de Stanford, estudió los beneficios del ejercicio físico por el seguimiento durante 22 años de los obreros del puerto de San Francisco¹² y durante 10 años de los antiguos alumnos de Universidad de Harvard¹³. Los estudios longitudinales en niños y jóvenes se iniciaron con el *Bogalusa Heart Study* que empezó entre 1973 y 1983 con el examen de cuatro poblaciones biraciales en Bogalusa, Louisiana¹⁴ y en 1984 con el estudio *CARDIA* (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) con el examen de 5.116 hombres y mujeres, blancos y negros de 18-30 años en cuatro áreas (Birmingham, Chicago, Minneapolis, Oakland) observando de entrada más peso en los negros y más consumo de tabaco en los de nivel educativo más bajo¹⁵. El *Bogalusa* recibió el apoyo de la Universidad de Louisiana. El *CARDIA* sumó la experiencia de los diversos centros participantes (la Universidad de Alabama, la Northwestern University de Chicago, la Universidad de Minnesota y el Programa Kaiser de California) con el apoyo del NHLBI representado por Peter Savage.

El estudio longitudinal internacional de Ancel Keys: El Seven Countries Study

En el Congreso Mundial de Cardiología celebrado en Washington en septiembre de 1954, Noboru Kimura (1911-1983) que había trabajado para la Fundación Rockefeller, presentó los datos de diez mil autopsias de japoneses comparando la esclerosis arterial con la encontrada en autopsias de Minnesota ofrecidas por White y colaboradores¹⁶. Las diferencias llevaron a Ancel Keys a aumentar su curiosidad para iniciar estudios en diversas poblaciones. Las cifras

bajas de colesterol del suero en la población general de los países del norte del Mediterráneo observadas en Nápoles y Madrid en 1952, en contraste con el colesterol elevado de las minorías de alto nivel socioeconómico y la reducida incidencia de cardiopatía coronaria según la opinión de los médicos de estos países, llevaron a Ancel Keys a empezar en 1957 en Italia un estudio longitudinal de seguimiento de cohortes de hombres de 40 a 59 años de diferentes países, conocido con el nombre de *Seven Countries Study*¹⁷. Ancel Keys explica las dificultades que encontró para que tomasen en consideración su hipótesis de relación de la dieta con la cardiopatía coronaria. Durante el periodo inicial solo convenció a Flaminio Fidanza, joven colaborador del profesor de Fisiología de Nápoles y Frederick Epstein, que había participado en el estudio de Tecumseh. Con el apoyo logístico del Laboratorio de Fisiología de la Universidad de Minnesota y ayudas externas limitadas, Ancel y Margaret Keys empezaron el examen de cohortes transversales de hombres de 40-59 años aprovechando los vacaciones de verano, incluyendo en el examen la determinación del colesterol. La colaboración de Paul D White fue decisiva al comienzo para abrirles todas las puertas. Los investigadores que se incorporaron al *Seven Countries Study* fueron atraídos para probar la hipótesis de Ancel Keys que relacionaba la dieta de lípidos saturados con el promedio de colesterol de la muestra y la frecuencia de la enfermedad. Fueron entrenados en el examen inicial de las cohortes incluidas en el estudio, siempre bajo la guía del grupo de la Universidad de Minnesota, donde se reexaminaban todos los datos. Se trataba de varios estudios longitudinales, obteniéndose datos de las cohortes incluidas a los cinco¹⁸, diez¹⁹, quince^{20,21} y a los veinticinco años^{22,23}. Los datos de la dieta se obtuvieron por interrogatorio y a una muestra de 50 a 60 hombres de cada cohorte de los alimentos de una semana y envío de los equivalentes del peso al laboratorio de Holanda. Henry Blackburn y Henry Taylor analizaron y siguieron la cohorte de ferro-

