

DEPARTAMENT DE MEDICINA PREVENTIVA I SALUT  
PÚBLICA

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS FUNCIONES DE  
PREDICCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR SCORE Y  
FRAMINGHAM Y SUS VERSIONES CALIBRADAS, SCORE  
CALIBRADA Y REGIDOR: ESTUDIO DE INCIDENCIA DE  
COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

CARMEN GONZÁLEZ MONTE

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
Servei de Publicacions  
2009

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 23 de setembre de 2009 davant un tribunal format per:

- Dr. Jaime Merino Sánchez
- Dr. Juan Pedro Botet Montoya
- Dr. José Luis Rodicio Díaz
- Dr. Manuel Rodríguez Zapata
- Dr. Salvador Ruiz de la Fuente Tirado

Va ser dirigida per:

Dr. José María Pascual Izuel

Dra. María del Carmen Sáiz Sánchez

©Copyright: Servei de Publicacions  
Carmen González Monte

---

Dipòsit legal: V-954-2011

I.S.B.N.: 978-84-370-7721-5

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115



VNIVERSITAT D VALÈNCIA  
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGÍA

**Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Ciències de la  
Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal**

**Análisis comparativo de las funciones de predicción del  
riesgo cardiovascular SCORE y Framingham y sus versiones  
calibradas, SCORE calibrada y REGICOR: Estudio de incidencia  
de complicaciones cardiovasculares**

Tesis doctoral presentada por:

**Carmen González Monte**

Bajo la dirección de los profesores:

**Dra. D<sup>a</sup>. Carmen Sáiz Sánchez**

**Dr. D. José M<sup>a</sup> Pascual Izuel**

**Valencia, Diciembre de 2008**



VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

**D<sup>a</sup> Carmen Sáiz Sánchez**, Doctora en Medicina y Profesora Titular del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal de la Universidad de Valencia, y

**D. José María Pascual Izuel**, Doctor en Medicina y Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital de Sagunto

### **CERTIFICAN**

Que **Carmen González Monte**, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, ha realizado bajo nuestra dirección el presente trabajo de investigación, titulado **“Análisis comparativo de las funciones de predicción del riesgo cardiovascular SCORE y Framingham y sus versiones calibradas, SCORE calibrada y REGICOR: Estudio de incidencia de complicaciones cardiovasculares”**, el cual posee la suficiente calidad científica para ser presentado para la obtención del Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Valencia, a

Fdo. Carmen Sáiz Sánchez

Fdo. José M<sup>a</sup> Pascual Izuel

*A Ernest*

*A Jaume y Rosa*

*A mis padres*

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento al Dr. José M<sup>a</sup> Pascual Izuel. La realización de esta tesis doctoral ha supuesto un gran reto para mí, y haberlo superado se lo debo enteramente a él. Siempre me ha animado y ha confiado en mí. Para él mi admiración y gratitud.

A la Profesora Dra. Carmen Sáiz, a la que he tenido el placer de conocer en el doctorado. Siempre me ha brindado su inestimable ayuda y su disponibilidad para culminar este trabajo.

Al Dr. Enrique Rodilla, médico adjunto de la Unidad de Hipertensión y Riesgo vascular del Hospital de Sagunto, por su aportación imprescindible a este trabajo de investigación. Siempre le estaré agradecida por su compañerismo y su amabilidad.

A todos los médicos y personal de la Unidad de Hipertensión y Riesgo vascular del Hospital de Sagunto, por su labor asistencial y de investigación para mejorar la salud cardiovascular de nuestra población. Gracias a ese trabajo diario ha sido posible esta tesis.

A la Dra. Concha Martínez Camarasa, analista del Laboratorio de Bioquímica del Hospital de Sagunto, por su ayuda desinteresada en la revisión de la tesis.

A mis compañeras y amigas M<sup>a</sup> José Martínez, María Pinazo y Raquel Piqueras. Ellas siempre me han alentado, me han aguantado, y me han cuidado. Lo cotidiano no sería igual sin ellas.

A mis compañeros y amigos del Hospital de Sagunto los doctores Javier Abad, Xusa Broch, Regina Calvo, Rafa Carbonell, Vicent López Camps, Ximo Primo y Enrique Viosca, por sus ánimos, sus consejos y su ayuda siempre que la he necesitado. No defraudarles ha sido un estímulo para mí.

A Ernest, mi marido, que es para mí un ejemplo de constancia y trabajo. Sus consejos me han ayudado a superar momentos de cansancio e incertidumbre.

A mis queridos hijos, Jaume y Rosa. Aunque ellos tienen alguna responsabilidad en que este doctorado haya llegado tan tarde, nunca cambiaría el orden de las cosas.

## Índice

---

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>2</b>
1. LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR COMO PROBLEMA SANITARIO .....	2
2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR .....	6
3. VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR INDIVIDUAL .....	8
4. MODELO DE FRAMINGHAM .....	9
5. MODELO REGICOR .....	11
6. MODELO SCORE.....	12
7. MODELO SCORE CALIBRADA .....	12
8. VALIDEZ DE LAS DISTINTAS FUNCIONES EN EUROPA.....	13
9. VALIDEZ DE LAS FUNCIONES EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA .....	14
<b>II HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
<b>III PACIENTES Y MÉTODO.....</b>	<b>20</b>
1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	20
2. ÁMBITO DEL ESTUDIO .....	20
3. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	21
4. PERIODO DE INCLUSIÓN Y TIEMPO DE SEGUIMIENTO .....	21
5. TAMAÑO MUESTRAL.....	22
6. VARIABLES AL INICIO DEL ESTUDIO .....	23
6.1. Datos de filiación.....	23
6.2. Variables antropométricas:.....	23
6.3. Antecedentes de riesgo. ....	23
6.4. Presión arterial clínica.....	24
6.5. Variables bioquímicas en suero sanguíneo .....	25
6.6. Variables bioquímicas en orina.....	27
6.7. Síndrome Metabólico.....	27
7. DEFINICIÓN DE LOS EPISODIOS CARDIOVASCULARES EN EL SEGUIMIENTO.....	28
8. MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR .....	29
8.1. Framingham ATPIII .....	29
8.2. REGICOR.....	33

8.3.	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)</i> .....	36
8.4.	<i>SCORE calibrada</i> .....	38
<b>9.</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>40</b>
9.1.	<i>Análisis descriptivo</i> .....	40
9.2.	<i>Comparación entre grupos</i> .....	40
9.3.	<i>Análisis de concordancia</i> .....	41
9.4.	<i>Análisis del rendimiento de los modelos</i> .....	41
9.5.	<i>Análisis de la probabilidad de ECV en el seguimiento</i> .....	43
9.6.	<i>Nivel de significación</i> .....	44
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>45</b>
<b>1.</b>	<b>DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE AL INICIO DEL SEGUIMIENTO</b> .....	<b>46</b>
1.1.	<i>Características generales de la cohorte</i> .....	47
1.2.	<i>Riesgo cardiovascular al inicio del seguimiento</i> .....	50
1.3.	<i>Características de los pacientes clasificados de alto riesgo</i> .....	53
<b>2.</b>	<b>INCIDENCIA DE EPISODIOS CARDIOVASCULARES</b> .....	<b>55</b>
2.1.	<i>Descripción del primer episodio cardiovascular</i> .....	55
2.2.	<i>Diferencias al inicio del seguimiento de los pacientes con y sin episodio cardiovascular</i> .....	57
2.3.	<i>Análisis de la incidencia de ECV en la cohorte</i> .....	63
2.4.	<i>Incidencia en función de sexo y la edad</i> .....	65
2.5.	<i>Incidencia de episodios cardiovasculares en función del grupo de riesgo según las distintas funciones</i> .....	71
2.5.1.	Total de pacientes.....	71
2.5.2.	Mujeres.....	75
2.5.3.	Hombres .....	79
<b>3.</b>	<b>RENDIMIENTO DE LOS MODELOS PARA PREDECIR ECV</b> .....	<b>83</b>
<b>4.</b>	<b>COMPARACIÓN DE LA INCIDENCIA DE ECV ENTRE GRUPOS DE RIESGO POR LAS DISTINTAS FUNCIONES</b> .....	<b>86</b>
4.1.	<i>Incidencia de episodios cardiovasculares en función de la concordancia SCORE y Framingham(ATPIII)</i> .....	86
4.1.1.	SCORE vs Framingham(ATPIII) en total de pacientes .....	86

4.1.2.	SCORE vs Framingham(ATPIII) en las mujeres.....	90
4.1.3.	SCORE vs Framingham(ATPIII) en los hombres .....	93
4.2.	<i>Incidencia de Episodios cardiovasculares en función de la concordancia entre SCORE calibrada y REGICOR</i> .....	96
4.2.1.	SCORE calibrada vs REGICOR en el total de pacientes.....	96
4.2.2.	SCORE calibrada vs REGICOR en las mujeres .....	99
4.2.3.	SCORE calibrada vs REGICOR en los hombres.....	100
4.3.	<i>Incidencia de Episodios cardiovasculares en función de la concordancia SCORE calibrada y SCORE 103</i>	
4.3.1.	SCORE calibrada vs SCORE en el total de pacientes .....	103
4.3.2.	SCORE calibrada vs SCORE en las mujeres.....	106
4.3.3.	SCORE calibrada vs SCORE en los hombres .....	109
<b>V</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>113</b>
<b>VI</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>132</b>
<b>VII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>134</b>

ABREVIATURAS

---

AP	Atención Primaria
AUROC	Área Bajo la Curva de eficacia diagnóstica
CAP	Centro de atención Primaria
C-HDL	Colesterol- lipoproteína de alta densidad
CHOD-PAP	Colesterol oxidasa-paraaminofenazona
C-LDL	Colesterol-lipoproteína de baja densidad
CT	Colesterol total
DE	Desviación estándar
DRECE II	Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España II
EC	Episodio Coronario
ECV	Episodio Cardiovascular
ECVs	Episodios cardiovasculares
EUA	Excreción urinaria de albúmina
GDP-PAP	Glicerol fosfato oxidasa-paraaminofenazona
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia Ventricular Izquierda
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IC	Insuficiencia cardiaca
IMC	Índice de masa corporal
IND	Índice Nacional de Defunciones
NCEP-ATPIII	Nacional Colesterol Education Program- Adult Treatment Panel III
P25	Percentil 25
P75	Percentil 75
PA	Presión arterial
PAC	Presión arterial clínica
PAD	Presión arterial diastólica

PAS	Presión arterial sistólica
RC	Riesgo coronario
RCV	Riesgo Cardiovascular
REGICOR	Registre Gironí del COr
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROC	Receiver Operator Characteristic
RPC	Regla de predicción clínica
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
TAC	Tomografía axial computarizada
TG	Triglicéridos
UHRV	Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad

**ÍNDICE DE TABLAS**

---

Tabla 1. Morbilidad hospitalaria total y por enfermedades cardiovasculares en España en el año 2006

Tabla 2. Características de la población al inicio del seguimiento

Tabla 3. Características de la población al inicio del seguimiento en función del sexo

Tabla 4. Riesgo cardiovascular predicho al inicio del seguimiento según los distintos métodos de estimación en toda la cohorte

Tabla 5. Pacientes de alto riesgo según las distintas funciones en toda la cohorte

Tabla 6. Riesgo cardiovascular predicho al inicio del seguimiento según los distintos métodos de estimación en función del sexo

Tabla 7. Clasificación de los pacientes en grupos de riesgo al inicio del seguimiento según SCORE, en función del sexo

Tabla 8. Características de los pacientes con riesgo cardiovascular alto según las distintas funciones en toda la cohorte

Tabla 9. Primer episodio cardiovascular a lo largo del seguimiento

Tabla 10. Tipo de episodio cardiovascular a lo largo del seguimiento en mujeres y hombres

Tabla 11. Primer episodio cardiovascular a lo largo del seguimiento en mujeres y hombres

Tabla 12. Comparación de los parámetros basales de los sujetos con y sin ECV

Tabla 13. Comparación de los parámetros basales de las mujeres con y sin ECV

Tabla 14. Comparación de los parámetros basales de los hombres con y sin ECV

Tabla 15. Comparación del riesgo cardiovascular estimado al inicio del seguimiento en sujetos con y sin ECV

Tabla 16. Comparación del riesgo cardiovascular estimado al inicio del seguimiento en mujeres con y sin ECV

Tabla 17. Comparación del riesgo cardiovascular estimado al inicio del seguimiento en hombres con y sin ECV

Tabla 18. Incidencia de ECV en toda la cohorte

Tabla 19. Incidencia de ECV por sexos

Tabla 20. Incidencia de ECV por grupos de edad

Tabla 21. Incidencia de ECV por grupos de edad en mujeres y hombres

Tabla 22. Incidencia de ECV en los grupos de riesgo según las distintas funciones en toda la cohorte

Tabla 23. Incidencia de ECV en los grupos de riesgo según las distintas funciones en las mujeres

Tabla 24. Incidencia de ECV en los grupos de riesgo según las distintas funciones en los hombres

Tabla 25. Incidencia de ECV en función de la concordancia SCORE y Framingham(ATPIII) en toda la cohorte

Tabla 26. Características de los pacientes de alto riesgo discordante entre Framingham(ATPIII) y SCORE

Tabla 27. Incidencia de ECV en las mujeres en función de la concordancia SCORE y Framingham(ATPIII)

Tabla 28. Características de las mujeres de alto riesgo discordante entre Framingham(ATPIII) y SCORE

Tabla 29. Incidencia de ECV en los hombres en función de la concordancia SCORE y Framingham

Tabla 30. Características de los hombres de alto riesgo discordante entre Framingham(ATPIII) y SCORE

Tabla 31. Incidencia de EVC en función de la concordancia SCORE calibrada y REGICOR en toda la cohorte

Tabla 32. Diferencias entre pacientes de alto riesgo cardiovascular en función de la concordancia de SCORE calibrada y REGICOR

Tabla 33. Incidencia de EVC en las mujeres en función de la concordancia SCORE calibrada y REGICOR

Tabla 34. Incidencia de EVC en los hombres en función de la concordancia SCORE calibrada y REGICOR

Tabla 35. Incidencia de EVC en función de la concordancia SCORE y SCORE calibrada en toda la cohorte

Tabla 36. Características de los pacientes de alto riesgo cardiovascular sólo por SCORE calibrada y los pacientes de bajo riesgo concordante

Tabla 37. Incidencia de EVC en las mujeres en función de la concordancia SCORE calibrada y SCORE

Tabla 38. Características de las mujeres de alto riesgo cardiovascular sólo por SCORE calibrada y las mujeres de bajo riesgo concordante

Tabla 39. Incidencia de EVC en los hombres en función de la concordancia SCORE calibrada y SCORE

Tabla 40. Características de los hombres de alto riesgo cardiovascular sólo por SCORE calibrada y los hombres de bajo riesgo concordante

Tabla 41. Área bajo la curva de eficacia diagnóstica de los modelos en toda la cohorte

Tabla 42. Área bajo la curva de eficacia diagnóstica de los modelos en las mujeres

Tabla 43. Área bajo la curva de eficacia diagnóstica de los modelos en los hombres

Tabla 44. Rendimiento de las funciones en toda la cohorte

Tabla 45. Rendimiento de las funciones en las mujeres

Tabla 46. Rendimiento de las funciones en los hombres

Tabla 47. Características principales y prevalencia de pacientes de alto riesgo en estudios en población española

Tabla 48. Principales características y resultados de los estudios de cohortes en población española

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1. Número de defunciones por las principales causas de muerte en los hombres en España y en el año 2002.

