

Colesterol plasmático y riesgo de infarto agudo de miocardio

M. CIRUZZI^A, V. RUDICH^{*}, J. ROZLOSNIK^A, J. CESAR, H. DELMONTE, C. PATERNO, S. SOIFER, P. PRAMPARO^A, A. ALFONSO, H. SCHARGRODSKY^A, por los investigadores del Estudio FRICAS del Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología

^{*} Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 11/95 Aceptado: 4/96

Dirección para separatas: Dr. Mario Alejandro Ciruzzi, Sarmiento 3760, 3^{er} piso "B", Buenos Aires, Argentina

^A Miembro Titular SAC

Antecedentes

Los estudios epidemiológicos internacionales afirman que los valores de colesterol sérico elevado se asocian con la enfermedad coronaria. Son escasos los datos actuales referidos a nuestro país.

Objetivos

Calificar y cuantificar el tipo de relación entre los niveles de colesterol sérico y el infarto agudo de miocardio, e identificar otros factores de riesgo que expresen una interacción con la hipercolesterolemia.

Material y método

Estudio caso-control que incorporó, en 35 centros médicos de la Argentina, 1.060 pacientes con infarto agudo de miocardio y 1.071 controles. El colesterol plasmático fue obtenido antes de las 24 horas del inicio de los síntomas del infarto agudo de miocardio. Se estratificó a los sujetos de acuerdo con los quintilos de colesterol sérico.

Resultados

Luego de un análisis de regresión logística y en relación con un nivel de colesterol menor a 178 mg/dl, los riesgos relativos para infarto agudo de miocardio de aquellos con niveles de 179-199 mg/dl, 200-218 mg/dl, 219-246 mg/dl y más de 246 mg/dl fueron respectivamente para los hombres de 1,10, 1,39, 2,18 y 3,01 (tendencia de $X^2 = 82,71$; $p < 0,001$) y para las mujeres de 1,30, 2,83, 2,83, 3,75 (tendencia de $X^2 = 27,65$; $p < 0,001$). Se observó una tendencia a elevar el riesgo de infarto agudo de miocardio del quintilo inferior al superior, para todas las covariables analizadas. Para investigar la interacción de la hipercolesterolemia con otros factores de riesgo coronario conocidos, se evaluaron los riesgos relativos de éstos, solos y asociados con colesterol mayor a 240 mg/dl. Se halló un efecto multiplicativo con hipertensión arterial, diabetes y tabaquismo.

Conclusiones

Se observó una relación positiva y gradual entre los niveles de colesterol plasmático y el desarrollo de infarto agudo de miocardio. No se halló un nivel de colesterol sérico a partir del cual se evidenciara una reducción del riesgo. Se encontró una interacción positiva de la hipercolesterolemia con la hipertensión arterial, la diabetes y el tabaquismo. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (3): 267-276.

Palabras clave Infarto agudo de miocardio - Colesterol sérico - Factores de riesgo coronario - Diseño caso-control

El aumento de la tasa de mortalidad por cardiopatía coronaria ha influido para que en los países desarrollados se movilicen esfuerzos orientados a establecer terapéuticas y modificaciones en el estilo de vida. (1, 2) La elaboración de estas políticas se ha sustentado en los datos brindados por numerosos estudios epidemiológicos, que han contribuido de manera significativa al conocimiento de la evolución de la enfermedad coronaria y sus factores de riesgo. (3-7) Entre éstos, el estudio de los Siete Países mostró que la relación más estrecha de la cardiopatía isquémica se observaba con los niveles de colesterol plasmático y el consumo de grasas saturadas. (5) Otros estudios confirmaron estos datos, pero destacaron que la asociación entre la mortalidad coronaria y los niveles de colesterol sérico muchas veces no guarda una relación constante. (8, 9)

La existencia de regiones con diferentes incidencias de cardiopatía coronaria, y el hallazgo de zonas en las que los lípidos plasmáticos reflejan una asociación más consistente que en otras, determinó que numerosos países efectuaran estudios epidemiológicos con el propósito de elaborar políticas preventivas propias. (10-16) Por consiguiente, estos países desarrollaron la primera etapa de cualquier estrategia dirigida a la prevención de una enfermedad, o sea, identificar y cuantificar en primer lugar en su propio terreno los factores de riesgo de la misma.

En Argentina tenemos datos que expresan la prevalencia de los diferentes niveles de colesterol plasmático. (17-23) Pero es necesario disponer de estudios analíticos que permitan estimar el grado de asociación entre la cardiopatía isquémica y los lípidos séricos. Ante la necesidad de implementar conductas preventivas basadas en datos poblacionales actualizados de nuestro país, el objetivo de esta investigación fue calificar y cuantificar la asociación del infarto agudo de miocardio (IAM) con el colesterol plasmático e identificar otros factores de riesgo que potencialmente pudieran multiplicar el riesgo.

MATERIAL Y METODO

Con la base de un diseño caso-control se incorporaron 2.131 pacientes provenientes de 35 centros médicos de la Capital Federal, Gran Buenos Aires y de 9 provincias argentinas. Estos datos formaron parte de un estudio multicéntrico llevado a cabo con otros países de América.

Se revisaron todas las fichas y las que se hallaban incompletas fueron devueltas a los investigadores para su corrección. Se descartaron aquéllas con datos confusos o con ausencia de información básica como edad, sexo, peso, altura, antecedentes clínicos y colesterol plasmático.