viarios de Estados Unidos. Martin J Karvonen, Svan Punsar y Aulikki Nissinen fueron sucesivamente responsables de las dos cohortes finlandesas. Daan Kromhout ha sido el principal investigador del estudio de la ciudad de Zutphen en Holanda y promotor del subestudio de la cuantificación de la dieta. Vittorio Puddu, Flaminio Fidanza y después Alessandro Menotti aportaron las cohortes de los ferroviarios de Roma y las poblaciones de Crevalcore y Montegiorgio de Italia. Christ Aravanis y Anastasias Donatas estudiaron cohortes en las islas de Creta y Corfú de Grecia. Ratko Buzina lideró el estudio de las cohortes croatas en Dalmatia y Eslavonia, Srecko Nedeljkovic las tres cohortes serbias (Velika Krsna, Zrenjanin y profesores de la Universidad de Belgrado) y Noboru Kimura e Hironori Toshima las dos rurales del Japón (Tanushimaru y Ushibuka). El *Seven Countries Study* mostró por primera vez diferencias importantes de la frecuencia de la cardiopatía coronaria entre países. Estas diferencias se relacionaban con el consumo de grasas totales y saturadas de los países incluidos, así como con el promedio de colesterol de las cohortes. Por primer vez aparecen fórmulas para calcular el riesgo individual. Para el mismo nivel de riesgo de la cohorte de Estados Unidos, la cardiopatía coronaria era menos frecuente en las cohortes del norte de Europa y el riesgo absoluto era inferior en las cohortes del sur de Europa utilizando los datos del norte de Europa. Las diferencias podían explicarse por un menor tiempo de exposición al riesgo o por la presencia de factores protectores no identificados. A partir de estos datos nació el culto por la denominada dieta mediterránea. Los franceses lo aprovecharon para hablar de su paradoja y de la virtud del vino. St. Leger, Cochrane y Moore habían recomendado en 1979 que se renunciase a averiguar si el efecto protector del vino correspondía a algún componente que pudiera aislarse, en vez de recomendar el uso del vino con sus evidentes ventajas²⁴. La prolongación del Estudio Siete Países permitió investigar el papel del sobrepeso como factor de riesgo y

el papel de las modificaciones en la dieta en los cambios en el promedio de colesterol de una determinada población. Con acierto en su último libro hablan de una experiencia en colaboración de treinta y cinco años bajo el liderazgo de Ancel Keys²⁵. Ha sido el modelo de líder que ha dedicado su prolongada vida a una sola hipótesis y que ha sabido estimular a investigadores de muchos países, destacando siempre los aspectos positivos del esfuerzo individual y de la colaboración.

Los estudios longitudinales europeos

El *Stockholm Prospective Study* sería el más antiguo de los estudios longitudinales europeos. Fue iniciado en 1961 pero Lars Carlson y Lars Erik Böttiger lo centraron en el estudio del nivel de triglicéridos como posible factor de riesgo²⁶. Otros estudios escandinavos precoces fueron de intervención en personas que acudían al sistema sanitario y tenían hiperlipidemia o hipertensión, siendo el más conocido el realizado por Leren en Oslo. El primer estudio longitudinal de una muestra de hombres de la población general se inició en Goteburgo en 1963. En la segunda mitad de los años sesenta comienzan en Europa varios estudios longitudinales de cohortes laborales masculinas: el *Whitehall Study* de funcionarios ingleses, el estudio longitudinal de Manresa y el estudio prospectivo de empleados de París. La segunda generación de estudios europeos longitudinales comienza con el British Regional Heart Study, seguido por otros.

El estudio de Goteburgo

Gösta Tibblin y Lars Wilhelmsen que trabajaban en Sahlgren's Hospital de Goteburgo iniciaron en 1963 un estudio de seguimiento de una cohorte de hombres nacidos en 1913 y a partir de 1973 empezaron el examen de otra cohorte de los nacidos en 1923²⁷. Ambas muestras fueron escogidas al azar de la población de Goteburgo y alrede-

dores y los que ya habían padecido infarto fueron excluidos. Los de la primera cohorte fueron reexaminados varias veces y los de ambas cohortes en 1980-81. La prevalencia de los factores de riesgo tradicionales era similar en ambas cohortes, pero la frecuencia de la enfermedad fue doble en la segunda cohorte. Ancel Keys, con datos del Estudio en Siete Países, ya había mostrado las diferencias en el riesgo absoluto en el simposio que organizó Gösta Tibblin en agosto de 1971 en Skövde, Suecia²⁸. En 1980 se inició en Goteburgo otro estudio con 1.372 mujeres de 39-64 años de una muestra al azar de nacidas en dicha ciudad, a las que se invitó a examinarse y fueron seguidas durante 19 años (*The Goteborg BEDA Study*). Los valores altos de colesterol o triglicéridos prevenían el riesgo coronario, mientras que el descenso del colesterol y del hábito de fumar observados a lo largo del seguimiento coincidieron con marcado aumento de los triglicéridos y aumento moderado del IMC²⁹.