Figura 2. Número de defunciones por las principales causas de muerte en las mujeres en España y en el año 2002.

Figura 3. Morbilidad Hospitalaria por Cardiopatía Isquémica por sexo. España 1977-2002  
Tasas de altas hospitalarias ajustadas por edad y sexo por la población estándar europea por 100.000 habitantes

Figura 4. Probabilidad acumulada de ECV en la cohorte

Figura 5. Probabilidad acumulada de ECV en mujeres y hombres

Figura 6. Probabilidad acumulada de ECV por grupos de edad

Figura 7. Probabilidad acumulada de ECV por grupos de edad en las mujeres

Figura 8. Probabilidad acumulada de ECV por grupos de edad en los hombres

Figura 9. Probabilidad acumulada de ECV en función del grupo de riesgo Framingham (ATPIII)

Figura 10. Probabilidad acumulada de ECV en función del grupo de riesgo REGICOR

Figura 11. Probabilidad acumulada de ECV en función del grupo de riesgo SCORE

Figura 12. Probabilidad acumulada de ECV en función del grupo de riesgo SCORE calibrada

Figura 13. Probabilidad acumulada de ECV en las mujeres en función del grupo de riesgo Framingham

Figura 14. Probabilidad acumulada de ECV en las mujeres en función del grupo de riesgo REGICOR

Figura 15. Probabilidad acumulada de ECV en las mujeres en función del grupo de riesgo SCORE

Figura 16. Probabilidad acumulada de ECV en las mujeres en función del grupo de riesgo SCORE calibrada

Figura 17. Probabilidad acumulada de ECV en los hombres en función del grupo de riesgo Framingham(ATPIII)

Figura 18. Probabilidad acumulada de ECV en los hombres en función del grupo de riesgo REGICOR

Figura 19. Probabilidad acumulada de ECV en los hombres en función del grupo de riesgo SCORE

Figura 20. Probabilidad acumulada de ECV en los hombres en función del grupo de riesgo SCORE calibrada

Figura 21. Probabilidad acumulada de ECV en función de la concordancia SCORE/ Framingham(ATPIII)

Figura 22. Probabilidad acumulada de ECV en función de la concordancia SCORE/ Framingham(ATPIII) en las mujeres

Figura 23. Probabilidad acumulada de ECV en función de la concordancia SCORE y Framingham(ATPIII) en los hombres

Figura 24. Probabilidad acumulada de ECV en función de la concordancia de SCORE calibrada y REGICOR

Figura 25. Probabilidad acumulada de ECV en las mujeres en función de la concordancia SCORE calibrada y REGICOR

Figura 26. Probabilidad acumulada de ECV en los hombres en función de la concordancia SCORE calibrada y REGICOR

Figura 27. Probabilidad acumulada de ECV en función de la concordancia de SCORE calibrada y SCORE

Figura 28. Probabilidad acumulada de ECV en las mujeres en función de la concordancia de SCORE calibrada y SCORE

Figura 29. Probabilidad acumulada de ECV en los hombres en función de la concordancia de SCORE calibrada y SCORE.

# I. Introducción

---

### I. INTRODUCCIÓN

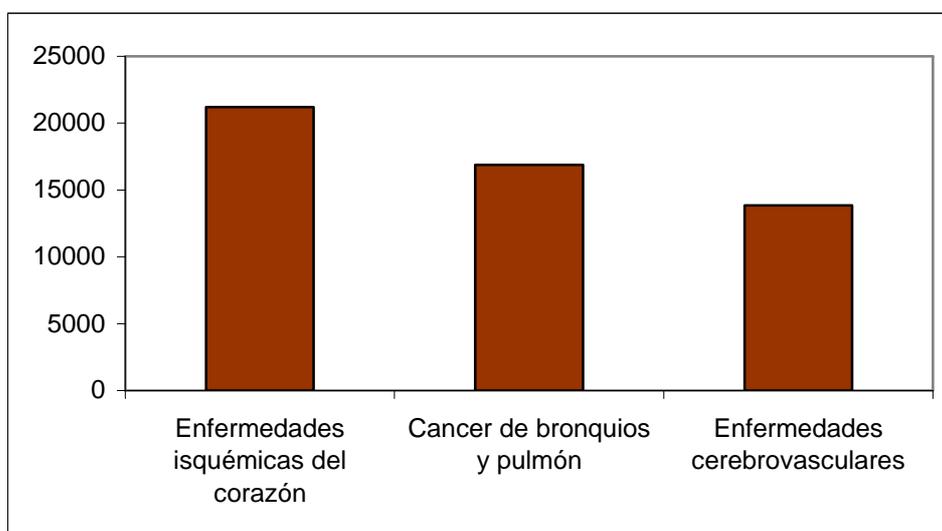
---

#### *1. La enfermedad cardiovascular como problema sanitario*

Las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los principales problemas de salud pública en el mundo<sup>1</sup>, y son la primera causa de morbimortalidad en España.

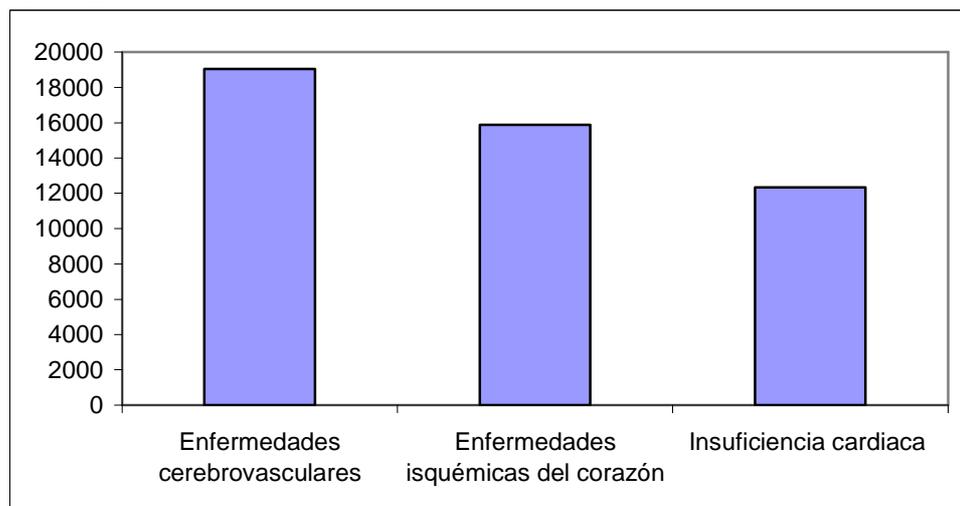
A pesar de que desde mediados de los setenta se observa una tendencia decreciente en la mortalidad cardiovascular, fundamentalmente a causa de la disminución de mortalidad por enfermedad cerebrovascular<sup>2</sup>, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de muerte en España. Así, en el año 2006, las enfermedades cardiovasculares causaron el 32,49% de todas las defunciones, con una tasa de mortalidad de 269,9 defunciones por 100.000 habitantes. Este grupo de enfermedades causaron 55.398 muertes en hombres y 65.292 en mujeres, representando el 29% del total de muertes en los hombres y el 37% en las mujeres<sup>3</sup>, con tasas de mortalidad cruda de 250,7 por 100.000 habitantes y 288,8 respectivamente. Hay que señalar que en los hombres las enfermedades cardiovasculares fueron la segunda causa de muerte, mientras que en las mujeres continúan siendo la primera causa. Sin embargo, cuando se analizan las causas de muerte detalladas, en los hombres, las enfermedades isquémicas del corazón fueron la primera causa, ocupando el tercer lugar las enfermedades cerebrovasculares. En las mujeres, sin embargo, las tres primeras causas de muerte fueron cardiovasculares, ocupando el primer lugar la enfermedad cerebrovascular<sup>3</sup> (figuras 1 y 2)

Figura 1. Número de defunciones por las principales causas de muerte en los hombres en España y en el año 2006.



Fuente: INE<sup>3</sup> Elaboración propia

Figura 2. Número de defunciones por las principales causas de muerte en las mujeres en España y en el año 2006



Fuente: INE<sup>3</sup> Elaboración propia

La mortalidad por enfermedades cardiovasculares se concentró en los grupos de mayor edad, observándose que el 65% de las muertes cardiovasculares en hombres y el 87% en mujeres se produjeron en individuos de 75 años o más con tasas de mortalidad de 31,6 por 1000 hombres y 30,2 por 1000 mujeres. En lo hombres, tan sólo un 34% de las defunciones por esta causa se produjeron en el grupo de edad de 40 a 74 años<sup>4</sup> con

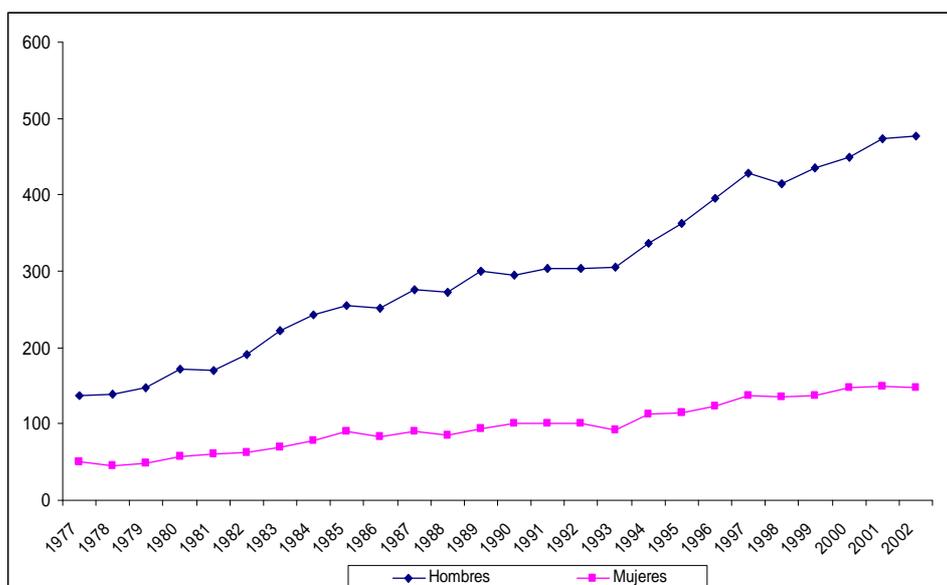
tasas de mortalidad de 2,44 por 1000 hombres y en las mujeres un 12% con una tasa de mortalidad de 1,02 por 1000 mujeres.

Respecto a otros países occidentales, España presenta una mortalidad por enfermedad isquémica del corazón relativamente baja, mientras que la mortalidad por enfermedad cerebrovascular ocupa una posición media-baja, respondiendo a un patrón de mortalidad semejante a otros países mediterráneos, claramente inferior a la de los países de centro y norte de Europa y América del Norte<sup>5</sup>.

En España, la mortalidad cardiovascular presenta diferencias importantes entre comunidades autónomas, situándose la Comunidad Valenciana entre las de mayor mortalidad<sup>2</sup>.

Sin embargo, a pesar del descenso que ha experimentado la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, se ha observado un aumento de la morbilidad<sup>6</sup> y la carga asistencial<sup>7</sup> tanto en hombres como en mujeres (Figura 3)<sup>8</sup>.

Figura 3. Morbilidad Hospitalaria por Cardiopatía Isquémica por sexo. España 1977-2002 Tasas de altas hospitalarias ajustadas por edad y sexo por la población estándar europea por 100.000 habitantes.