Los casos fueron 1.060 pacientes portadores de un primer IAM, admitidos en las unidades coronarias de

los centros participantes entre noviembre de 1991 y agosto de 1994. La edad promedio de los mismos fue de $59,83 \pm 12,59$ años. Se los incluyó si cumplían dos de los siguientes criterios para definir IAM: 1) cuadro clínico (precordialgia de más de 30'), 2) valores enzimáticos elevados y 3) ECG con nuevas ondas q.

Los controles eran pacientes apareados a los casos por edad y sexo que habían ingresado a los centros asistenciales por patologías no relacionadas con los factores de riesgo coronario conocidos ni con enfermedad cardiovascular. Sus cuadros clínicos eran traumatológicos (56%), enfermedades quirúrgicas (25%) y otras patologías como enfermedades oftalmológicas, otorrinolaringológicas y problemas dentales (19%). La edad promedio fue $59,73 \pm 12,88$ años.

En los pacientes con IAM el colesterol plasmático fue obtenido dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas y en los controles dentro de las 24 horas del ingreso al centro asistencial. Se estratificó a los sujetos de acuerdo con los quintiles del colesterol sérico y los límites fueron: menos de 178 mg/dl, 179-199 mg/dl, 200-218 mg/dl, 219-246 mg/dl y más de 246 mg/dl. Por una cuestión metodológica y para hallar el efecto multiplicativo con otros factores de riesgo, a los pacientes que superaban los 240 mg/dl de colesterol plasmático se los consideró hiperlipémicos.

Los datos fueron recolectados por los médicos intervinientes en el estudio a través de un cuestionario estructurado que incluía las siguientes variables: antecedentes socioeconómicos, educación, hábitos (tabaquismo, consumo de alcohol, café, té y mate), tipo de alimentación, actividad deportiva y antecedentes de factores de riesgo coronario como hipertensión arterial y diabetes. Se definió como fumador al sujeto que consumía regularmente por lo menos un cigarrillo por día, que lo había hecho como mínimo durante un año y que había fumado durante el último año. Como ex fumador, a aquel que no había fumado durante el último año, pero comunicaba que había consumido cigarrillos en épocas anteriores. Se consideró hipertenso o diabético al sujeto que recibía tratamiento o refería que un médico le había comentado que padecía esa enfermedad. La información sobre la altura y peso de los pacientes se obtuvo a partir de los datos aportados por los mismos en el momento de ingreso. Como una medida del índice de masa corporal (IMC) se empleó el índice de Quetelet (kg/m^2). (24) Se consignó el antecedente familiar de enfermedad coronaria en los pacientes que referían un familiar directo (padres o hermanos) con antecedentes de IAM.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media \pm un desvío estándar de la media. (25)

Tabla 1
Antecedentes clínicos y nivel de educación de 1.060 pacientes con infarto agudo de miocardio y 1.071 controles

Antecedentes	Casos				Controles			
	Hombres		Mujeres		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Edad (años):								
< 45	113	14,23	8	3,01	124	15,76	12	4,23
45-54	226	28,46	24	9,02	219	27,83	23	8,10
55-64	224	28,21	69	25,94	196	24,90	70	24,65
65-74	162	20,40	94	35,34	178	22,62	109	38,38
> 74	69	8,69	71	26,69	70	8,89	70	24,65
Educación (años):								
≤ 12	638	80,35	240	90,23	601	76,37	255	89,79
> 12	156	19,65	26	9,77	186	23,63	29	10,21
Hipertensión arterial:								
No	525	66,12	86	32,33	572	72,68	178	62,68
Sí	369	46,47	180	67,67	215	27,32	106	37,32
Tabaquismo:								
No	389	48,99	207	77,82	521	66,20	257	90,49
Sí	405	51,01	59	22,18	266	33,80	27	9,51
Diabetes:								
No	697	87,78	199	74,81	727	92,38	253	89,08
Sí	97	12,22	67	25,19	60	7,62	31	10,92
Índice de masa corporal:								
< 25	199	25,06	121	45,49	287	36,47	140	49,30
25-30	426	53,65	94	35,34	373	47,40	96	33,80
> 30	169	21,28	51	19,17	127	16,14	48	16,90
* H. fam. EC:								
No	566	71,28	161	60,53	675	85,77	232	81,69
Sí	228	28,72	105	39,47	112	14,23	52	18,31

* Historia de familiar con enfermedad coronaria.

Las variables discretas se analizaron mediante la prueba de chi cuadrado. Los datos continuos de los diferentes grupos fueron comparados mediante la prueba de Student bilateral. (25)

A través de los *odds ratios* (riesgos relativos) se cuantificó el exceso de riesgo de la presencia en relación con la ausencia de la variable. (26) Estos fueron evaluados con el método de Mantel-Haenszel. (27)

En el análisis multivariado, el ajuste se efectuó con modelos construidos sobre la base de una regresión logística múltiple y se consideró a los *odds ratio*

y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% como una estimación de los riesgos relativos de IAM. (27, 28)

La significación de las tendencias (*trend*) lineales de riesgo fue evaluada comparando las diferencias en la desviación de los modelos con y sin la variable de interés en la distribución de chi cuadrado con un grado de libertad descrito por Mantel. (27)

Se consideró un valor de $p < 0,05$ como significativo desde el punto de vista estadístico.