El Whitehall Study de los funcionarios ingleses

Geoffrey Rose fue el líder del grupo que realizó este estudio. Entre 1967 y 1969 se examinaron 18.403 funcionarios de Londres de 40-64 años y los resultados de los primeros cinco años fueron publicados en 1977³⁰. Se prestó atención al riesgo de mortalidad de los que presentaban isquemia con la información obtenida por la aplicación del cuestionario de angor ideado por Geoffrey Rose³¹ y un trazado electrocardiográfico, lo que puede obtenerse en un examen de pocos minutos y no requiere presencia médica. Su objetivo era facilitar la intervención en la fase de inicio de la enfermedad clínica. También señalaron el papel como factores de riesgo del consumo de cigarrillos, la presión arterial, el colesterol y la glicemia obtenida dos horas después de 50 gramos de glucosa. El sedentarismo tenía más mortalidad y no se encontró relación con el peso. Estos factores de riesgo eran predictivos de mortalidad

coronaria para la población incluida pero no lo eran para los que tenían signos de isquemia en el examen inicial. Tres años más tarde Rose y Shipley con los datos de los diez primeros años³², se preguntan si el colesterol de la mayor parte de la población de los países industrializados ya es factor de riesgo, dado que el riesgo sólo es reducido para los valores más bajos.

El Estudio de Manresa

Con Luís Tomás Abadal iniciamos en abril de 1968 el estudio longitudinal de 1.059 hombres de 30-59 años obreros y empleados de una factoría de la ciudad de Manresa, sin signos de enfermedad cardiovascular^{33,34}. Esta población ha sido seguida mediante exámenes periódicos y acceso a la información de los centros sanitarios durante veintiocho años hasta 1996, habiéndose obtenido información final de 1.021 participantes^{35,36}. En esta cohorte con tasas relativamente bajas de incidencia y mortalidad coronaria, el nivel de colesterol y el consumo de cigarrillos del examen inicial se asociaron con la enfermedad coronaria observada a lo largo del período de observación. Por su parte los factores de riesgo de los accidentes cerebrovasculares fueron además de la edad, la hipertensión, el sobrepeso y la presencia de fibrilación auricular³⁵.

El Estudio prospectivo de empleados de París

Jacques Richard, Pierre Ducimetiere y François Cambien iniciaron un estudio longitudinal de empleados, empezando por policías de París, que aceptaron participar. La entrada de participantes en el estudio se prolongó durante varios años, terminando la primera serie en 1972 y la segunda en 1985. La baja frecuencia de nuevos casos de cardiopatía isquémica en Francia les llevó en 1980 a comparar sus resultados con el Seven Countries y el Pooling Project³⁷.

El British Regional Heart Study

Bajo el liderazgo de A Gerald Shaper, profesor de epidemiología clínica de Londres se inició este estudio con tres fases. La primera sirvió para comprobar las diferencias de mortalidad y morbilidad coronaria entre las diversas áreas de Inglaterra, Gales y Escocia prestando especial atención a la densidad del agua, la lluvia, la temperatura y la situación socioeconómica. En la segunda se seleccionaron 25 ciudades partiendo de los datos de la primera fase y se examinaron hombres de mediana edad, escogidos de consultas de atención primaria³⁸. Esta segunda fase se realizó entre 1978 y 1980 y la tercera, el estudio longitudinal se comenzó con 7.727 hombres de 40-59 años de 24 ciudades de Inglaterra, Gales y Escocia y los datos empezaron a publicarse con la experiencia de cinco años de seguimiento³⁹. Colesterol, presión arterial y consumo de cigarrillos tiene un alto poder predictivo, mientras que el sobrepeso, el colesterol HDL y los triglicéridos lo pierden cuando se tienen en cuenta los tres factores principales. Datos de 16 a 20 años de seguimiento han permitido estimar a largo plazo el peso de los tres principales factores de riesgo: colesterol, presión diastólica, consumo de cigarrillos⁴⁰.

El Northwick Park Heart Study

Estudio prospectivo destinado al estudio de la función hemostática en relación con el riesgo de la cardiopatía isquémica. Liderado por TW Meade, incluyó hombres y mujeres de tres lugares de trabajo en el noreste de Londres reclutados entre 1972 y 1978. En 1986 se publicaron los datos de los primeros cinco años⁴¹. Se insistió en el papel del fibrinógeno como factor de riesgo.

Los Caerphilly y Speedwell Collaborative Heart Disease Studies

También centrados en el estudio de los factores hemostáticos en una población de

4.860 hombres de mediana edad reclutados entre 1979 y 1983. Los de Caerphilly escogidos por la fecha de nacimiento en un área definida, los de Speedwell procedentes de consultas médicas⁴².