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

La morbilidad hospitalaria por enfermedad isquémica del corazón ha aumentado más que por enfermedad cerebrovascular, y dentro de las isquémicas del corazón, el Infarto Agudo de Miocardio (IAM) ha aumentado menos que las otras formas de enfermedad isquémica del corazón. Así, desde 1982 el IAM ha dejado de ser la causa más frecuente de ingreso hospitalario por isquemia cardíaca<sup>9</sup>. Se ha señalado que esta mayor demanda asistencial podría estar relacionada con un mayor número de casos de IAM a causa del envejecimiento de la población y con una mayor incidencia de síndromes coronarios agudos recurrentes relacionada con las mejoras terapéuticas<sup>10</sup> y la disminución de la letalidad<sup>11</sup>.

Como se ha señalado, la carga asistencial que ocasiona esta patología sigue siendo importante, con una tasa de ingresos hospitalarios en 2006 de 261 por 100.000 habitantes y una estancia media de 11 días<sup>12</sup>. Ese año, la enfermedad cerebrovascular ocasionó más estancias hospitalarias que la cardiopatía isquémica representando entre ambas el 7,1% del total de estancias (tabla 1).

Tabla 1. Morbilidad hospitalaria total y por enfermedades cardiovasculares en España en el año 2006

	Todas las causas	Cardiopatía isquémica 410-414 VII.4	Enfermedad cerebrovascular 430-438 VII.7
<b>Altas hospitalarias</b>			
Varones	2.193.315	100.785	60.997
Mujeres	2.532.473	43.672	53.809
<b>Estancias causadas</b>			
Varones	16.759.649	736.829	667.970
Mujeres	16.434.793	342.060	620.040
<b>Altas hospitalarias por 100.000 habitantes</b>			
Varones	10.096	464	281
Mujeres	11.335	195	241
<b>Estancia media por alta hospitalaria</b>			
Varones	8	7	11
Mujeres	6	8	12

Fuente: Encuesta de morbilidad hospitalaria 2006<sup>12</sup>. Elaboración propia

## 2. Factores de riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular se caracteriza por tener una etiología multifactorial, en la que diversos factores de riesgo se potencian al presentarse con frecuencia asociados. El estudio de Framingham permitió identificar los principales factores de riesgo cardiovascular, como son la presión arterial (PA) alta, la dislipemia, el consumo de tabaco, la diabetes, la obesidad y la inactividad física. También permitió obtener información valiosa sobre los efectos de factores relacionados como son los niveles de triglicéridos, c-HDL, la edad, el sexo y las cuestiones psicosociales<sup>13</sup>. El estudio INTERHEART, que analizó en 15.152 casos y 14.820 controles de 52 países los factores modificables del riesgo de tener un infarto de miocardio, concluyó que el tabaco, la dislipemia, la diabetes, la hipertensión arterial y la obesidad eran predictores de esta complicación cardiovascular, mientras que la ingesta de frutas y verduras, la actividad física y el consumo de alcohol tenían un efecto protector<sup>14</sup>. Estos factores explican más del 90% del riesgo de padecer un infarto de miocardio y tienen un efecto acumulativo.

Además de la edad y el sexo, las funciones para estimar el riesgo cardiovascular analizadas en este estudio, incluyen el consumo de tabaco, la presión arterial y el colesterol.

El consumo de tabaco es uno de los principales factores de riesgo para la salud del individuo y es la principal causa de morbilidad prematura y prevenible en cualquier país desarrollado. Se ha estimado que la prevalencia de consumo de tabaco en la población general española es del 32,7%. La fracción del riesgo coronario atribuible al tabaco ajustado por edad, sexo y demás factores de riesgo cardiovascular es del 27,1%<sup>15</sup>.

La hipertensión arterial (HTA) se asocia a un incremento de la incidencia de enfermedad cardiovascular incluso con elevaciones ligeras. En población general española la prevalencia es del 34,1% y la fracción del riesgo coronario atribuible ajustado por edad, sexo y demás factores de riesgo cardiovascular es del 8,9%<sup>15</sup>. En población de 35 a 64 años, un 45% de hombres y un 43% de mujeres son hipertensos<sup>16</sup>.

Además, se ha estimado que una de cada 4 muertes totales y 1 de cada 2,3 muertes cardiovasculares está relacionada con la presión arterial en la población española de edad media<sup>17</sup>. La HTA es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular modificables ya que puede ser tratada de forma efectiva, habiéndose demostrado que el descenso de la presión arterial conlleva una disminución de la incidencia de enfermedad cardiovascular, especialmente de la enfermedad cerebrovascular<sup>18 19</sup>.

La hipercolesterolemia es también uno de los factores de riesgo modificables de la enfermedad cardiovascular, habiéndose demostrado la existencia de una relación continua y gradual entre colesterolemia y mortalidad por cardiopatía isquémica<sup>20</sup>. El estudio Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España II (DRECE II) obtuvo en población española de 35-64 años, unos valores medios de colesterol total (CT) de 221 mg/dL, de 53 mg/dL para c-HDL, 141 mg/dL para c-LDL, y 135 mg/dL para triglicéridos<sup>21</sup>. La prevalencia de hipercolesterolemia (CT  $\geq$ 240 mg/dL) se ha estimado del 24,8% con una fracción del riesgo coronario atribuible del 19,8%<sup>15</sup>.

Como ya se ha mencionado, estos factores se presentan con mucha frecuencia de forma asociada, habiéndose señalado que el 37% de los pacientes de 35-64 años que acuden a la consulta del médico de familia presentan al menos 2 de estos factores de riesgo<sup>22</sup>. Al menos en lo que a la mortalidad por enfermedad coronaria se refiere, la mayor parte del riesgo poblacional es atribuible a la combinación de factores de riesgo individuales, de manera que los análisis que no tienen en cuenta la combinación de factores pueden sobreestimar el riesgo atribuible a cada factor<sup>23</sup>.

En España, la prevalencia y los valores promedios en los factores de riesgo son similares a los de otros países europeos y USA, pero con un menor índice colesterol total/cHDL, lo que podría explicar que la incidencia y mortalidad por enfermedad isquémica del corazón sean más bajas. Estos datos deben tenerse en cuenta a la hora de establecer pautas de abordaje y tratamiento de la hipercolesterolemia, ya que podría ser que el colesterol sérico de personas residentes en el área mediterránea tuviera menos importancia como factor de riesgo coronario que en otros países de Europa<sup>9</sup>.

### 3. *Valoración del riesgo cardiovascular individual*

En la actualidad, las recomendaciones de consenso a nivel nacional e internacional<sup>24 25;26 27;28 29</sup> reconocen que en individuo asintomático, es necesario hacer una valoración multifactorial del riesgo cardiovascular individual para orientar la actitud terapéutica en prevención primaria. El hecho de que la mitad de los episodios coronarios mayores ocurran en pacientes asintomáticos, ha obligado a que en las estrategias de prevención primaria sea primordial la identificación lo más exacta posible de los pacientes en riesgo<sup>30</sup>.

El tratamiento farmacológico de los factores de riesgo cardiovascular representa un mercado creciente y atractivo para la industria farmacéutica, que implica tratamiento para toda la vida de una parte sustancial de la población<sup>31</sup>. Como muchos tratamientos están diseñados para tratar factores de riesgo de forma individual, es difícil para el médico no centrarse en medir y tratar la hipertensión o la dislipemia. El enfoque multifactorial de la prevención cardiovascular exige el manejo del riesgo cardiovascular global y requiere más trabajo que el manejo de un solo factor de riesgo, ya que obliga a medir varios factores de riesgo y calcular ese riesgo a partir de tablas en soporte papel o herramientas electrónicas. Y sobre todo requiere discutir el riesgo predicho y el beneficio probable con el paciente, que requiere más tiempo y es más complejo que decir al paciente que tiene hipertensión y que necesita bajarla. Pero este abordaje multifactorial aumenta la eficiencia de los tratamientos disminuyendo el número necesario a tratar para prevenir un episodio cardiovascular (ECV), evita que se pierdan pacientes de alto riesgo con niveles marginales de cada uno de ellos, y además obviando la alarma innecesaria en pacientes con tan sólo un factor de riesgo aislado<sup>32</sup>.

Así pues, la estimación del riesgo cardiovascular es la forma más razonable y coste-efectiva de determinar las prioridades de prevención cardiovascular en personas asintomáticas, que, además, permite asignar los recursos en función de las necesidades, entendiendo como tales el riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular<sup>33</sup>.

Poder determinar el riesgo cardiovascular de un individuo se ha convertido en una herramienta esencial en la prevención de la enfermedad cardiovascular y ha pasado

a ser paradigmático en el manejo clínico de los factores de riesgo, en particular de la hipercolesterolemia<sup>34 35</sup>.

Aunque no conocemos la adherencia de las recomendaciones de las diferentes guías en nuestro medio, se ha señalado que el uso de las reglas de cálculo del riesgo cardiovascular está poco extendido en atención primaria<sup>36</sup>, que es poco frecuente que se trate a los pacientes en función de este riesgo<sup>32</sup>, y que menos de la mitad de los tratados alcanzan los objetivos terapéuticos recomendados por las guías<sup>37 38 39 40</sup>. Unas de las razones que se han señalado son la multiplicidad de algoritmos que están a disposición del clínico y, que algunas funciones predicen sólo algún componente del riesgo cardiovascular, como es el coronario, cuando en prevención primaria lo que se desearía valorar es el riesgo de desarrollar cualquier episodio cardiovascular mayor<sup>32</sup>.

En nuestro medio se han venido utilizando las sucesivas versiones de la función de Framingham, pero en la actualidad contamos con la versión calibrada para España REGICOR. Por otro lado, las Sociedades Europeas recomiendan utilizar la función SCORE y sus calibraciones para cada población<sup>35</sup>.

#### *4. Modelo de Framingham*

El Framingham Heart Study permitió derivar una regla de predicción clínica de enfermedad coronaria<sup>41</sup> cuya utilización se ha extendido más allá de la población estadounidense a partir de la cual fue derivada.

El Framingham Heart Study fue establecido en 1948, bajo la dirección del National Heart Institute (ahora Nacional Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)) con el objetivo de identificar los factores o características que contribuían a la enfermedad cardiovascular mediante el seguimiento de un gran grupo de participantes que no había desarrollado síntomas del ECV o sufrido un ataque cardíaco o ictus. La cohorte inicial constaba de 5.209 residentes de 30 a 62 años de edad, de la localidad de Framingham, Massachussets. Desde entonces, se les ha realizado cada dos años una historia médica detallada, un examen físico y pruebas de laboratorio. En 1971, se incorporó una nueva cohorte de 5.124 sujetos, descendientes de la cohorte original o

cónyuges de éstos, denominada Offspring Cohort. En la actualidad se está reclutando una Tercera Generación, con los hijos de la Offspring Cohort que permitirá entender como los factores genéticos se relacionan con la enfermedad cardiovascular. El objetivo es reclutar 3500 nietos de la cohorte inicial<sup>42</sup>.

A partir del Framingham Heart Study se establecen las primeras ecuaciones de predicción del riesgo coronario<sup>43 44 45</sup>. En 1973 la American Heart Association publica su primer manual<sup>41</sup> conteniendo las tablas de riesgo basadas en las ecuaciones de Framingham<sup>43</sup>. Más tarde fue editada una tarjeta de bolsillo que permitía de forma simplificada calcular el riesgo individual<sup>46</sup>. Todas estas ecuaciones desarrolladas para ser usadas por lo clínicos para predecir el desarrollo de enfermedad coronaria en individuos libres de enfermedad, incluían, como factores de riesgo, la presión arterial sistólica, colesterol total, consumo de tabaco, intolerancia a la glucosa e hipertrofia ventricular izquierda. Se presentaban tablas para cada sexo, y los puntos obtenidos por los niveles de colesterol total dependían de la edad entre 35 y 70 años.

En 1991, Anderson et al<sup>47 48</sup> publican una actualización de las ecuaciones de Framingham utilizando datos de la cohorte inicial y de la segunda generación (Framingham Offspring Cohort). Esta regla de predicción clínica se derivó a partir de una cohorte de individuos de 30 a 74 años, libres de enfermedad cardiovascular seguidos durante 12 años. En este modelo se incluyó para cada sexo y en función de la edad, la PAS (95-185), consumo de tabaco (fumar o haber cesado el consumo en el año anterior), diabetes, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) electrocardiográfica, y relación CT (135-330)/C-HDL (25-99). Para derivar esta versión se utilizó un modelo paramétrico de Weibull, proporcionando ecuaciones que permitían calcular el riesgo de EC para un tiempo de seguimiento entre 4 y 12 años. Por otra parte, se editaron tablas para su uso en la clínica, que proporcionaban la probabilidad (%) de EC a los 5 y 10 años, así como la probabilidad media para hombres y mujeres por grupos de edad, para poder comparar la probabilidad obtenida en un individuo concreto. Sus autores prevenían sobre las limitaciones para su aplicación directa en poblaciones con tasas de incidencia mucho más bajas que las de estudio.

En 1998 Wilson et al.<sup>49</sup> desarrollaron un modelo simplificado a propuesta del V Joint National Committee (JNC-V) y National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel II (ATPII). El modelo se presentó como tablas, e incluía como factores de riesgo para cada sexo y por grupos de edad (30 a 74 años), el CT o el C-LDL, C-HDL, PAS y presión arterial diastólica (PAD), diabetes y consumo de tabaco. A partir de los puntos obtenidos, las tablas proporcionaban el riesgo coronario en 10 años, entendido como el riesgo de desarrollar uno de los siguientes episodios coronarios: angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia coronaria y muerte por enfermedad coronaria. Este modelo no incluía en su formulación el tratamiento antihipertensivo, ni el tratamiento hipolipemiante.