Los datos fueron incorporados en una base de

Tabla 2
Distribución de 1.060 casos con infarto agudo de miocardio y 1.071 controles de acuerdo con los valores de colesterol plasmático (quintiles)

Colesterol plasmático (mg/dl)	Casos				Controles			
	Hombres		Mujeres		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 178	123	15,49	31	11,65	191	24,27	82	28,27
179-199	114	14,36	37	13,91	180	22,87	61	21,48
200-218	145	18,26	57	21,43	182	23,13	49	17,25
219-246	204	25,69	63	23,68	140	17,79	50	17,61
> 246	208	26,20	78	29,32	94	11,94	42	14,79

Tabla 3
Riesgos relativos de infarto agudo de miocardio para hombres, mujeres y el total de la población de acuerdo con los niveles de colesterol plasmático

Colesterol plasmático (mg/dl)	Riesgo relativo (IC 95%)					
	Hombres		Mujeres		Total	
	RL1	RL2	RL1	RL2	RL1	RL2
< 178	1	1	1	1	1	1
179-199	0,99 (0,7-1,39)	1,10 (0,81-1,49)	1,60 (0,86-3,05)	1,30 (0,69-2,45)	1,12 (0,83-1,51)	1,10 (0,82-1,49)
200-218	1,34 (0,69-1,89)	1,39 (1,04-1,86)	3,28 (1,91-6,89)	2,83 (1,53-5,21)	1,65 (1,25-2,23)	1,39 (1,04-1,86)
219-246	2,25 (1,65-3,18)	2,18 (1,63-2,92)	3,56 (2,04-7,20)	2,83 (1,54-5,21)	2,49 (1,92-3,37)	2,18 (1,63-2,92)
> 246	3,33 (2,39-4,84)	3,01 (2,22-4,08)	4,66 (2,60-9,07)	3,75 (2,03-6,92)	3,65 (2,73-4,97)	3,01 (2,22-4,08)
Trend de X ²	79,22 (p < 0,001)	82,71 (p < 0,001)	42,70 (p < 0,001)	27,65 (p < 0,001)	119,33 (p < 0,001)	68,27 (p < 0,001)

RL1: Ajuste realizado mediante el método de Mantel-Haenszel que incluyó como covariable a la edad. RL2: Ajuste realizado mediante una ecuación de regresión logística que incluye como covariables edad, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, índice de masa corporal, años de educación e historia de familiar con enfermedad coronaria.

datos con formato *dbase* y posteriormente fueron analizados mediante un programa *Statistical/W*. (28)

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra la distribución de los casos y controles de acuerdo con edad, sexo y otros factores de riesgo coronario. En ambos sexos se observa una prevalencia de hipertensos, fumadores, diabéticos, obesos y sujetos con antecedentes familiares de enfermedad coronaria en el grupo con IAM. El número de pacientes con niveles elevados de colesterol

plasmático (> 219 mg/dl) predominó sustancialmente en los casos (Tabla 2). En los controles prevalecían los sujetos con colesterol bajo.

En la Tabla 3 se observan los riesgos relativos (*odds ratios*) en ambos sexos, ajustados en primer lugar a edad y luego a otras covariables (diabetes, hipertensión arterial, índice de masa corporal, años de educación y a historia familiar con antecedente de enfermedad coronaria). El valor de referencia fue el quintilo inferior (colesterol < 178 mg/dl); se observó un aumento gradual del riesgo, fundamentalmen-

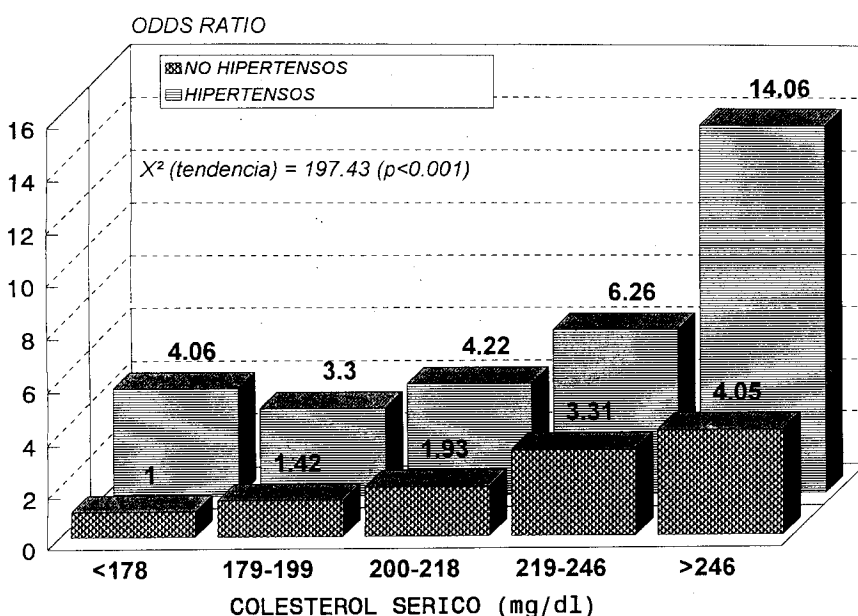


Fig. 1. Riesgos relativos (ajustados para edad y sexo) para la interacción entre los quintilos de colesterol sérico y el antecedente de hipertensión arterial.