El estudio PROCAM

Entre 1979 y 1985 se reclutaron hombres y mujeres, empleados en 52 empresas dentro de un radio de 100 km de la ciudad de Münster y con edad de 16 a 65 años. La participación voluntaria osciló entre el 40 y el 80% de los elegibles. La muestra quedó formada por 5.527 hombres y 3.155 mujeres y fueron seguidos durante once años. La información posterior al examen inicial se obtuvo mediante cuestionarios. El riesgo observado era inferior al calculado con la fórmula de Framingham. El evaluar estas diferencias, Hense y col⁴³ señalan que en el PROCAM pueden pasar desapercibidos los infartos no diagnosticados y los silenciosos. Sus autores han dado a este estudio una gran difusión.

Contribución de los estudios longitudinales a los estudios posteriores

El modelo adoptado por los estudios longitudinales basado en la invitación a los posibles participantes para formar la cohorte, la realización del examen inicial de los que han aceptado participar, el seguimiento a lo largo del tiempo incluyendo en la mayoría de los estudios exámenes repetidos de los supervivientes, alcanzó con los años amplia difusión y sirvió de fuente de inspiración para otros estudios con diferencias considerables en la metodología, en particular la reducción de los exámenes iniciales y periódicos y el incremento en el uso de cuestionarios para sustituir los exámenes. El equipo de Framingham aprovechó la experiencia para realizar un segundo estudio con los hijos de los participantes. El grupo de medicina preventiva de Harvard ha organizado un estudio del personal sanitario a largo plazo

mediante cuestionarios periódicos. Los estudios longitudinales han creado las condiciones ambientales y formado los equipos capaces de poner en marcha los primeros ensayos de intervención en prevención primaria. También se han aprovechado los datos de mortalidad y de registros de nuevos casos para la valoración retrospectiva de los factores de riesgo con datos obtenidos de estudios transversales realizados con esta finalidad. Los equipos entrenados en los estudios transversales y longitudinales anteriores a 1980, fueron la base en la que se apoyó el que ha sido el proyecto más ambicioso de investigación epidemiológica en el campo cardiovascular que recibió el nombre de Proyecto MONICA, de la OMS y que ha ocupado la atención de la mayoría de los investigadores durante un cuarto de siglo.

La segunda generación de Framingham

La prolongación del estudio de Framingham les permitió realizar un segundo estudio con los hijos de la primera generación, empezando por la comparación de los niveles de los principales factores de riesgo cuando tenían la edad en que sus padres entraron en el estudio⁴⁴.

Estudios longitudinales basados en cuestionarios

Charles Hennekens y su equipo de Medicina Preventiva de Harvard han seguido 22.071 hombres médicos y 121.700 enfermeras, libres de antecedentes de enfermedad cardiovascular durante más de diez años con cuestionarios e información sobre las causas de muerte. El envío de encuestas les ha permitido adquirir información prospectiva o retrospectiva de estas dos cohortes que ofrecen garantías de objetividad por su formación profesional. Hay numerosas publicaciones con los resultados de estos estudios. Así el estudio prospectivo de los médicos ha mostrado menor mortalidad para los que

consumían cantidades moderadas de alcohol⁴⁵. Otro posible factor de riesgo asociado ha sido el contenido de vitamina C de la dieta inicial obtenida por cuestionario de 85.118 enfermeras seguidas desde entonces durante dieciséis años⁴⁶.

Estudios de otros posibles factores de riesgo

Los estudios longitudinales han mostrado su limitación para evidenciar la presencia de posibles factores de riesgo con un papel más reducido que los principales. Estas limitaciones se han puesto de manifiesto en los estudios que incluían la comparación de hábitos dietéticos, deducidos del examen inicial. Así Kay-Tee Khaw y Elizabeth Barrett-Connor siguieron 859 hombres y mujeres de 50-79 años del Rancho Bernardo del sur de California durante 12 años, partiendo de un examen inicial que incluía información de la ingesta de fibra⁴⁷. El papel de la fibra era inferior cuando se tenían en cuenta los factores de riesgo principales.

Estudios retrospectivos

Como ejemplo del uso de los estudios longitudinales para evaluar posibles factores de riesgo tenemos el aprovechamiento de los datos de la dieta en las muestras del Seven Countries Study para el estudio del consumo de pescado de la población de Zutphen⁴⁸. Otro modelo es el seguido en el estudio REGICOR donde aprovechando el registro de nuevos casos existente y los datos de mortalidad, se ha efectuado un examen de factores de riesgo en una muestra de la población de la provincia de Girona⁴⁹.