El III informe del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (NECP-ATPIII)<sup>25</sup> propuso en 2001 una modificación de las funciones de Wilson et al. que permite estimar el riesgo absoluto en 10 años de episodios coronarios “duros”: infarto agudo de miocardio mortal o no y muerte coronaria. Esta regla de predicción clínica incluye como factores de riesgo para cada sexo y por grupos de edad, CT (o C-LDL), C-HDL, PAS (teniendo en cuenta el tratamiento antihipertensivo) y el consumo de tabaco. La regla puede utilizarse en individuos de 20 a 79 años.

Todos estos modelos predicen el riesgo coronario, pero se ha sugerido que multiplicar el riesgo coronario por 4/3 es una forma razonable de estimar el riesgo cardiovascular total<sup>50</sup>.

Recientemente se ha publicado un nuevo algoritmo de Framingham que predice el riesgo cardiovascular global, incluyendo episodios coronarios, cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica y fallo cardíaco y que incluye como factores de riesgo para cada sexo y en función de la edad, el colesterol total, C-HDL, PAS, tratamiento antihipertensivo, consumo de tabaco y diabetes<sup>32</sup>.

## 5. *Modelo REGICOR*

En un intento por adaptar la ecuación de Framingham de Wilson a la prevalencia española de los factores de riesgo cardiovascular<sup>51</sup> y a la incidencia de IAM<sup>52</sup>, se ha

llevado a cabo una calibración de dicha función<sup>53;54</sup>. Este modelo calibrado permite predecir el riesgo de IAM, mortal o no, con o sin síntomas, y angina, en individuos de 35 a 74 años. Se presenta en forma de tablas para varones y mujeres, diabéticos y no diabéticos, con diferentes combinaciones de factores de riesgo por grupos de edad: PAS/PAD, CT, C-HDL y consumo de tabaco.

## 6. *Modelo SCORE*

En Europa, dentro del programa Biomed de la UE, la Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, propusieron un nuevo algoritmo denominado Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)<sup>24</sup>, que fue presentado en 2003<sup>55</sup>. El proyecto reunió un pool de bases de datos de estudios de cohortes de 12 países europeos (Finlandia, Rusia, Noruega, Gran Bretaña, Escocia, Dinamarca, Suecia, Bélgica, Alemania, Italia, Francia y España), principalmente poblacionales, con 88.080 mujeres y 117.098 hombres, 2,7 millones de personas-año de seguimiento, y 7.934 muertes cardiovasculares, de las que 5.652 fueron muertes coronarias. A partir de este pool de datos, mediante un modelo paramétrico de supervivencia de Weibull, se derivó una regla de predicción del riesgo de enfermedad cardiovascular mortal en 10 años, en el que la edad es usada como una medida del tiempo de exposición. Además, se formularon ecuaciones separadas para riesgo coronario y no coronario y para regiones europeas de bajo y alto riesgo. Los factores de riesgo incluidos para cada sexo en función de la edad son: consumo de tabaco, PAS y Colesterol total o cociente Colesterol total/c-HDL. SCORE permite estimar la probabilidad de muerte cardiovascular, tanto por enfermedad coronaria como por enfermedad cerebrovascular para individuos de entre 40 y 65 años.

## 7. *Modelo SCORE calibrada*

Recientemente se ha presentado la calibración de la tabla SCORE para España<sup>56</sup>, con el objetivo de ajustar el modelo a la prevalencia de factores de riesgo, y a la mortalidad por enfermedad cardiovascular en la población española. Este modelo se presenta como tablas para hombres y mujeres y diferentes combinaciones de los factores

de riesgo por grupos de edad, para consumo de tabaco, PAS y Colesterol total. Al igual que la función original, las tablas se presentan para individuos de entre 40 y 65 años.

#### 8. *Validez de las distintas funciones en Europa*

En poblaciones del sur de Europa de bajo riesgo, los estudios que comparan el riesgo predicho por Framingham con el riesgo observado han encontrado que este método sobreestima el riesgo de enfermedad coronaria<sup>54, 57, 58, 59, 60, 61</sup>.

En poblaciones del norte de Europa, aunque diversos estudios sugirieron una mayor concordancia con el riesgo predicho por Framingham<sup>62, 63, 64</sup>, estudios más recientes de validación en cohortes de Reino Unido<sup>65</sup>, Dinamarca<sup>66</sup> y Alemania<sup>67</sup>, al igual que estudios en poblaciones de ensayos clínicos de Escandinavia, Holanda y Reino Unido<sup>59</sup>, han mostrado que Framingham sobreestima el riesgo también en estos países.

La revisión sistemática de Eichler K et al<sup>68</sup> concluye que Framingham es un instrumento adecuado para estimar el riesgo del primer episodio coronario en poblaciones de EEUU, Australia y Nueva Zelanda, pero no en cohortes europeas, en las que se observa una sobrestimación, por lo que su aplicación requiere ajustes.

En España, se ha señalado que la sobreestimación es superior al 210%<sup>54</sup>, pudiendo estar relacionado con el hecho de que el riesgo relativo de enfermedad coronaria para valores altos de CT y PAS comparados con valores bajos es similar en todos los países, pero el riesgo absoluto depende fuertemente del país donde se obtuvieron los datos<sup>69 70</sup>.

También SCORE, la función propuesta por el Tercer Grupo de trabajo de las SSCC Europeas fue validada en Alemania, utilizando la función derivada para países de alto riesgo<sup>55</sup>, y observándose que sobrestimaba el riesgo absoluto de muerte cardiovascular y coronaria, señalándose la necesidad de calibración<sup>71</sup>. La necesidad de calibración para cada país se recoge ya en la Guía propuesta por el Cuarto Grupo de Trabajo de las SSCC europeas<sup>26</sup>.

## 9. Validez de las funciones en la población española

La función REGICOR, ha mostrado una mayor exactitud para predecir el riesgo coronario a 5 años que la función Framingham de Wilson, en hombres y mujeres, observándose que la función original sobreestima la tasa de episodios coronarios en un factor de 2,8 en hombre y 2,6 en mujeres<sup>72</sup>.

Varios estudios<sup>73, 74, 75, 76, 77, 78</sup> han analizado la concordancia de diversas funciones de Framingham y SCORE para clasificar a los pacientes de alto riesgo, y todos han encontrado una baja concordancia, señalando que SCORE y varias ecuaciones de Framingham clasifican como de alto riesgo a pacientes diferentes. Además, la proporción de pacientes clasificados como de alto riesgo es superior si se utiliza SCORE en algunos estudios<sup>74, 76, 77</sup> o inferior en otros<sup>73, 75, 79, 80</sup>. Por otra parte, la mayoría de los estudios que compararon REGICOR y SCORE, encontraron que la función REGICOR clasificó de alto riesgo a menos individuos que SCORE<sup>78, 79, 80;81</sup>, con una concordancia moderada<sup>78, 81</sup> o pobre<sup>80</sup>.

El rendimiento de REGICOR y SCORE para predecir ECV en población española ha sido comparada en dos trabajos publicados.

Buitrago et al<sup>82</sup> han analizado en un estudio retrospectivo, una cohorte de 608 pacientes sin antecedentes de diabetes, cardiopatía isquémica u otras enfermedades cardiovasculares, con edad comprendida entre 40 y 65 años, atendida durante los años 1990-1994 en un centro de atención primaria y seguida durante 10 años. Los episodios cardiovasculares investigados fueron angina e infarto agudo de miocardio fatal y no fatal para la validación de REGICOR y muerte coronaria, súbita, cardiovascular, por aneurisma aórtico o por insuficiencia cardíaca para la validación de SCORE. En este estudio se señala que REGICOR subestima el riesgo real medio (4,9% estimado vs 7,9% real), mientras que SCORE lo sobrevalora (2,1% estimado vs 1,5% real). A partir del análisis del rendimiento de las funciones para predecir muerte cardiovascular en el caso de SCORE, y episodios coronarios en REGICOR, la ecuación SCORE presentó mayor sensibilidad (66,7% vs 12,3%) y similar especificidad (91,7% vs 92,6%), con

una eficacia diagnóstica del 91,1%, significativamente superior a la de REGICOR (85,0%).

Comín et al<sup>79</sup>, en un trabajo publicado en 2007, analizaron el rendimiento de tres métodos de estimación del riesgo cardiovascular (RCV): la fórmula original de Framingham<sup>49</sup>, la adaptada de REGICOR<sup>53</sup> y SCORE<sup>55</sup> para países de bajo riesgo, en una cohorte de 5732 pacientes que incluyó individuos procedentes de 67 centros de salud de nueve comunidades autónomas y la cohorte REGICOR seguida 5 años. En este estudio, los acontecimientos de interés analizados incluyeron el IAM, angina de pecho, accidente cerebrovascular no mortal y muerte por enfermedad cardiovascular, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva. En este estudio la sensibilidad de REGICOR para predecir cardiopatía isquémica en población de 35 a 74 años fue del 36,8%, y la de SCORE para predecir enfermedad cardiovascular (mortal y no mortal) en población de 36 a 64 años de 32,7%. La especificidad fue del 88,3% y 92,4% respectivamente. En este estudio el 54% de los pacientes de 35 a 64 años de alto riesgo por una u otra función, no fueron concordantes, y estos pacientes se diferenciaron en que los que clasificó REGICOR y no SCORE, presentaban niveles más altos de CT y más bajos de c-HDL, PAS más baja, eran más jóvenes y con mayor proporción de mujeres, sin diferencias significativas en la proporción de episodios cardiovasculares.

Hasta ahora no se ha publicado ningún estudio de validación de SCORE calibrada, pero el hecho de que sea una recalibración adaptada a la prevalencia de factores de riesgo y a la mortalidad española, hace esperable que prediga mejor el riesgo de muerte cardiovascular que SCORE.

Por otra parte, ninguna de estas funciones predice el riesgo cardiovascular total, ya que SCORE y SCORE calibrada sólo estima el riesgo de muerte y Framingham(ATPIII) y REGICOR el riesgo coronario. Sin embargo todas las medidas preventivas van dirigidas a la prevención de la enfermedad cardiovascular globalmente y las funciones son utilizadas como *proxi* del riesgo cardiovascular total. Sin embargo, hasta ahora no se han publicado estudios que comparen la capacidad de predecir el riesgo cardiovascular total, mortal y no mortal, de las funciones Framingham(ATPIII), REGICOR, SCORE y SCORE calibrada.

## II. Hipótesis y objetivos

---

## **II HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---

Las recomendaciones del ATPIII<sup>25</sup>, señalan que debe utilizarse la función de Framingham para estimar el riesgo coronario absoluto individual para aplicar sus recomendaciones. Sin embargo, las Guías europeas señalan que las medidas preventivas deben dirigirse a pacientes con riesgo de muerte por causa cardiovascular aumentado, recomendando que se utilice la función SCORE para valorar el riesgo individual.

El ATPIII advierte que la función de Framingham debe utilizarse con cautela en poblaciones diferentes para las que fue derivada, y en España disponemos del algoritmo REGICOR, que es una recalibración de la función Framingham de Wilson. Por otra parte el Cuarto Grupo de Trabajo conjunto de las SSCC Europeas, recomiendan utilizar la función SCORE recalibrada para España, que teóricamente se ajusta mejor al riesgo cardiovascular de la población española.

En población española, REGICOR ha mostrado mejores criterios de validez que la función Framingham de Wilson, y los dos estudios que comparan el rendimiento de REGICOR y SCORE llegan a conclusiones opuestas. Además no se han publicado estudios que comparen la capacidad de predicción del riesgo cardiovascular total de las funciones Framingham(ATPIII), REGICOR, SCORE y SCORE calibrada.

Todas las funciones, excepto Framingham(ATPIII) han sido derivadas para ser aplicadas en un rango de edad limitado, siendo el de SCORE y SCORE calibrada de 40 a 65 años y el de REGICOR de 65 a 74 años. Sin embargo, en la práctica clínica se plantea diariamente la necesidad de estimar el riesgo en pacientes de todas las edades.

Por otra parte, ninguna de estas funciones predice el riesgo cardiovascular total, ya que SCORE y SCORE calibrada sólo estima el riesgo de muerte y Framingham(ATPIII) y REGICOR el riesgo coronario. Sin embargo todas las medidas preventivas van dirigidas a la prevención de la enfermedad cardiovascular globalmente y las funciones son utilizadas como *proxi* del riesgo cardiovascular total.

Por ello se plantea la siguiente **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

*En pacientes no diabéticos, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, en un rango de edad de 20 a 79 años, las funciones SCORE y SCORE calibrada, que predicen el riesgo de muerte cardiovascular individual, son mejores instrumentos para seleccionar pacientes con riesgo cardiovascular total elevado que las funciones Framingham(ATPIII) o REGICOR. Además, la función SCORE calibrada para la población española mejora el rendimiento de SCORE.*

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar cuál de las funciones de estimación del riesgo cardiovascular: SCORE, SCORE calibrada, Framingham(ATPIII) y REGICOR, es más útil para seleccionar al mayor número de pacientes con incidencia total de episodios cardiovasculares elevada.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la proporción de pacientes clasificados de alto riesgo por cada función.
2. Comparar el rendimiento de las distintas funciones para predecir ECV.
3. Analizar el grado de concordancia de las funciones para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo.
4. Comparar la incidencia de ECV entre los grupos de riesgo determinados por las distintas funciones.
5. Establecer qué función es más útil para seleccionar al mayor número de mujeres con incidencia cardiovascular elevada.
6. Establecer qué función es más útil para seleccionar al mayor número de hombres con incidencia cardiovascular elevada.