Tabla 4
Riesgos relativos** para infarto agudo de miocardio de acuerdo con los niveles de colesterol plasmático y de covariables seleccionadas

	Colesterol (mg/dl)					Trend X ²
	< 178	178-199	200-218	219-246	> 246	
Sexo:						
Masculino	1*	0,98	1,24	2,28	3,44	78,60 (p < 0,001)
Femenino	1*	1,60	3,08	3,33	4,91	39,33 (p < 0,001)
Edad (años):						
< 45	1*	1,38	0,98	8,22	8,60	41,02 (p < 0,001)
45-54	1*	1,03	1,35	2,87	4,09	34,04 (p < 0,001)
55-64	1*	1,26	1,27	1,41	3,46	15,29 (p < 0,001)
65-74	1*	1,00	1,87	2,18	2,87	21,35 (p < 0,001)
> 74	1*	1,01	4,46	5,35	2,68	20,18 (p < 0,001)
Educación (años):						
≤ 12	1*	1,22	2,08	2,68	3,97	103,66 (p < 0,001)
> 12	1*	0,62	0,69	1,86	2,62	15,43 (p < 0,001)
Hipertensión:						
No	1*	1,44	2,45	3,45	4,20	76,21 (p < 0,001)
Sí	1*	0,77	1,10	1,58	2,84	31,74 (p < 0,001)
Tabaquismo:						
No	1*	1,37	2,19	2,86	3,46	69,57 (p < 0,001)
Sí	1*	0,67	0,85	1,51	3,02	34,08 (p < 0,001)
Diabetes:						
No	1*	1,22	1,79	2,68	3,46	101,05 (p < 0,001)
Sí	1*	0,55	0,82	1,37	4,10	14,72 (p < 0,001)
Índice de masa corporal:						
< 25	1*	1,50	1,70	2,70	3,37	36,89 (p < 0,001)
25-30	1*	0,79	1,37	1,85	2,33	33,71 (p < 0,001)
> 30	1*	1,15	2,81	3,46	7,34	45,23 (p < 0,001)
# H. fam. EC:						
No	1*	1,06	1,71	2,19	3,56	80,35 (p < 0,001)
Sí	1*	1,30	1,61	4,28	2,41	23,20 (p < 0,001)

* Valor de referencia. ** Cálculo obtenido a través de una ecuación de regresión logística que incluyó como covariables la edad y el sexo.
Historia de familiar con enfermedad coronaria.

Tabla 5
Riesgos relativos para la interacción entre el colesterol y otros factores de riesgo para infarto agudo de miocardio

	Riesgo relativo (IC 95%)** Colesterol	
	< 240 mg/dl	≥ 240 mg/dl
Hipertensión arterial:		
No	1*	2,38
Sí	2,52	5,39
Diabetes:		
No	1*	2,26
Sí	1,71	5,36
Tabaquismo:		
No	1*	2,12
Sí	2,12	5,96
Historia de familiar con enfermedad coronaria:		
No	1*	2,37
Sí	2,22	4,46

* Categoría de referencia. ** Ajuste realizado mediante una ecuación de regresión logística que incluye como covariables edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, índice de masa corporal, años de educación e historia de familiar con enfermedad coronaria.

te para los hombres. Luego de ajustar a otras covariables, las tendencias lineales de X² para los hombres y las mujeres fueron respectivamente de 82,71 (p < 0,001) y 27,65 (p < 0,001).

La relación entre los niveles de colesterol plasmático y el IAM se analiza más profundamente en la Tabla 4. Se incluyen en el análisis la presencia o ausencia de otras variables. El aumento gradual del riesgo se halló en todos los estratos. La relación del quintilo mayor con respecto al menor fue muy elevada en los menores de 45 años (*odds ratio* = 8,6) y en aquellos con un índice de masa corporal superior a 30 (*odds ratio* = 7,34).

Se estratificó a los pacientes de acuerdo con un nivel de colesterol plasmático de 240 mg/dl. Se observó que el riesgo asciende cinco veces cuando la hipercolesterolemia se asocia con hipertensión arterial y diabetes y seis veces cuando lo hace con el tabaquismo (Tabla 5).

Las Figuras 1 a 4 muestran el aumento del riesgo cuando se incorporan al análisis los quintilos de colesterol sérico y se combinan con otros factores de riesgo coronario. En todos los gráficos, los valores

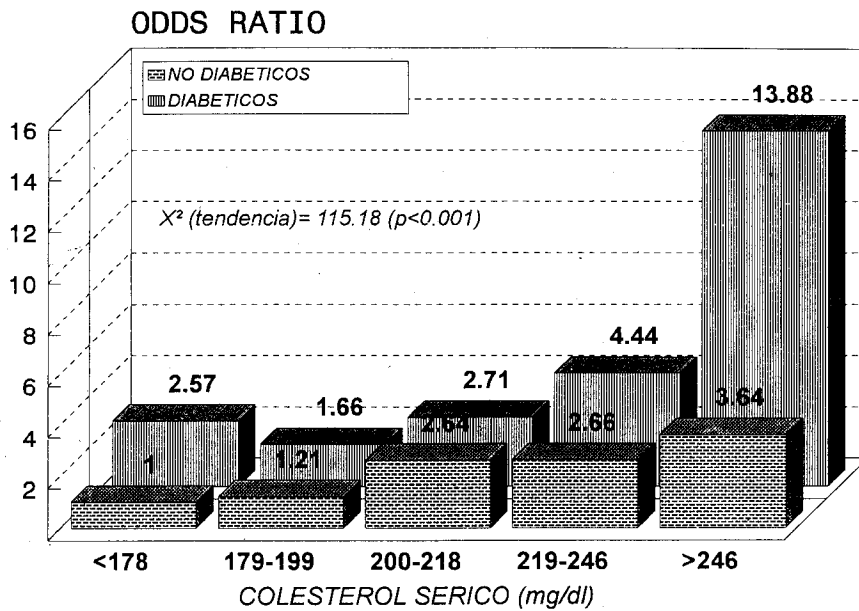


Fig. 2. Riesgos relativos (ajustados para edad y sexo) para la interacción entre los quintilos de colesterol sérico y el antecedente de diabetes.

de referencia son los estratos constituidos por pacientes que se encuentran en el quintilo inferior del colesterol plasmático y no presentan el factor de riesgo en estudio. Por consiguiente se hace referencia a una franja de la población con un riesgo bajo. En referencia a este estrato todas las asociaciones estimaron un riesgo elevado; los niveles de colesterol superiores a 246 mg/dl incrementaron el riesgo quince veces al asociarse a otros factores de riesgo (Figuras 1 a 4).