El proyecto Multifactorial Risk Factors Intervention Trial (MRFIT)

Mientras que en Europa se planteó la realización de estudios de intervención modestos pero factibles por el gasto, en Estados

Unidos se proyectó un proceso faraónico, que recibió el nombre de MRFIT. Varios centros buscaron voluntarios que se sometieran a examen. Con ello se obtuvo información de los principales factores de riesgo de una cohorte superior a 300.000 participantes. Los certificados de defunción de los que murieron en los siguientes cinco años, dieron una base muy sólida a los datos obtenidos en los estudios longitudinales. El ensayo de intervención no dio los resultados esperados⁵⁰. Los dos grupos seleccionados de individuos con alto riesgo compararon la intervención realizada por los expertos del Proyecto en cambios de conducta, con la atención sanitaria normal para personas que habían acudido voluntariamente para conocer su riesgo y eran enviados a su médico con el informe de los hallazgos del examen que confirmaban el riesgo. El aparente fracaso del proyecto, pese a su coste económico, frenó la aprobación del gasto de ulteriores proyectos de prevención. De forma no prevista el MRFIT confirmó a largo plazo la baja mortalidad cardiovascular y no cardiovascular de los que tenían bajo riesgo al inicio del MRFIT a los que se sumaron los que estaban en las mismas condiciones del proyecto de detección laboral de Chicago⁵¹.

Los primeros estudios europeos de intervención en prevención primaria

Los resultados de los estudios longitudinales llevaron a ensayar a partir de 1970 programas de intervención sobre los principales factores de riesgo, dividiendo la población en grupos de intervención y grupos de control. Se basaban en promover cambios en los hábitos que favorecían los factores de riesgo y en general había dos niveles de intervención: población general y grupo de la población con mayor riesgo. Los dos primeros estudios fueron *el WHO European Collaborative Trial in the Multifactorial Prevention of CHD*⁵²⁻⁵⁴ iniciado en Inglaterra por Geoffrey Rose, Hugh Tunstall-Pedoe y RF Heller y al que se agregaron Bélgica (Marcel Kor-

nitzer y Guy de Backer), Italia (Alessandro Menotti), Polonia (Stephan Rywik, y Jan Snajd) y España (Ignacio Balaguer Vintró, Susana Sans Menéndez y Luis Tomás Abadal) y el Multifactorial Primary Prevention Trial de Goteburgo (Lars Wilhelmsen⁵⁵).

El Proyecto MONICA de la OMS

A comienzos de los ochenta existía información procedente de poblaciones de muchos países sobre el papel de las enfermedades cardiovasculares y en particular de la cardiopatía coronaria a partir de las estadísticas de mortalidad, de los registros de accidentes agudos y de los estudios transversales y longitudinales. Zbynek Pisa, responsable de la Unidad de Enfermedades Cardiovasculares de la OMS, Ginebra, propuso aprovechar el entrenamiento y la experiencia de los investigadores para realizar un estudio más ambicioso⁵⁶, el denominado Proyecto MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease). De los estudios longitudinales ya realizados el Proyecto MONICA recogía ante todo la experiencia en metodología de los exámenes de muestras de la población y la existencia de investigadores preparados en el descubrimiento y calificación de los nuevos casos. A diferencia de los estudios longitudinales, el Proyecto MONICA examinó muestras escogidas al azar al principio y al final de la población incluida en el estudio y recogió los cuadros clínicos agudos del total de la población, obteniéndose datos de 32 centros de cuatro continentes. La muestra española cuyos investigadores principales han sido Ignacio Balaguer Vintró y Susana Sans Menéndez, correspondía a cinco comarcas de Cataluña (Bages, Berguedá, Solsonés, Vallés Occidental y Vallés Oriental) e incluía varias ciudades industriales importantes como Sabadell, Terrassa, Manresa, Granollers y varias poblaciones del área metropolitana de Barcelona.

El objetivo del Proyecto MONICA ha sido observar las relaciones de los cambios

en los principales factores de riesgo (colesterol, presión, tabaco) con las modificaciones en la frecuencia de casos fatales y no fatales de cardiopatía coronaria a lo largo de diez años. El segundo objetivo ha sido observar las relaciones entre los cambios en el tratamiento de los ataques coronarios agudos y el porcentaje de muerte en los primeros 28 días. Se establecieron también objetivos para los centros que participaron en el estudio de los accidentes vasculocerebrales.

Temas todavía en debate en relación con los estudios longitudinales

Aspectos claves de los estudios longitudinales siguen siendo temas de debate e interés en los estudios que se están planeando y realizando en la actualidad.

Exámenes de los participantes en las cohortes de los estudios epidemiológicos

La experiencia acumulada a lo largo del tiempo ha mostrado la utilidad de un número limitado de observadores en los exámenes de participantes en los estudios, así como la necesidad de entrenamiento previo para obtener datos comparables. Este debe comprender el aprendizaje y la comprobación de los resultados obtenidos, tanto en el uso de técnicas de exploración como en la administración de cuestionarios. La experiencia adquirida en los estudios longitudinales efectuados en países desarrollados puede ser muy útil para objetivar y hacer comparables los datos que se obtengan en los exámenes transversales de los países en vías de desarrollo. Estos últimos son indispensables para adquirir información acerca de la futura epidemia de enfermedad cardiovascular en estos países⁵⁷.