### III. Pacientes y método

---

### III PACIENTES Y MÉTODO

---

#### 1. *Diseño del estudio*

Estudio observacional de seguimiento de una cohorte abierta sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes o cifras elevadas de factores de riesgo cardiovascular, para determinar la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores.

#### 2. *Ámbito del estudio*

El estudio se ha realizado con pacientes atendidos en la Unidad de Hipertensión y Riesgo vascular (UHRV) del Hospital de Sagunto.

El Hospital de Sagunto está ubicado entre el núcleo urbano de Sagunto y Puerto de Sagunto, en la comarca de Camp de Morvedre, al norte de la ciudad de Valencia. Cuenta con 279 camas, y atiende a la población del departamento de salud nº 4 de la Comunidad Valenciana. En total la población cubierta es de 142.113 habitantes, 70747 hombres y 71366 mujeres. La población de 20 años a 79 años es de 55360 hombres y 54797 mujeres. (Revisión del Padrón municipal 2006: INE <http://www.ine.es/infoine>)

Los pacientes atendidos en la unidad son remitidos desde diferentes puntos: Centros de Atención Primaria del área de cobertura del Hospital de Sagunto, Servicio de Urgencias del Hospital, desde las consultas externas del hospital o tras el alta hospitalaria.

El estudio se realizó basándose en las guías de buena práctica clínica y fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital. Los datos se recogieron de forma informatizada, respetándose la confidencialidad de datos marcada por la Ley.

### **3. Población de estudio**

#### Criterios de inclusión:

- a) Edad de 20 a 79 años al inicio del seguimiento.
- b) Tener al menos un año de seguimiento.

#### Criterios de exclusión:

- a) Antecedentes de enfermedad cardiovascular<sup>25 24</sup>: ictus isquémico, ictus isquémico transitorio, hemorragia cerebral, infarto agudo de miocardio, angina, revascularización coronaria y arteriopatía periférica
- b) Diabetes mellitus. El diagnóstico de diabetes se realizó según el criterio de The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus<sup>83</sup>.
- c) Colesterol total (CT) igual o mayor de 320 mg/dL ya que requieren una evaluación particular y específica con independencia del riesgo cardiovascular<sup>24</sup>
- d) Colesterol LDL (C-LDL) igual o mayor de 240 mg/dL<sup>24</sup>
- e) Presión arterial clínica (PAC) igual o mayor de 180/110<sup>24</sup>

### **4. Periodo de inclusión y tiempo de seguimiento**

Se incluyeron a todos los pacientes atendidos de forma consecutiva desde el 1 de enero de 1988 hasta el 31 de diciembre del 2004 que cumplían los criterios de inclusión.

Para analizar la incidencia de ECVs se consideró el tiempo desde la primera visita a la UHRV, hasta el primer ECV, mortal o no, censurándose el seguimiento a los 10 años de seguimiento o en la última visita a la Unidad.

El tiempo de seguimiento mínimo fue de 1 año y el máximo de 10 años, con un seguimiento mediano de 3,8 años, P25 de 2,1 años y P75 de 5,7 años y un seguimiento medio de 4,2 años (DE 2,5). En total, los pacientes sumaron 6934 años de seguimiento. En 18 casos, el ECV se produjo en el 1º año de seguimiento.

## 5. *Tamaño muestral*

El tamaño de la muestra incluida en el estudio se consideró adecuado para el objetivo general de estimar un riesgo relativo de 4, en base al cociente de riesgo medio estimado por SCORE en una muestra analizada para un estudio previo<sup>77</sup>.

Utilizando la calculadora propuesta por Pertegas y Pita Fernández<sup>84</sup> el tamaño muestral mínimo oscilaría entre 320 y 860 individuos, para una proporción de pacientes de alto riesgo (p) entre un 15% y un 5% respectivamente, con un nivel de significación  $\alpha$  del 5% y una potencia (1- $\beta$ ) del 80%, y asumiendo una proporción de censuras ( $\Psi$ ) del 90%.

$$n = \frac{\left( z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \right)^2}{\left( \log(RR) \right)^2 (1-\psi)(1-p)p}$$

Donde el valor  $z_{1-\alpha/2}$  se obtiene de la distribución normal estándar en función de la seguridad (1- $\alpha$ ) elegida para el estudio. En particular, para una seguridad de un 95%, z es igual a 1,96. El valor  $z_{1-\beta}$  (se obtiene de la distribución normal estándar en función del poder (1- $\beta$ ) elegido para el estudio. Para una potencia del 80%  $z=0,842$ .

## 6. Variables al inicio del estudio

### 6.1. Datos de filiación.

Número de historia clínica, sexo, fecha de nacimiento, fecha primera visita.

### 6.2. Variables antropométricas:

- Peso en Kg medido en una balanza con precisión de 0.1 Kg.
- Talla en cm con una precisión de 1 cm.
- Se calculó el índice de Quetelet o índice de masa corporal (IMC) mediante la fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso corporal (Kg)} / \text{Talla(m)}^2$$

Se definió sobrepeso si el IMC era mayor o igual a 25 y menor de 30, y obesidad si el IMC era mayor o igual a 30.

- Perímetro cintura en cm, con una precisión de 1 cm. Esta variable se recogió a partir de marzo de 2000. En los 687 pacientes sin esta variable al inicio del seguimiento, se le imputó un perímetro de cintura a partir del valor obtenido en la última visita a la Unidad, y de la variación del peso, mediante la ecuación  $\text{perímetro de cintura inicial} = 2,34 + 0,96 * \text{perímetro de cintura final} - 0,82 * \text{variación de peso}$ . Este ajuste se realizó a partir de los 955 pacientes de los que se disponía de estos datos, y presentó un  $R^2$  de 0,91.

### 6.3. Antecedentes de riesgo.

Durante la anamnesis realizada en la primera visita, se recogieron datos sobre:

- Antecedentes familiares de HTA, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica precoz o accidentes isquémicos cerebrales.

- Antecedentes personales de HTA.
- Estilo de vida, en cuanto a sedentarismo, actividades deportivas, estrés, consumo de café, consumo de alcohol e ingesta de sal.
- Se interrogó al paciente sobre consumo de tabaco y se consideró fumador, si había, en el momento de la visita, un consumo diario de tabaco.
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular:
  - Cardiopatía isquémica: antecedentes de infarto agudo de miocardio, angina o revascularización coronaria.
  - Enfermedad cerebrovascular: antecedentes de Ictus isquémico, hemorragia cerebral, o accidente isquémico transitorio.
  - Arteriopatía periférica: antecedentes de claudicación intermitente en miembros inferiores o claudicación intermitente silente en miembros inferiores.
  - Sintomatología de insuficiencia cardiaca congestiva: antecedentes de edema agudo de pulmón, disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna.

En el reconocimiento físico de la primera visita se midió la frecuencia cardiaca. Se descartó la posible existencia de patología cardiaca, estenosis carotídea, afectación de arterias renales o claudicación intermitente silente de miembros inferiores, mediante la palpación de pulsos periféricos de miembros superiores e inferiores y auscultación cardiopulmonar y de soplos carotídeos y abdominales. También se realizó una exploración del fondo de ojo.

#### **6.4. Presión arterial clínica**

Para la medida de la presión arterial clínica (PAC) se siguieron las recomendaciones de la Sociedad de Hipertensión Británica<sup>85</sup>.

El paciente en sedestación, con el brazo izquierdo descubierto en ligera flexión y el antebrazo apoyado sobre una superficie lisa a la altura del corazón. Al paciente se le aconsejaba que no hubiera ingerido cafeína ni fumado en los 30 minutos previos a la medición.

Durante 5 minutos previos a la medida de la PA, el paciente permaneció en reposo en un ambiente tranquilo y de temperatura confortable.

Se empleó un manguito adecuado en función del perímetro del brazo del paciente, registrando tanto la PAS como la PAD (fases I y V de Korotkoff).

Se realizaron 3 medidas a intervalos de 3 minutos de reposo. Se obtuvo la media de la segunda y tercera medida. La presión se expresa en mmHg.

#### **6.5. Variables bioquímicas en suero sanguíneo**

A cada paciente se le extrajeron muestras de sangre tras ayuno de al menos 8 horas, por la mañana, en tubo de vacío sin anticoagulante.

Después de la retracción del coágulo, las muestras fueron centrifugadas durante 10 minutos a 4000 rpm en una centrífuga refrigerada (modelo Jouan K 110, L Jouan, Francia). Inmediatamente después de la centrifugación, se separó el suero sobrenadante y se repartió en dos alícuotas, a partir de las cuales se realizaron las pruebas. Las alícuotas no procesadas en el mismo día se conservaron congeladas a -70° en un congelador Hetofrig CL 410 (Heto).

El estudio bioquímico de las muestras de suero se realizó con un analizador Hitachi-717 (Boehringer Mannheim) hasta el año 2000 y con un autoanalizador modular P800 de Roche Diagnostics a partir de esa fecha.

Se realizó la determinación de los siguientes parámetros, entre otros:

- Glucosa: Se utilizó el método hexoquinasa. Se expresa en mg/dL.

- Urea: Se utilizó el método cinético ultravioleta ureasa. Se expresa en mg/dL.
- Creatinina: Se utilizó el método de Jaffé (ácido pícrico) sin desproteinización. Se expresa en mg/dL.
- Filtrado glomerular: se utilizó la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) simplificada<sup>86</sup>. Se expresa en ml/minuto.
- Ácido úrico. Se utilizó el método espectrofotométrico uricasa. Se expresa en mg/dL.
- Colesterol total. Analizado mediante un método enzimático espectrofotométrico (Colesterol oxidasa-paraaminofenazona CHOD-PAP). Se realizaron calibraciones tras cada cambio de frasco de reactivo y al cambiar de lote de reactivo. Se expresa en mg/dL.
- Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. Hasta mayo de 1999 se determinó por método de precipitación de LDL y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) con  $\text{Cl}_2\text{Mg}$ - fosfotungstato y determinación de colesterol en el sobrenadante por método CHOD-PAP. A partir de esa fecha se determinó por método enzimático homogéneo: Formación de complejos solubles de LDL y VLDL con sulfato de dextrano- $\text{Mg}^{2+}$  que no reaccionan con las enzimas colesteroleserasa-PEG y colesteroxidasa-PEG utilizadas para determinar colesterol-HDL en la muestra. Tras el cambio del método se evaluó y comprobó la comparabilidad de los resultados. Se expresa en mg/dL.
- Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. Se calculó con la fórmula de Friedewald<sup>87</sup> en pacientes con triglicéridos por debajo de 400 mg/dL ( $\text{C-LDL} = \text{CT} - (\text{C-HDL} + \text{Triglicéridos}/5)$ ). Se expresa en mg/dL

- Triglicéridos. Analizado mediante método enzimático espectrofotométrico (Glicerol fosfato oxidasa-paraaminofenazona GPO-PAP). Se expresa en mg/dL.

#### **6.6. Variables bioquímicas en orina**

Se instruyó a los pacientes para obtener una muestra de orina de 24 horas. Se les proporcionó un recipiente de dos litros de capacidad. Para la recogida de la orina de 24 horas debían desechar la orina de primera hora de la mañana y comenzar después a guardar la de las siguientes micciones, incluida la primera micción de la mañana siguiente.

De la orina de 24 horas se separaba una alícuota en un tubo de poliestireno de 10 ml y se procedía a su centrifugación a 2000 rpm durante 10 minutos.

En esta muestra se determinó la excreción urinaria de albúmina (EUA) a partir de dos muestras de orina de 24 horas, sin que el periodo de recogida entre las dos fuera superior a 7 días. En las muestras sin proteinuria, se llevaba a cabo la medición de la concentración de albúmina mediante método nefelométrico (BN II de Dade Behring). La concentración de albúmina en  $\mu\text{g/ml}$  se multiplicaba por la diuresis de 24 h expresada en litros para obtener la EUA expresada en mg/24h. Si la diferencia entre las dos medidas era superior al 25% del valor más alto o si la EUA era inferior al valor esperado para la talla y el sexo del paciente, se realizaba una tercera determinación. Posteriormente se hallaba la media aritmética de los dos valores de EUA de 24 horas, y en el caso de haberse realizado una tercera determinación, con los dos valores más próximos. Se definió microalbuminuria si la EUA era  $\geq 30 \text{ mg/24h}$  y  $< 300 \text{ mg/24h}$ .

#### **6.7. Síndrome Metabólico**

De forma retrospectiva se determinó si un paciente presentaba Síndrome metabólico al inicio del seguimiento de acuerdo con los criterios del National Cholesterol Educational Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)<sup>25</sup>, es decir, presentar 3 o más de los siguientes parámetros:

1. Obesidad abdominal: perímetro de cintura >102 cm. en varones y >88 cm. en mujeres.
2. Valores de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL
3. Valores de C-HDL < 40 mg/dL, en varones y <50 mg/dL en mujeres
4. Valores de PAC  $\geq 130/85$  mm Hg
5. Valores de glucemia plasmática  $\geq 110$  mg/dL en ayunas.

### ***7. Definición de los episodios cardiovasculares en el seguimiento***

Para el estudio, se tomó en consideración el primer episodio cardiovascular sufrido por el paciente desde la primera visita a la Unidad. Se recogieron cualquiera de las siguientes complicaciones:

1) Cardiopatía isquémica: diagnóstico clínico en informes hospitalarios de infarto agudo de miocardio o angina de pecho, demostrados mediante electrocardiograma, curva enzimática, gammagrafía o coronariografía. O bien, revascularización coronaria.

2) Enfermedad cerebrovascular: diagnóstico clínico en informes hospitalarios de accidente isquémico transitorio (con TAC o RMN normal) o accidente cerebrovascular establecido, confirmado por TAC o RMN.