DISCUSION

La cardiopatía coronaria continúa siendo en las sociedades industrializadas el mayor problema de

salud pública, tanto por la cantidad de personas que afecta como por los enormes gastos que significa su control. La Argentina, país que presenta una distribución de las causas de muerte similar a los países desarrollados, no escapa a este problema. (29) De ahí la importancia de desarrollar estudios epidemiológicos en nuestro país, acerca de la incidencia de esta enfermedad, así como de los factores de riesgo que se asocian con la misma. Este tipo de investigaciones, una vez finalizadas, se constituyen en guías fundamentales e imprescindibles para el desarrollo de programas de control de la aterosclerosis y sus consecuencias.

Este es un estudio que, sobre la base de un diseño

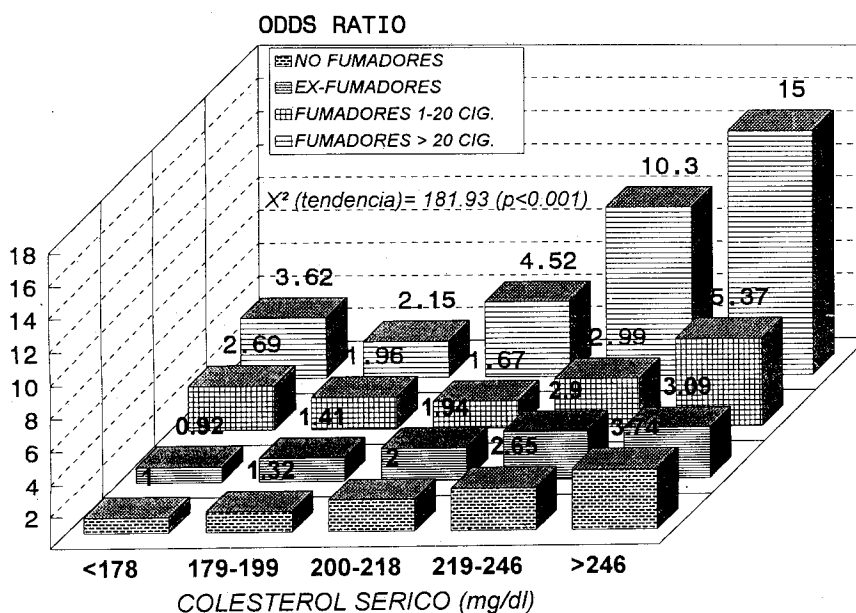


Fig. 3. Riesgos relativos (ajustados para edad y sexo) para la interacción entre los quintilos de colesterol sérico y el antecedente de tabaquismo.

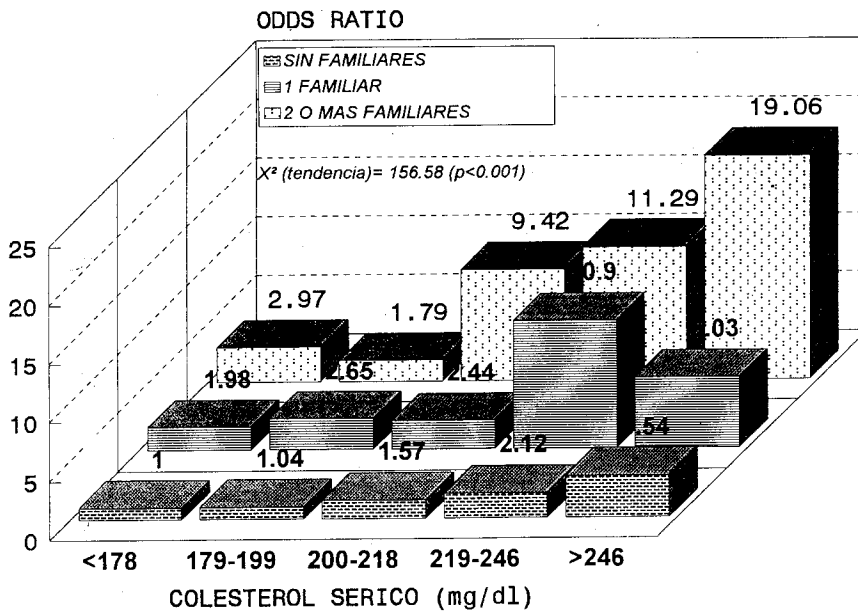


Fig. 4. Riesgos relativos (ajustados para edad y sexo) para la interacción entre los quintiles de colesterol sérico y el antecedente de familiar directo con enfermedad coronaria.

caso-control, comenzó a desarrollarse en países de América del Sur en el año 1991, y tiene el objetivo de analizar el grado de asociación de los factores de riesgo cardiovascular con el IAM, en regiones de las que existen escasos datos epidemiológicos. La Argentina, como uno de los países participantes, concluyó la incorporación de pacientes en agosto de 1994. La información analizada en este trabajo se basa en los datos de los pacientes incorporados en centros médicos de la Capital Federal, Gran Buenos Aires y nueve provincias argentinas.