Definición de los nuevos casos de accidentes clínicos agudos

La introducción de biomarcadores más específicos ha modificado el número de casos

en los que actualmente se puede establecer el diagnóstico de infarto de miocardio agudo. Con la finalidad de mejorar los resultados de los futuros trabajos clínicos y epidemiológicos, las sociedades científicas han redactado un documento conjunto⁵⁸. El aumento en el número de nuevos casos se debe a la introducción de la determinación de las troponinas, lo cual no sucede en todos los hospitales del mundo y por tanto las diferencias deberán tenerse en cuenta al estimar la frecuencia en especial en los países en vías de desarrollo.

Utilización de fórmulas para calcular el riesgo individual

Las primeras fórmulas para calcular el riesgo individual fueron obtenidas del *Seven Countries Study*, señalando las diferencias en el riesgo absoluto entre países, mientras se mantenían las diferencias en el riesgo relativo en cada cohorte de diversos países. En los últimos años se ha difundido el uso de la fórmula obtenida del estudio de Framingham. Esta fórmula se ha aplicado con éxito en las poblaciones del norte y oeste de Europa⁵⁹, pero dan un riesgo absoluto excesivo cuando se aplican a las poblaciones del sur de Europa⁶⁰. Con objeto de mejorar el riesgo individual en Europa, el estudio SCORE reunió los datos de mortalidad de causa cardiovascular obtenidos de 12 estudios de cohortes europeas con un total de 88.080 mujeres y 117.098 hombres. Se ofrecieron tablas de riesgo aplicables a países con riesgo elevado y otras para los países con bajo riesgo⁶¹. Estas tablas de riesgo han sido la base para las últimas recomendaciones de prevención cardiovascular promovidas por la Sociedad Europea de Cardiología y otras siete sociedades europeas⁶².

Los factores de riesgo que los estudios longitudinales han identificado y los que no han descubierto

Puede afirmarse que los estudios longitudinales han permitido reconocer en una pri-

mera etapa tres factores principales de riesgo y en una segunda otros tres, permitiendo aceptar seis factores asociados o relacionados de forma que pueden agruparse de dos en dos: colesterol total y valores inversos de colesterol HDL, hipertensión y diabetes, consumo de cigarrillos y fibrinógeno⁶³. Los datos del estudio de Framingham permiten calcular el riesgo usando los valores del cociente colesterol total/HDL, lo que se propuso como alternativa válida al de los valores del colesterol total⁶⁴, aunque sigue siendo tema de controversia en la aplicación práctica. En los estudios longitudinales que incluyeron la determinación del fibrinógeno inicial, como el de Goteburgo⁶⁵, se comprobó su papel de factor de riesgo coronario importante. Otros posibles factores, como el sobrepeso, sólo se han confirmado en los estudios de observación más prolongados y en determinadas culturas. Se han intentado evaluar otros posibles factores mediante la utilización de estudios del tipo casos y controles, a menudo extrayendo la muestra de cohortes de los estudios longitudinales. El tamaño de la fracción de riesgo no identificado sigue dependiendo de los procedimientos metodológicos utilizados para evaluar el riesgo. Pero no debe impedir tener las ideas claras sobre los puntos clave en los que debe apoyarse la prevención.