3) Arteriopatía periférica de extremidades inferiores: mediante arteriografía o eco doppler diagnósticas, o diagnóstico clínico explícito en historia clínica o informes hospitalarios de claudicación intermitente, gangrena o úlceras isquémicas.

En cada visita periódica a la Unidad, se interrogó a los pacientes para comprobar si se había producido un ECV desde la última visita. Se consideró un ECV como incidente, si era el primero durante el tiempo de seguimiento.

En todos los casos se comprobó el diagnóstico mediante la revisión de los informes contenidos en la historia clínica del paciente o facilitados por el propio paciente.

Para comprobar la muerte en el seguimiento, se consultó el Índice Nacional de Defunciones (IND) creado en el año 2000 (Orden de 25 de febrero de 2000, BOE 3/3/2000), que contiene los datos personales de todas y cada una de las defunciones que han sido inscritas en los Registros Civiles de todo el Estado a partir de 1987. La última consulta correspondió a las defunciones registradas hasta septiembre de 2006. A partir del IND se recogió y comprobó la fecha de defunción de los pacientes.

Para valorar la causa de la muerte se consultaron las historias clínicas de todos los pacientes fallecidos. Cuando la defunción se había producido en el hospital, se comprobó la causa de la muerte consultando la historia clínica, considerándose de causa cardiovascular si cumplían los criterios señalados previamente. En los casos en que el éxitus no se había producido en el hospital, un médico de la UHyRCV entrevistó telefónicamente a un familiar cercano, para recoger la causa de la muerte. Se consideró que la muerte era de causa cardiovascular si la enfermedad que ocasionó la muerte cumplía los criterios señalados o la muerte se produjo antes de 24 horas del inicio de un cuadro clínico cardíaco.

## **8. Modelos de predicción del riesgo cardiovascular**

### **8.1. Framingham ATPIII**

Este algoritmo<sup>25</sup> estima el riesgo de IAM o muerte coronaria (RC) en 10 años en individuos de 20 a 79 años. Para el estudio, en pacientes por encima de la edad límite se estimó como si tuvieran 79 años.

Incluye las siguientes variables para cada sexo:

Edad

Colesterol total

Colesterol-HDL

Presión arterial sistólica

Tratamiento antihipertensivo.

Consumo de tabaco

Los niveles de CT y c-HDL deben ser la media de las últimas determinaciones analíticas.

Los valores de la PAS son los de la medida actual, y si la persona lleva tratamiento antihipertensivo se añade un punto extra.

Se considera fumador si ha fumado un cigarro en el mes anterior.

#### Procedimiento de cálculo

Primero se calcula el número de puntos para cada factor a partir de las tablas. Con la puntuación total, se obtiene la estimación del riesgo coronario (RC) en 10 años .

Table III.1-5. Estimate of 10-Year Risk for Men (Framingham Point Scores)

Age	Points	Total Cholesterol	Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
20-34	-9	<160	0	0	0	0	0
35-39	-4	160-199	4	3	2	1	0
40-44	0	200-239	7	5	3	1	0
45-49	3	240-279	9	6	4	2	1
50-54	6	≥280	11	8	5	3	1
55-59	8						
60-64	10						
65-69	11						
70-74	12						
75-79	13						

	Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	8	5	3	1	1

HDL	Points	Systolic BP	If Untreated	If Treated
≥60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	0	1
40-49	1	130-139	1	2
<40	2	140-159	1	2
		≥160	2	3

Point Total	10-Year Risk	Point Total	10-Year Risk
<0	<1%	11	8%
0	1%	12	10%
1	1%	13	12%
2	1%	14	16%
3	1%	15	20%
4	1%	16	25%
5	2%	≥17	≥30%
6	2%		
7	3%		
8	4%		
9	5%		
10	6%		

Table III.1-6. 10-Year Risk Estimates for Women (Framingham Point Scores)

Age	Points	Total Cholesterol	Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
20-34	-7	<160	0	0	0	0	0
35-39	-3	160-199	4	3	2	1	1
40-44	0	200-239	8	6	4	2	1
45-49	3	240-279	11	8	5	3	2
50-54	6	≥280	13	10	7	4	2
55-59	8						
60-64	10						
65-69	12						
70-74	14						
75-79	16						
			Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
		Nonsmoker	0	0	0	0	0
		Smoker	9	7	4	2	1

HDL	Points	Systolic BP	If Untreated	If Treated
≥60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	1	3
40-49	1	130-139	2	4
<40	2	140-159	3	5
		≥160	4	6

Point Total	10-Year Risk	Point Total	10-Year Risk
<9	<1%	20	11%
9	1%	21	14%
10	1%	22	17%
11	1%	23	22%
12	1%	24	27%
13	2%	≥25	≥30%
14	2%		
15	3%		
16	4%		
17	5%		
18	6%		
19	8%		

Siguiendo las recomendaciones del NCEP-ATPIII, se clasificaron a los individuos de alto riesgo si el RC en 10 años era  $>20\%$ . Se consideraron de riesgo moderado/bajo si el RC calculado era  $\leq 20\%$ .

## 8.2. REGICOR

El algoritmo REGICOR<sup>53</sup> es la calibración<sup>54</sup> de la función de Framingham de Wilson utilizando los datos de prevalencia poblacional de los factores de riesgo observados en el estudio REGICOR<sup>51</sup>. La tasa de episodios cardiovasculares se obtuvo a partir de la tasa de ECV mayores del estudio REGICOR utilizando un factor de corrección para hombres y mujeres asumiendo que la relación entre todos ECV y los ECV mayores era similar a la de Framingham. Las tablas se calcularon para el c-HDL promedio de Girona en los varones (47,5 mg/dL).

Este algoritmo estima el riesgo en 10 años de IAM mortal o no, con o sin síntomas, o angina. Incluye las siguientes variables para cada sexo:

Edad

Colesterol total

Colesterol-HDL

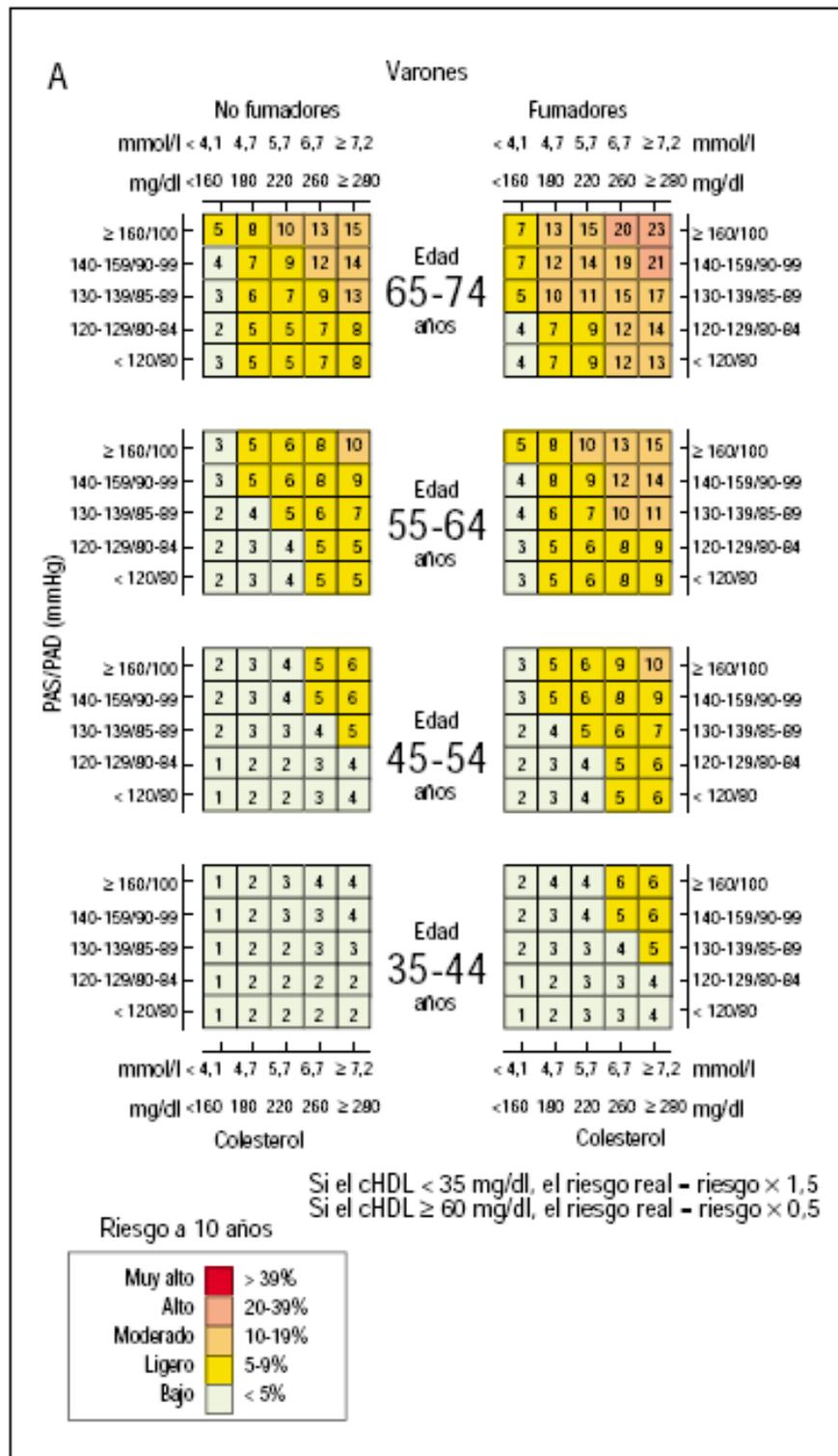
PAS/PAD

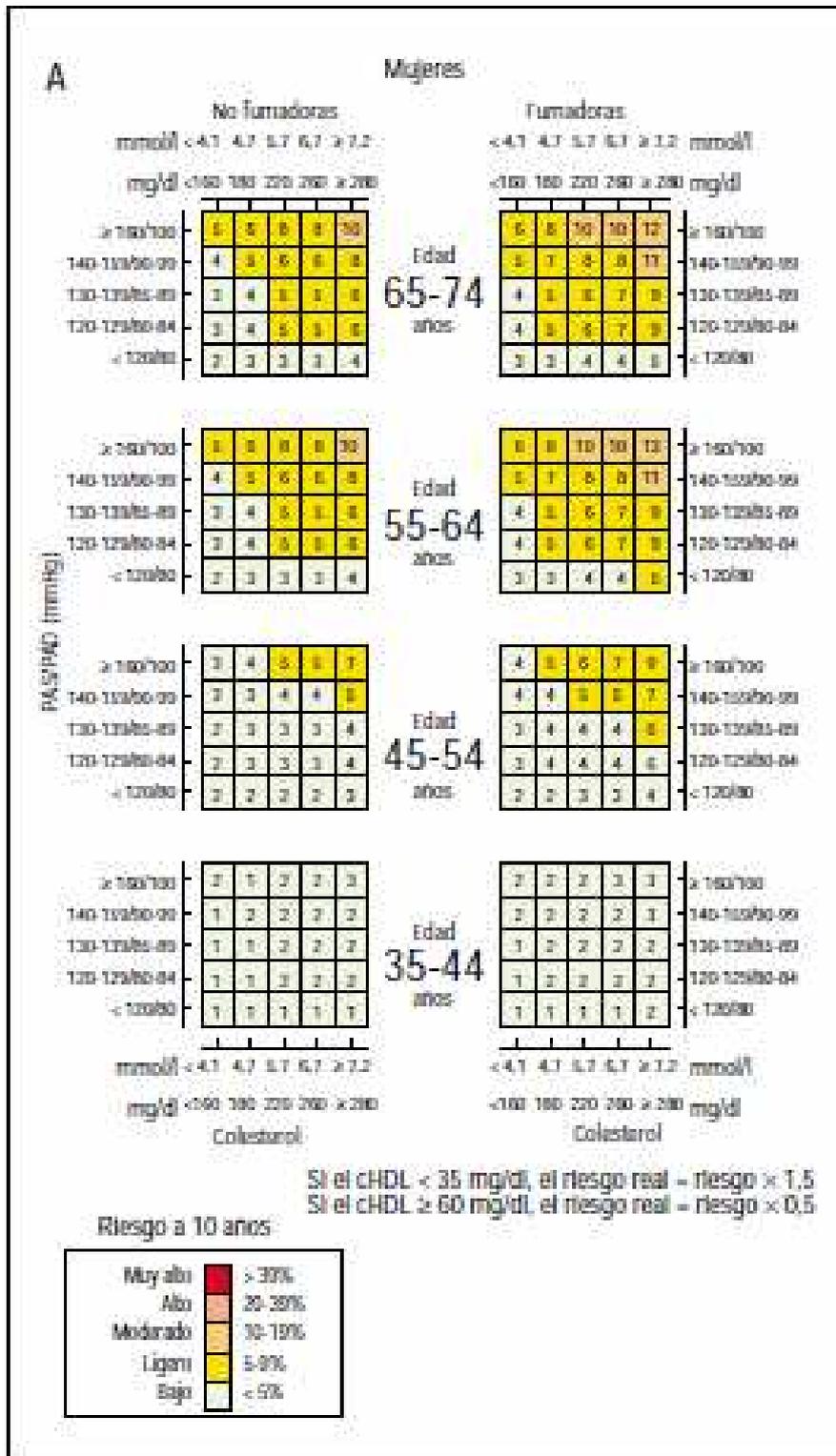
Consumo de tabaco

Las tablas proporcionan directamente el riesgo % a 10 años.