Diseño del estudio

En la mayoría de los estudios epidemiológicos que tratan sobre los factores de riesgo cardiovascular, los diseños más empleados son los de cohorte y caso-control. Permiten asociar factores de riesgo con enfermedad coronaria. Los primeros son más costosos y complejos, pero los pacientes que se incorporan como grupo control son menos susceptibles de sesgo. En cambio los segundos, si bien no determinan la incidencia de una enfermedad y a través de los mismos la exposición a un factor de riesgo se asocia solamente a un evento (en este caso infarto de miocardio) y no se pueden explorar otras manifestaciones de la aterosclerosis, en cambio permiten efectuar mejor los ajustes entre variables, son de corto plazo y factibles de ser elaborados con pocos recursos. Este es el motivo de haber elegido este tipo de diseño para realizar la investigación, pues la coordinación de un estudio multicéntrico, que abarque zonas diferentes desde el punto de vista económico, social y cultural, debe basarse en una planificación simple, poco compleja y efectiva a la hora de evaluar resultados.

Colesterolemia y enfermedad coronaria

Este estudio confirma que el colesterol sérico es un factor de riesgo principal para el desarrollo de la cardiopatía isquémica, y aporta una estimación del riesgo para una población de América del Sur de la que no se disponían datos. Luego de ajustar otros factores de riesgo coronario conocidos, el riesgo aumenta a más del triple para aquellos que tienen un colesterol plasmático mayor de 246 mg/dl en relación con los que tienen menos de 178 mg/dl (Tabla 3). Estos datos concuerdan con la mayor parte de la información disponible. El conocimiento de la influencia de los niveles de colesterol elevado en el desarrollo de la enfermedad coronaria proviene de estudios prospectivos que comenzaron con la selección y examen de una población que fue seguida y reexaminada durante un número significativo de años. (5, 6, 30) Estos estudios de cohorte muchas veces subestiman el riesgo de los niveles plasmáticos de colesterol elevado para el desarrollo de enfermedad coronaria, pues aquellos sujetos que en el examen inicial son dislipémicos pueden en el seguimiento disminuir los niveles de colesterol sérico, ya sea por dieta o tratamiento, y un riesgo que es considerado elevado al principio (los datos son tomados al comenzar la investigación) puede terminar siendo bajo. (31) Los diseños caso-control como el empleado en esta investigación se hallan menos expuestos a este tipo de sesgo y brindan una medida más segura del riesgo.

La imposibilidad de medir otras fracciones lipídicas constituye una limitación para esta investigación. Pero hay que tener en cuenta que la obtención de un perfil lipídico más completo hubiera hecho impracticable el estudio, pues hubiera aumentado

la complejidad del mismo. Como argumento a favor, la sola medición del colesterol plasmático brindó una excelente medida del riesgo de IAM. Por otra parte, este estudio tiene como pretensión extender sus resultados a la valoración del riesgo poblacional. La medición de fracciones del colesterol sería onerosa y poco práctica si se quisiera aplicar como instrumento en una campaña de detección de factores de riesgo cardiovascular.

Algunos estudios epidemiológicos, cuando evalúan la capacidad de predecir un evento cardiovascular a partir de los niveles de colesterol plasmático, encuentran la presencia de un umbral inferior por debajo del cual no existe riesgo de enfermedad coronaria. (32-34) Otros niegan la presencia de este umbral y expresan que el riesgo aumenta de manera continua a partir de cualquier valor de colesterol. (35) En nuestra investigación se observó que en relación con el quintilo inferior, niveles de colesterol sérico que podrían ser considerados bajos o dentro de la normalidad se asociaron a un aumento del riesgo (Tabla 3). Estos valores de colesterol plasmático presentaron una asociación continua y positiva con el desarrollo de IAM. Cuando se analizaron subgrupos de pacientes, en todos los casos persistió ese aumento gradual del riesgo con valores de tendencia lineal de X^2 altamente significativos (Tabla 4). Estos datos dan consistencia a la afirmación de que un aumento del nivel plasmático del colesterol se acompaña de un incremento uniforme y continuo del riesgo de IAM.

El estudio de Framingham mostró que con el aumento de la edad el colesterol elevado disminuía su poder predictivo para enfermedad coronaria. (36-38) Otros autores comunicaron que el riesgo persistía. (39) Recientemente, Law y colaboradores, mediante un metaanálisis, mostraron una reducción pero no desaparición del riesgo de evento cardiovascular con el avance de los años. (40) En nuestro estudio, el riesgo para aquellos sujetos añosos persiste (Tabla 4). El riesgo relativo del quintilo mayor en relación con el menor en los sujetos mayores de 65 años fue aproximadamente el triple. Estos resultados establecen un perfil de riesgo bastante elevado para los sujetos añosos, con implicancias manifiestas en cualquier conducta preventiva y terapéutica.

Interacción con otros factores de riesgo

Interacción, desde el punto de vista epidemiológico, es aquel fenómeno que se produce cuando el riesgo obtenido a partir de la combinación de los efectos de dos variables es más grande (o pequeño) que el resultado esperado de la combinación de sus efectos individuales. (27) En nuestro estudio la hipercolesterolemia interactúa con la hipertensión arterial, la diabetes y el tabaquismo (Tabla 5). El coles-

terol plasmático como factor de riesgo, se diferenciaría de estos factores en el mecanismo de acción, de ahí el efecto multiplicativo observado. Con el tabaquismo el riesgo aumenta casi seis veces. Este produce en el sistema cardiovascular efectos directos e indirectos. Entre estos últimos, la nicotina aumenta los ácidos grasos libres del plasma como resultado de una lipólisis, la que a su vez es producto de una estimulación suprarrenal. Además, disminuye los niveles de colesterol HDL. (41) Craig también halló que el tabaquismo multiplica por dos el riesgo relativo para enfermedad coronaria que brinda el colesterol plasmático. (42) Probablemente, el efecto del tabaco sobre la pared arterial y su acción sobre el sistema de coagulación son el complemento justo para explicar la interacción observada con la asociación de ambos factores.