BIBLIOGRAFÍA

- Gertler MM, White PD. Coronary Heart Disease in Young Adults. A Multidisciplinary Study. Cambridge Mass: Harvard Medical Press; 1954.
- Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years. *Circulation* 1963; 28: 381-95.
- Dawber TR. The Framingham Study. The Epidemiology of Atherosclerosis Disease. Cambridge Mas. Londres: Harvard University Press; 1980.
- The Pooling Project 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. *J Chron Dis* 1978; 31: 201-306.
- Epstein FH, Ostrander LD, Johnson BC, Payne MW, Hayner NS, Keller JB, Francis T. Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community – Tecumseh, Michigan. *Ann Intern Med* 1965; 62: 1170-88.
- Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins D, Friedman M, Straus R, Wurm M. Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study. Final Follow-up experience of 8 ½ years. *JAMA* 1975; 233: 872-7.
- Ragland DR, Brand RJ. Coronary heart disease mortality in the Western Collaborative Group Study. Follow-up experience of 22 years. *Am J Epidem* 1988; 127: 462-75.
- Garcia-Palmieri M, Sorlie PD, Havlik RJ, Costas R, Cruz-Vidal M. Urban-rural differences in 12 year coronary heart disease mortality: the Puerto Rico Heart Health Program. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 285-92.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Cassel JC, Tyroler HA. Multivariate analysis of risk of coronary heart disease in Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 1971; 128: 943-48.
- Pell S, Fayerweather WF. Trends in the incidence of myocardial infarction and in the associated mortality and morbidity in a large employed population: 1957-1983. *J Engl J Med* 1985; 312: 1005-11.
- Yano K, MacLean ChJ, Reed DM, Shimizu Y, Sasaki H, Kodama K, Kato H, Kagan A. A comparison of the 12-year mortality and predictive factors of coronary heart disease among Japanese men in Japan and Hawaii. *Am J Epidem* 1988; 127: 476-87.
- Paffenbarger RS Jr, Laughlin ME, Gima AS, Black RA. Work activity of longshoremen as related to death from coronary heart disease and stroke. *N Engl J Med* 1970; 282: 1109-13.
- Paffenbarger RS Jr, Wing AL, Hyde RT. Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol* 1987; 108: 161-75.
- Croft JB, Webber LS, Parker FC, Berenson GS. Recruitment and participation of children in a long-term study of cardiovascular disease: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 436-48.
- Friedman G, Cutter GR, Donahue RP, Hughes GH, Hulley SB, Jacobs DR, Liu K, Savage PJ. CAR-DIA: Study design, recruitment, and some charac-

- teristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 1105-16.
16. Kimura N. Análisis de 10.000 autopsias en el Japón. En *Tendencias Mundiales en Cardiología*. Madrid: Alhambra; 1958.p.25-35.
 17. The Seven Countries Study. A scientific adventure in cardiovascular disease epidemiology. Ed por D Kromhout, A Menotti, H Blackburn. Utrecht: Brouwer Offset; 1993.
 18. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41(Suppl I): 1-211.
 19. Keys A. Seven Countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge and London, A Commonwealth Fund Book. Harvard University Press; 1980.
 20. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis Ch, Blackburn H, Buzina R et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 903-15.
 21. Menotti A, Conti S, Giampaoli S, Mariotti S, Signoretti P. Coronary risk factors predicting coronary and other causes of death in fifteen years. *Acta Cardiológica* 1980; 35: 107-120
 22. Kromhout D, Nissinen A, Menotti A, Bloembeg B, Pekkanen J, Giampaoli S. Total and HDL cholesterol and their correlates in elderly men in Finland, Italy and the Netherlands. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 855-63.
 23. Menotti A, Keys A, Kromhout D, Blackburn H, Aravanis Ch, Bloembeg B, Buzina R, Dontas A, Fidanza F, Giampaoli S, Karvonen M, Lanti M, Mohacek I, Nedeljkovic S, Nissinen A, Pekkanen J, Punsar S, Seccareccia F, Toshima H. Intercohort differences in coronary heart disease mortality in the 25-year follow-up of the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol* 1993; 9:527-36.
 24. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979; i: 1017-20.
 25. Lessons for Science from the Seven Countries Study. A 35-year collaborative experience in cardiovascular disease epidemiology. H Toshima, Y Koga, H Blackburn, A Keys ed. Tokyo: Springer-Verlag; 1994.
 26. Carlson LA, Böttiger LE. Risk factors for ischaemic heart disease in men and women. Results of the 19-year follow-up of the Stockholm Prospective Study. *Acta Med Scand* 1985; 218: 207-11.
 27. Welin J, Larsson R, Svandsudd N, Wilhelmsen L, Tibblin G. Why the incidence of ischaemic heart disease in Sweden is increasing? Study of men born in 1913 and 1923. *Lancet* 1983; i: 1087-89.
 28. Preventive Cardiology, Ed. Gösta Tibblin, Ancel Keys, Lars Werkö. Stockholm: Almqvist & Wiksell;1972.
 29. Johansson S, Wilhelmsen L, Lappas G, Rosengren A. High lipid levels and coronary disease in women in Goteborg – outcomes and secular trends: a prospective 19 year follow-up in the BEDA study. *Eur Heart J* 2003; 24: 704-16.
 30. Rose G, Reid DD, Hamilton PJS, McCartney P, Keen H, Jarrett RJ. Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart disease. *Lancet* 1977; i: 105-09.
 31. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular survey methods. Geneva: World Health Organization;1982.
 32. Rose G, Shipley M. Plasma cholesterol concentration and death from coronary heart disease: 10 year results of the Whitehall study. *Br Med J* 1986; 293: 306-7.
 33. Tomás Abadal L, Balaguer Vintrolá 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: 127-35.
 34. Tomás Abadal L, Varas Lorenzo C, Bernades Bernat E, Balaguer Vintrolá I. Coronary risk factors and a 20-year incidence of coronary heart disease and mortality in a mediterranean industrial population. The Manresa Study, Spain. *Eur Heart J* 1994; 15: 1028-36.
 35. Tomás Abadal L, Puig T, Balaguer Vintrolá I. Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 15-20.
 36. Tomás Abadal L, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintrolá I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1146-54.
 37. Ducimetiere P, Richard JL, Combien F, Rakotovo R, Claude JR. Coronary heart disease in middle-aged frenchman. Comparison between Paris Prospective Study, Seven Countries Study and Pooling Project. *Lancet* 1980; i: 1346-50.
 38. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Cohen NM, Wale CJ, Thompson AG. British Regional Heart