La función ha sido derivada para individuos de 35 a 74 años. En pacientes de menos de 35 años se proyectó el riesgo a esa edad. En mayores de 74 años, se les calculó el riesgo como si tuvieran esa edad.

Se consideraron de riesgo alto los que presentaban un riesgo predicho a los 10 años  $\geq 10\%$ , de riesgo moderado/bajo los que presentaban un riesgo predicho  $<10\%$ <sup>82</sup>.





### 8.3. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)

La función SCORE estima el riesgo de muerte cardiovascular, incluyendo tanto el riesgo de muerte coronaria como el de muerte por enfermedad cerebrovascular.

Incluye para cada sexo las siguientes variables:

Edad

PAS

CT o cociente CT/c-HDL.

Consumo de tabaco

De los dos modelos desarrollados, uno basado en el colesterol total y otro en la razón CT/C-HDL, en el estudio se utilizó el basado en el colesterol total.

Para calcular el riesgo individual se han utilizado las ecuaciones del modelo de Weibull especificado para países de bajo riesgo <sup>15;55 88</sup>

Procedimiento de cálculo:

1º cálculo de la probabilidad de supervivencia base para enfermedad coronaria (EC) y enfermedad no coronaria (ENC) para la edad actual del paciente y a los 10 años

$$So(Edad) = \exp\{-\exp(a) \cdot (Edad-20)^p\}$$

$$So(Edad + 10) = \exp\{-\exp(a) \cdot (Edad-10)^p\}$$

	EC		ENC	
	a	p	a	P
Hombre	-21.0	4.62	-25.7	5.47
Mujer	-28.7	6.23	-30.0	6.42

Se calcula el valor de la ecuación siguiente para EC y ENC

$$W = b_C(\text{Colesterol}-6) + b_T(\text{PAS}-120) + b_F$$

Donde los coeficientes son:

	EC	ENC
b <sub>C</sub> CT (mmol/l)	0.24	0.02
b <sub>T</sub> PAS (mmHG)	0.018	0.022
b <sub>F</sub> Fumador =SI	0.71	0.63

2° Se calcula la probabilidad de supervivencia con esos factores de riesgo a esa edad y a los 10 años:

$$S(\text{Edad}) = S_0 (\text{Edad})^{\exp(w)}$$

$$S(\text{Edad}+10) = S_0 (\text{Edad}+10)^{\exp(w)}$$

3° Se calcula para cada tipo de enfermedad la probabilidad de supervivencia a los 10 años condicionada a la probabilidad de supervivencia a la edad actual:

$$S_{10}(\text{Edad}) = S (\text{Edad}+10)/ S(\text{Edad})$$

4° Cálculo del riesgo a los 10 años

$$\text{Riesgo}_{10} = 1- S_{10}(\text{Edad})$$

Así se obtiene un valor de riesgo de muerte coronaria a los 10 años (RC<sub>10</sub>) y un valor de riesgo de muerte no coronaria a los 10 años (RNC<sub>10</sub>).

El riesgo total de enfermedad cardiovascular a los 10 años (RCV<sub>10</sub>) se calcula:

$$\text{RCV}_{10} = \text{RC}_{10} + \text{RNC}_{10}$$

Las funciones han sido derivadas para individuos entre 40 y 65 años.

Para este estudio, en los pacientes menores de 40 años, se calculó el riesgo proyectando su edad a 40 años. Para los pacientes mayores de 65 años, se estimó el riesgo como si su edad fuera 65 años.

Siguiendo las recomendaciones de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular<sup>24;26</sup>, se consideraron de alto riesgo aquellos pacientes con valores de SCORE ≥5%, y de riesgo moderado/bajo, aquellos con valores de SCORE < 5%.

#### 8.4. SCORE calibrada

La función SCORE calibrada es la recalibración de SCORE basándose en tres parámetros: 1) Los niveles medios de los factores de riesgo del tercer examen del estudio MONICA-Catalunya realizado en 1994-96; 2) los coeficientes conjuntos de todas las cohortes SCORE de la asociación de cada factor de riesgo con la mortalidad cardiovascular; 3) las tasas específicas de mortalidad cardiovascular de la población española por sexo y grupos de edad quinquenales derivadas del Instituto Nacional de Estadística. Se eligió el año 2002 para simular un tiempo entre la exposición a los factores de riesgo y la muerte<sup>56</sup>.

Incluye para cada sexo las siguientes variables:

Edad

PAS

Colesterol total

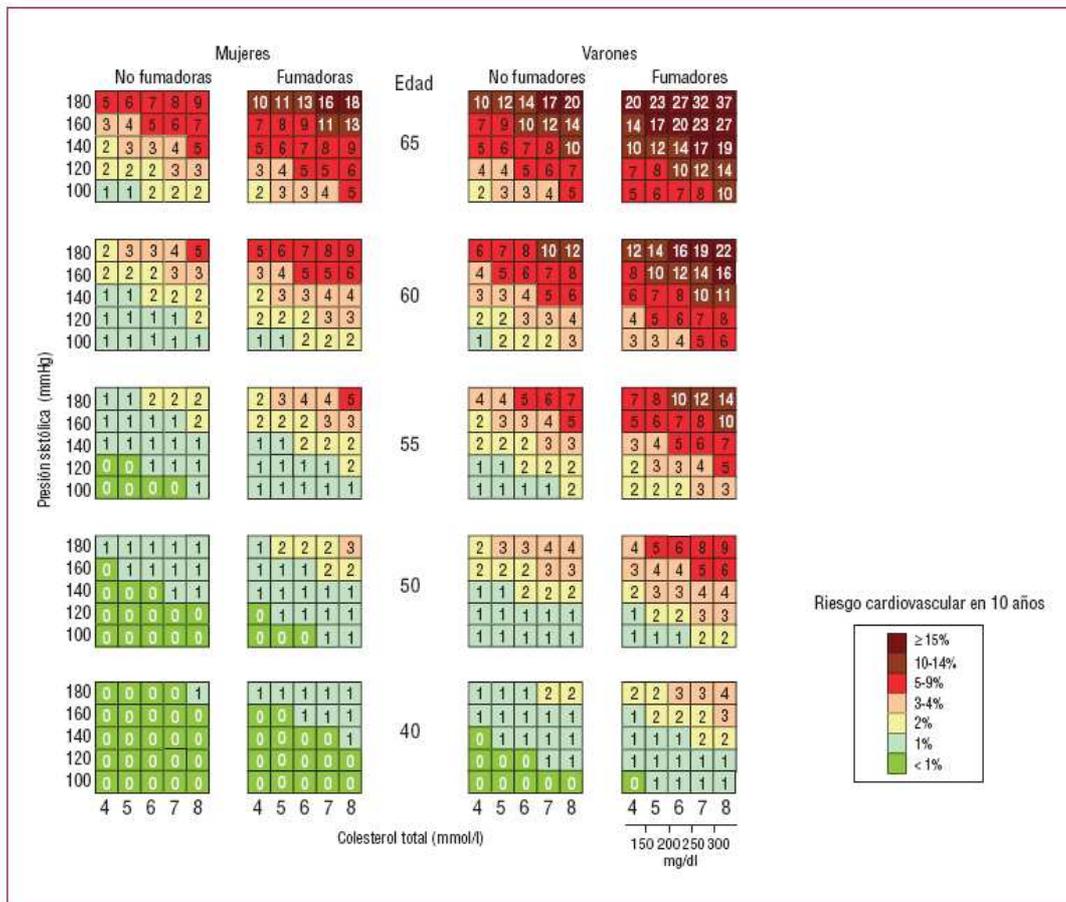
Consumo de tabaco

Respecto a las tablas originales SCORE, esta función ha añadido una categoría más para la PAS de 100-120 mmHg, para adaptarse a la población española, especialmente la femenina.

El algoritmo ha sido derivado para individuos de 40 a 65 años de edad.

Para este estudio, en los pacientes menores de 40 años, se calculó el riesgo proyectando su edad a 40 años. Para los pacientes mayores de 65 años, se estimó el riesgo como si su edad fuera 65 años.

Siguiendo las recomendaciones de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular<sup>24;26</sup>, se consideraron de alto riesgo aquellos pacientes con valores de SCORE calibrada  $\geq 5\%$  en el momento actual, y de riesgo moderado/bajo, aquellos con valores de SCORE calibrada  $< 5\%$ .



## 9. *Análisis estadístico*

### 9.1. **Análisis descriptivo**

Las variables continuas fueron exploradas para comprobar si su distribución se ajustaba a la distribución normal. Para constatar la bondad de ajuste de la muestra a la distribución normal, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, obteniendo el grado de significación mediante la prueba de Lilliefors. Se rechazó el supuesto de normalidad si el valor de “p” era  $<0,05$ .

Cuando las variables se ajustaron a la distribución normal, las medidas de tendencia central y dispersión utilizadas fueron la media aritmética (M) y desviación estándar (DE).

Cuando las variables no se ajustaron a la distribución normal, las medidas de tendencia central y dispersión utilizadas fueron la mediana e Intervalo Intercuartílico (IIQ), expresado mediante el percentil 25 (P25) y percentil 75 (P75).

Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

### 9.2. **Comparación entre grupos**

Para comparar variables categóricas entre grupos se utilizó la prueba de  $\chi^2$ , y el test exacto de Fisher en tablas 2x2 cuando los valores esperados fueron menores de 5.

Para la comparación de variables continuas con distribución normal entre dos grupos, se utilizó la prueba t de Student, comprobando la homogeneidad de varianzas mediante el test de Levene. Cuando no había homogeneidad de varianzas, se utilizó la significación del test tras corregir los grados de libertad. Se estimó la diferencia de medias y se calcularon los intervalos de confianza al 95%. Cuando las variables no

seguían una distribución normal, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, mediante el procedimiento “Npar test” de SPSS.

### 9.3. Análisis de concordancia

Para analizar la concordancia entre dos modelos para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, se utilizó el índice kappa de Cohen<sup>89</sup> y se calcularon sus intervalos de confianza.

Los valores de k se interpretan como<sup>90</sup>:

0 a 0,20	concordancia pobre
0,21 a 0,40	concordancia débil
0,41 a 0,60	concordancia moderada
0,61 a 0,80	buenas concordancia
0,81 a 1	excelente concordancia

### 9.4. Análisis del rendimiento de los modelos

Para comparar la exactitud de los modelos para clasificar a los pacientes con ECV se utilizó el área bajo la curva de eficacia diagnóstica (ROC), utilizando el procedimiento *ROC curve* del programa SPSS, asumiendo una distribución no paramétrica. Se calcularon los intervalos de confianza. Como norma general se interpreta que cuando el área bajo la curva es  $>0,90$  la prueba es muy exacta. Los valores entre 0,7 y 0,9 suponen una moderada exactitud y entre 0,5 y 0,7 baja exactitud<sup>91</sup>.

También se calcularon la sensibilidad (S), especificidad (E), cociente de probabilidad positivo (CPP), cociente de probabilidad negativo (CPN) y odds ratio diagnóstica (ORD), utilizando los puntos de corte establecidos por las guías,

considerando como resultado positivo en los pacientes de alto riesgo la aparición de ECV.

SENSIBILIDAD = VP / (VP+FN). Si una regla de predicción clínica (RPC) es muy sensible, cuando un resultado es negativo, el efecto predicho es poco probable.

ESPECIFICIDAD = VN / (FP+VN). Si una RPC es muy específica, cuando un resultado es positivo, el efecto predicho es muy probable.

COCIENTE DE PROBABILIDAD O RAZÓN DE VEROSIMILITUD: es el cociente entre la probabilidad ( $P$ ) de un resultado  $x$  ( $Tx$ ) en los pacientes que tienen la característica ( $E+$ ) y la probabilidad de ese mismo resultado en los pacientes que no la tienen ( $E-$ ):

$$LR(x) = \frac{P(Tx|E+)}{P(Tx|E-)}$$

Cociente de probabilidad de un resultado positivo (CPP)

$$LR(+) = \frac{P(T+|E+)}{P(T+|E-)} = \frac{\text{Sensibilidad}}{(1 - \text{Especificidad})}$$

Cociente de probabilidad de un resultado negativo (CPN)

$$LR(-) = \frac{P(T-|E+)}{P(T-|E-)} = \frac{(1 - \text{Sensibilidad})}{\text{Especificidad}}$$

LR >10 supone incrementos amplios en la probabilidad pre-prueba

LR 5-10 supone incrementos moderados en la probabilidad pre-prueba

LR 2-5 supone incrementos pequeños en la probabilidad pre-prueba

LR 1-2 supone incrementos insignificantes en la probabilidad pre-prueba

LR=1 supone no generan cambios en la probabilidad pre-prueba

LR 0,5-1 supone descensos insignificantes en la probabilidad pre-prueba

LR 0,2-0,5 supone descensos pequeños en la probabilidad pre-prueba

LR 0,1-0,2 supone descensos moderados en la probabilidad pre-prueba

LR <0,1 supone descensos amplios en la probabilidad pre-prueba

Además se calculó la razón de ventaja diagnóstica u odds ratio diagnóstica (ORD), que expresa cuanta más probabilidad hay de que aparezca un ECV cuando los pacientes son clasificados de alto riesgo que cuando no lo son. Se calcula dividiendo por el CPP/CPN.

Los cálculos fueron realizados utilizando la calculadora de pruebas diagnósticas disponibles en la página web de Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe)<sup>92</sup>.

### **9.5. Análisis de la probabilidad de ECV en el seguimiento**

Se calculó la densidad de incidencia en el tiempo de seguimiento expresándose como nº de ECV por 1000 persona-año (p-a). Se calcularon los IC 95% por el método de Mantel-Haenzel.