El efecto multiplicativo con varios niveles de otros factores de riesgo coronario es graficado en las Figuras 1 a 4. A los factores anteriormente enunciados se agrega la historia familiar de enfermedad coronaria. Es conocido que un alto porcentaje de la población en los países industrializados presenta dos o más factores de riesgo asociados. Cualquier acción preventiva que pretenda ejercer una modificación en la incidencia de la cardiopatía isquémica debe orientarse sobre este grupo de pacientes por el elevado riesgo que ellos representan.

CONCLUSIONES

- En una población proveniente de centros médicos de la Argentina se observó que los niveles de colesterol plasmático presentaron una relación positiva y gradual con el desarrollo de IAM. Esta asociación se observó en ambos sexos y en sujetos jóvenes y añosos. En general, el riesgo del quintilo mayor en relación con el menor fue el triple, y en los jóvenes ocho veces más alto.

- No se halló un nivel de colesterol plasmático a partir del cual se evidenciara una reducción del riesgo.

- Se encontró una interacción positiva de la hipercolesterolemia con la hipertensión arterial, la diabetes y el tabaquismo. Los dos primeros quintuplican el riesgo y el último lo sextuplica.

- La asociación de la hipercolesterolemia con niveles elevados de otros factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo e historia de familiar con enfermedad coronaria) eleva el riesgo en quince veces.

Implicancias clínicas

- Los niveles óptimos de colesterol sérico son menores de los que comúnmente se estiman como normales. Por lo tanto el beneficio potencial de reducirlo no se limita a poblaciones con niveles eleva-

dos sino que se extiende a un rango más amplio.

- Los sujetos añosos se verían beneficiados con una reducción de los niveles de colesterol plasmático.

- Una dieta orientada a reducir el consumo de ácidos grasos saturados, la abolición del hábito de fumar y el tratamiento de la hipertensión arterial (si está presente) contribuirían a una reducción poblacional de la cardiopatía isquémica.

SUMMARY

SERUM CHOLESTEROL AND THE RISK OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Objective

To examine the relationship between levels of cholesterol and acute myocardial infarction.

Design

Case control study.

Setting

Medical centers from Argentina.

Method

This study was conducted in Argentina between 1991 and 1994 and enrolled 1060 cases of newly diagnosed acute myocardial infarction and 1071 controls hospitalized for acute conditions not related to known or suspected risk factors for coronary heart disease.

Results

Relative to the lowest quintile of serum cholesterol, the relative risk for subsequent quintiles were for men: 1.10, 1.39, 2.18 and 3.01 (X^2 trend = 82.71; $p < 0.001$) and for women: 1.30, 2.83, 2.83, 3.75 (X^2 trend = 27.65; $p < 0.001$). For all the variables taken into account, the relative risks increased from lowest to the highest quintiles of serum cholesterol. There was statistically significant interaction between serum cholesterol and hypertension, diabetes and cigarette smoking.

Conclusion

Serum cholesterol is an independent and important risk factor for acute myocardial infarction. This is a positive and continuous relationship. There is a multiplicative effect on relative risks between serum cholesterol and hypertension, diabetes and cigarette smoking.

Key words Acute myocardial infarction - Serum cholesterol - Coronary risks factors - Case control study

BIBLIOGRAFIA

1. Thom TJ. International mortality from heart disease: rates and trends. *Int J Epidemiol* 1989; 18 (Suppl 1): S20-S28.
2. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease in Finland. *BMJ* 1994; 309: 23-27.
3. Lerner DJ, Kannel WB. Pattern of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-390.
4. Levy D, Kannel WB. Cardiovascular risks: New insights from Framingham. *Am Heart J* 1988; 116: 266-272.
5. Keys A. Coronary heart disease in Seven Countries. *Circulation* 1970; 41 (Suppl I): I-211.
6. Levy RI. Causes of the decrease in cardiovascular mortality. *Am J Cardiol* 1984; 54: 7C-13C.
7. Pyorala K, Epstein FH, Kornitzer M. Changing trends in coronary heart disease mortality; possible explanations. *Cardiology* 1985; 72: 5-10.
8. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Tibblin G, Wedel H, Pennert A y col. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986; 7: 279-288.
9. Ragland DR, Brand RJ. Coronary heart disease mortality in the Western collaborative group study. Follow-up experience of 22 years. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 462-475.
10. Rosengren A, Welin L, Tsipogiannini A, Wilhelmsen I. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. *BMJ* 1989; 199: 1127-1131.
11. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64.
12. Brunner D, Weisbort J, Meshulam N, Schwartz S, Gross J, Saltz-Rennert H y col. Relation of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol percentage to the incidence of definite coronary events: Twenty-year follow-up of the Donolo-Tel Aviv Prospective Coronary Artery Disease Study. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1271-1276.
13. Isles EG, Hole DJ, Hawthorne VM, Lever AF. Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley survey: comparison with men. *Lancet* 1992; 339: 702-706.
14. Shipley MJ, Pocock SJ, Marmot MG. Does plasma cholesterol concentration predict mortality from coronary heart disease in elderly people? 16 year follow up in Whitehall Study. *BMJ* 1991; 303: 89-92.
15. Stemmerman GN, Chyou P-H, Kagan A, Nomura AMY, Yano K. Serum cholesterol and mortality among Japanese-American males: the Honolulu (Hawaii) heart program. *Arch Intern Med* 1991; 151: 969-972.
16. Golbourt U, Yaari S. Cholesterol and coronary heart disease mortality: a 23 year follow-up study of 9,902 men in Israel. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 512-519.
17. Hoch F, Salerno de Mina M. Los factores de riesgo coronario en la población adulta sana de San Miguel de Tucumán. *Rev Argent Cardiol* 1992; 60: 441-447.
18. Coniglio RI y col. Aterosclerosis coronaria: evaluación de parámetros bioquímicos para la detección de individuos de alto riesgo. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 1993; XXVII (2): 181-196.
19. Luluaga, Mazzucco O. Estudio de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares. *Prensa Méd Argentina* 1984; 79: 15-23.
20. Storino R y col. Epidemiología de los factores de riesgo en la cardiopatía isquémica. *Rev Argent Cardiol* 1986; 54 (1): II, 20.
21. Neuman J, Neuman P y col. Medicina preventiva y epidemiología de los factores de riesgo en la cardiopatía isquémica. *Rev Argent Cardiol* 1979; 47 (5): 369-379.
22. CARPAT. Hipercolesterolemia en la Argentina. 1990; 3: 117-118.
23. Encuesta multicéntrica de factores de riesgo coronario (EMSAC, FR) en la población general de la Argentina. Grupo de trabajo de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 1991; 59 (3): 123-136.