- Study: cardiovascular risk factors in middle-aged men in 24 towns. *Br Med J* 1981; 283: 179-86.
39. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Phillips AN, Whitehead TP, Macfarlane PW. Risk factors for ischaemic heart disease: the prospective phase of the British Regional Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 197-209.
 40. Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Walker M. Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. *Eur Heart J* 2003; 24: 1719-26.
 41. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WRS, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principals results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; ii: 533-7.
 42. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetman PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PhJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Study. *Circulation* 1991; 83: 836-44.
 43. Hense HW, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003; 24: 937-45.
 44. Feinleib M, Garrison RJ, Stallones L, Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM. A comparison of blood pressure, cholesterol and cigarette smoking in parents in 1950 and children in 1970. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 291-303.
 45. Camargo CA, Hennekens ChH, Gaziano JM, Glynn RJ, Manson JE, Stampfer MJ. Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. *Arch Intern Med* 1997; 157: 79-85.
 46. Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, Spiegelman D, Hu FB, Manson JE, Willett WC. Vitamin C and risk of coronary heart disease in women. *J Am Coll Med* 2003; 42: 246-52.
 47. Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary fiber and reduced ischaemic heart disease mortality rates in men and women: a 12-year prospective study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 1093-102.
 48. Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander DC. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-09.
 49. Masiá R, Peña A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, Covar M, Aubó C, Elosua R and the REGICOR investigators. High prevalence of cardiovascular risk factors in Girona, Spain a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 707-15.
 50. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Shervin R, Shih, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level and mortality findings in men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-500.
 51. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, Dyer AR, Liu K, Greenland Ph. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy. Findings of 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999; 282: 2012-18.
 52. Rose G, Heller RF, Tunstall Pedoe H, Christie DGS. Heart disease prevention project: a randomised controlled trial in industry. *Br Med J* 1989; i: 747-51.
 53. Tunstall Pedoe H, Sans Menéndez S, Balaguer Vintó I, en nombre del Grupo Colaborativo Europeo de la OMS. Cambios en los factores de riesgo coronario durante 6 años de intervención en el Ensayo Multifactorial Colaborativo de la Organización Mundial de la Salud. *Rev Esp Cardiol* 1989; 42, supl 1: 3-16.
 54. WHO European Collaborative Group. European collaborative trial of multifactorial prevention of coronary heart disease: final report on a 6-year results. *Lancet* 1986; i: 869-72.
 55. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Tibblin G, Wedel H, Pennert K, Vedin A, Wilhelmsson C, Werkö L. The multifactor primary prevention trial in Göteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986; 7: 279-88.
 56. MONICA: Monograph and Multimedia Source Book. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors and populations trends (1979-2002). Ed Hugh Tunstall-Pedoe. Geneva: World Health Organization; 2003.
 57. Yusuf S, Reddy S, Ôunpu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. II Variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001; 104: 2855-64.
 58. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for

- acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: A statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee, World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; The European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation* 2003; 108: 2543-49.
59. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MPJ, Croft P, Neary RH. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. *BMJ* 2000; 320: 676-7.
60. Menotti A, Puddu PE, Lanti P. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
61. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, DeBacker G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
62. DeBacquer G, Ambrosioni E, Borch-Johansen K, Brotons C, Dallongeville J, Ebrahim S, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
63. Balaguer Vintró I. Epidemiología de la cardiopatía isquémica. Avances y controversias. En *Cardiopatía isquémica*. Ed por P Zarco. Madrid: Clínicas Médicas de España, Editorial Médica Panamericana; 2000.p. 23-42.
64. Kannel WB. Contribution of Framingham Study to the conquest of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 109-12.
65. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsand-Bengsten K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-5.