24. Benn RT. Some mathematical properties of weight-for height indices used as measures of adiposity. *Br J Prev Soc Med* 1971; 25: 42-50.
25. Andres M, Luna del Castillo J. Bioestadística para las ciencias de la salud (3ª ed). Ediciones Norma, 1990.
26. Ciruzzi M, Rozlosnik J. Estrategias para la investigación epidemiológica. *Cardiología* 1992. Sociedad Argentina de Cardiología. Volumen 1, febrero 1992, número 11.
27. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research, vol 1. The analysis of case-control study. IARC Sci, Publ 1980; 32.
28. Statistica/W, sw 40340486J6D45; Statsoft, 1994.
29. Estadísticas vitales. Información básica año 1988. Ministerio de Salud y Acción Social, 1991.
30. 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: 201-272.
31. Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ* 1994; 308: 363-366.
32. The Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36-69.
33. Editorial: British Cardiac Society Working Group on coronary heart disease prevention. *Lancet* 1987; 1: 377.
34. Study Group, European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1987; 8: 77-78.
35. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? *JAMA* 1986; 256: 2823-2828.
36. Kannel WB. High density lipoproteins: Epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983; 52: 9B-12B.
37. Gordon DJ. Multiple risk functions for predicting coronary heart disease: the concept, accuracy and application. *Am Heart J* 1982; 103: 1031-1039.
38. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257: 2176-2180.
39. Benfante RJ, Reed DM, MacLean CJ, Yano K. Risk factors in middle age that predict early and late onset of coronary heart disease. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 95-104.
40. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-372.
41. Mjos OD. Lipid effects of smoking. *Am Heart J* 1988; 115: 272-275.
42. Craig WY, Polomaki GE, Hadow JE. Cigarette smoking and serum lipid lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J* 1989; 298: 784-788.

APENDICE

Director: H. Schargrotsky
 Presidente del Comité Científico: M. Ciruzzi
 Coordinación General: P. Pramparo
 Comité de Estadística: J. Rozlosnik, E. Blaksley
 Coordinadores de Capital Federal: B. Abecasis, C. Brenner, J. César, H. Delmonte, O. Esteban, B. Labonia, H. Montagna, C. Paterno, V. Rudich, S. Soifer, J. Tartaglione

Investigadores

Capital Federal

Hospital Alemán: D. Siskost
 Hospital Argerich: S. Centeno
 Hospital Churruca: D. Galván, S. Cherkerdemian
 Hospital Fernández: C. Nejamsky, D. Rigou
 Hospital Israelita: A. Kiezelstein, S. D'Agostino, A. Bronstein
 Hospital Italiano: V. Rudich, R. Oliveri
 Hospital Pirovano: I. Luluaga, H. Zylberstejn, M. Fortunato, P. Soria, J. Lázzari
 Hospital Zubizarreta: C. Brenner, Y. Plotquin
 Sanatorio Anchorena: E. Mele, L. Quintana
 Sanatorio Güemes: R. Ahuad
 Sanatorio de Hacienda: M. Haquim
 Sanatorio Mater Dei: R. Calvino, O. Iavicoli
 Sanatorio Méndez: A. Monetti, L. Eda, B. Kogan
 Sanatorio Trinidad: M. Festa, B. Fromen
 Clínica Del Sol: E. Esparza Iraola, C. Taquinitt

Gran Buenos Aires

Hospital de La Matanza: C. Rodrigo
 Hospital de San Isidro: D. Romero Matos
 Hospitales Posadas y S. J. De Dios: B. Abecasis

Provincia de Buenos Aires

Bahía Blanca: O. Camou, D. Solís
 Coronel Suárez: A. Caccavo
 La Plata: R. De Marco, P. Pardo
 Tres Lomas: A. Alfonso

Interior del país

Corrientes: J. Vaccaro
 Entre Ríos (Concordia): J. De la Cruz Ojeda
 Jujuy (San Salvador de Jujuy): R. Peleteiro, G. Bustamante Labarta
 Misiones (Posadas): S. Castillo
 Neuquén (San Martín de los Andes): G. Pichel
 Río Negro (Viedma): R. Coniglio
 Santa Fe (Rosario): D. Piskorz, R. Grisolia, C. Girino, M. Mancini
 Tucumán (San Miguel de Tucumán): J. De Rosa, J. Waisman