Para comparar la probabilidad de ocurrencia de ECV en el tiempo de seguimiento se utilizó el procedimiento de Kaplan-Meier. Para contrastar la hipótesis de igualdad de las curvas de supervivencia entre grupos se utilizó el test de Tarone-Ware

que pondera cada momento del tiempo por la raíz cuadrada del número de sujetos a riesgo en ese momento. Se estimó la probabilidad acumulada a los 5 y 10 años, expresándose como %. Se calcularon los IC al 95% y el n° de individuos que permanecían en seguimiento a los 5 y 10 años.

El riesgo relativo de ECV asociado a las variables analizadas se estimó mediante regresión de Cox, expresándose como hazard ratio (HR) y calculándose sus intervalos de confianza al 95%.

#### **9.6. Nivel de significación**

Se fijó un nivel de significación de 0,05. En las comparaciones múltiples se corrigió el grado de significación siguiendo el criterio de Bonferoni, considerando significativa una p menor a  $0,05/n^\circ$  de comparaciones.

Los cálculos se realizaron con los programas estadísticos SPSS 11.0, Stata 8.0 y EPIDAT 3.1.

## IV. Resultados

---

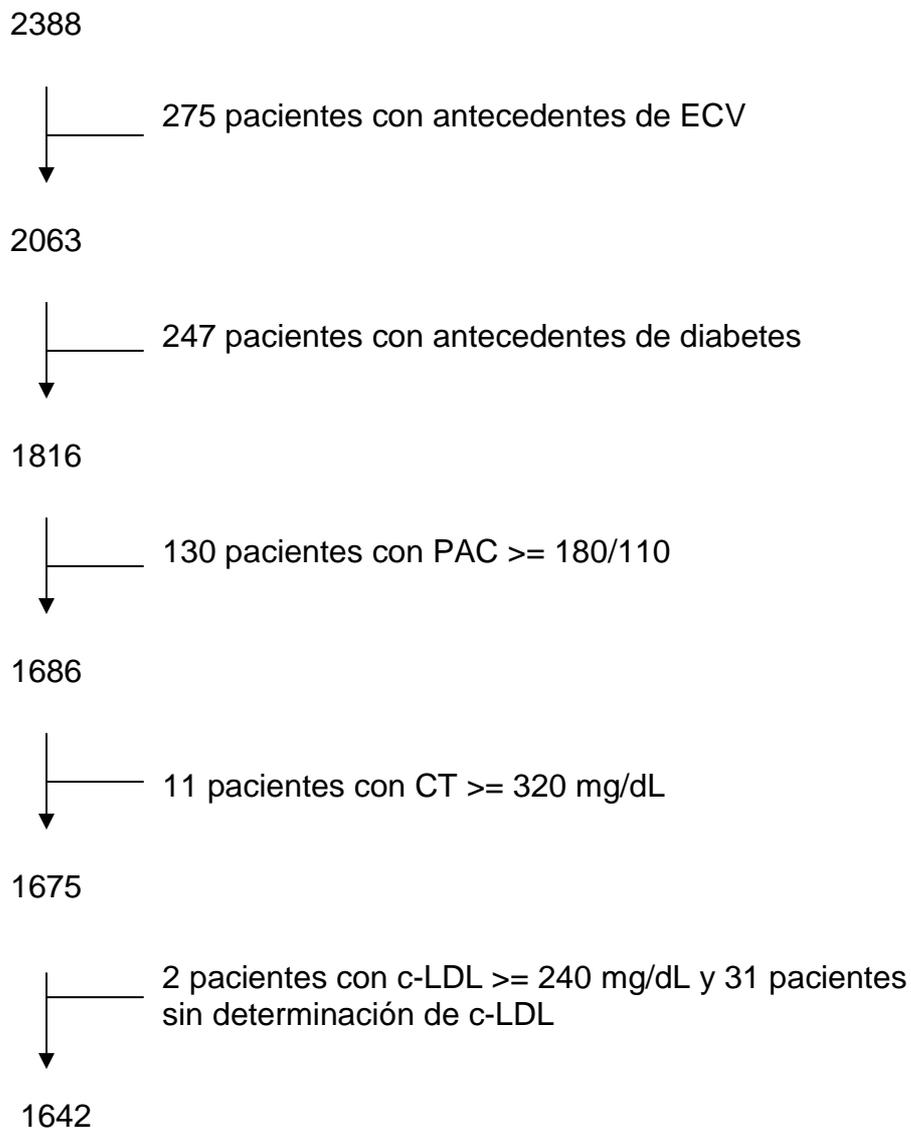
---

## IV RESULTADOS

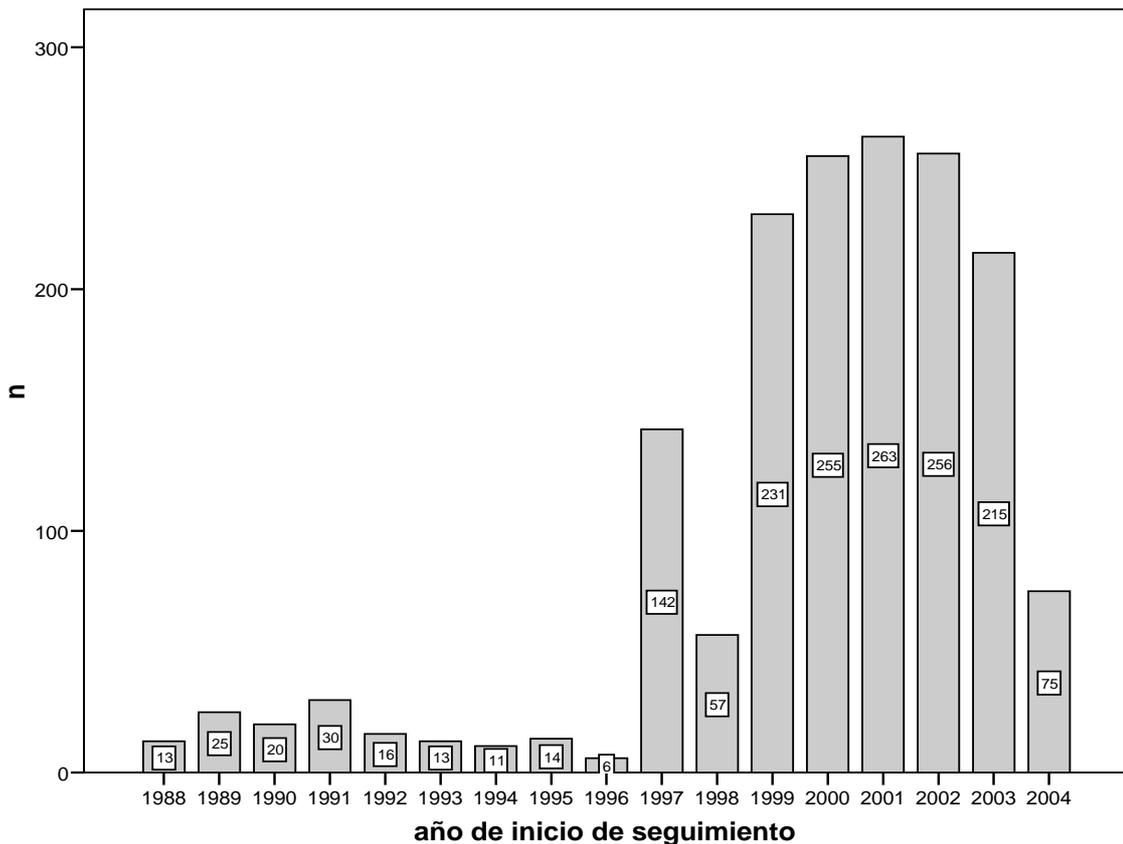
---

### 1. Descripción de la cohorte al inicio del seguimiento

De los 2.338 pacientes con edades comprendidas entre 20 años y 79 años y un año de seguimiento, se incluyeron en el estudio 1.642 pacientes, sin antecedentes de ECV, no diabéticos y con cifras de PAC <180/110, CT <320 mg/dL y c-LDL <240 mg/dL.



La distribución de pacientes por año de inicio de seguimiento se muestra en la figura siguiente:



### 1.1. Características generales de la cohorte

Las características generales de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 2. Se trata de una muestra de pacientes mayoritariamente hipertensos (85% de los pacientes), en los que el 60,5% presentaban niveles de colesterol total por encima de 200 mg/dl y un 54,2% cifras de c-LDL por encima de 130 mg/dl. La prevalencia de Síndrome metabólico en la muestra fue del 43% y en un 17,3% presentaban microalbuminuria.

Tabla 2. Características de la población al inicio del seguimiento

Variable	N=1642
Edad, media (DT), años	53 (14)
Mujeres, n (%)	896 (54,6)
PAS, media (DT), mmHg	142 (17)
PAD, media (DT), mmHg	84 (11)
Tratamiento farmacológico antihipertensivo (antiHTA), n (%)	1000 (60,9)
Nº Fármacos anti-HTA, en los pacientes con antiHTA ,mediana (IIQ)	2 (1-3)
Colesterol total, media (DE), mg/dL	211 (37)
C-HDL, mediana (IIQ), mg/dL	49 (40-60)
C-LDL, media (DE), mg/dL	134 (35)
Triglicéridos, mediana (IIQ), mg/dL	112 (82-157)
Tratamiento farmacológico hipolipemiante, n (%)	174 (10,6)
Fumadores, n(%)	285 (17,4)
IMC, media (DE), Kg/m <sup>2</sup>	29,4 (5,0)
Obesidad, n (%)	653 (39,8)
Glucosa, mediana (IIQ), mg/dL	100 (93-110)
Síndrome Metabólico (ATPIII), n(%)	700 (43,0) (n=1629)
Ácido úrico, mediana (IIQ), mg/dL	5,8 (4,7-6,9)
Creatinina, mediana (IIQ), mg/dL	1,0 (0,9-1,1)
Filtrado glomerular, media (DE), ml/min	72,6 (17,4)
EUA mediana (IIQ), mg/24 horas	10,0(6,0-19,4) (n=1073)
Microalbuminuria, n(%) (N=1.073)	186(17,3)

PAS; Presión arterial Sistólica, PAD: Presión arterial Diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, EUA: excreción urinaria de albúmina  
DE: Desviación estándar; IIQ: Intervalo intercuartílico

En la tabla 3, se muestran las características de mujeres y hombres. En nuestra muestra las mujeres presentaban, entre otras diferencias, mayor edad, niveles más altos de colesterol total y C-HDL y menor prevalencia de tabaquismo que los hombres.

Tabla 3. Características de la población al inicio del seguimiento en función del sexo

Variable	Mujeres (N=896)	Hombres (N=746)	P
Edad, media (DE), años	54 (14)	52 (13)	0,003*
PAS, media (DE), mmHg	141,5 (17,8)	141,9 (15,2)	0,753*
PAD, media (DE), mmHg	83,1 (10,6)	84,3 (10,5)	0,027*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo (antiHTA), n (%)	554 (61,8)	446 (59,8%)	0,398***
Nº Fármacos anti-HTA, en los pacientes tratados ,mediana (IIQ)	2(1-3)	2 (1-3)	0,02**
Colesterol total, media (DE), mg/dL	213,3 (37,1)	209,1 (37,5)	0,024*
C-HDL, mediana (IIQ), mg/dL	53 (42-65)	44 (36-53)	<0,001**
C-LDL, media (DE), mg/dL	134 (36)	133 (34)	0,69*
Triglicéridos, mediana (IIQ), mg/dL	104 (78-143)	122 (89-170)	<0,001**
Tratamiento farmacológico hipolipemiente, n (%)	90 (10,0)	84 (11,3%)	0,603***
Fumadores, n(%)	99 (11,0)	186 (24,9)	<0,001***
IMC, media (DE), Kg/m <sup>2</sup>	29,8 (5,8)	29,0 (3,7)	0,162*
Obesidad, n (%)	384 (42,9)	269 (36,1)	0,005***
Glucosa, mediana (IIQ), mg/dL	99 (92-109)	102 (94-111)	<0,001**
Síndrome Metabólico (ATPIII), n(%)	398(44,9) (n=886)	302 (40,6) (n=743)	0,08***
Ácido úrico, mediana (IIQ), mg/dL)	5,0 (4,2-6,0)	6,6 (5,7-7,5)	<0,001***
Creatinina, mediana (IIQ), mg/dL	0,9 (0,8-1,0)	1,1 (1,0-1,2)	<0,001***
Filtrado glomerular, media (DE), ml/min	71,0 (18,3)	74,6 (16,2)	<0,001*
EUA mediana (IIQ), mg/24 horas	8 (5-16) (n=564)	11 (7-25) (n=509)	<0,001
Microalbuminuria, n(%) (n=564 mujeres y n=509 hombres)	77 (13,7)	109 (24,9)	0,001***

\*T de Student, \*\* U Mann-Whitney, \*\*\* Ji cuadrado

PAS; Presión arterial Sistólica, PAD: Presión arterial Diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, EUA: excreción urinaria de albúmina  
 DE: Desviación estándar; IIQ: Intervalo intercuartílico

## 1.2. Riesgo cardiovascular al inicio del seguimiento

La mediana del riesgo de muerte por causa cardiovascular en 10 años, estimado mediante SCORE fue del 1,21% y del 1,0% con la función SCORE calibrada. El riesgo coronario mediano en 10 años, calculado mediante la función de Framingham (ATPIII) fue del 5% y el riesgo mediano estimado mediante la fórmula calibrada REGICOR del 3%(tabla 4).

Tabla 4. Riesgo cardiovascular predicho al inicio del seguimiento según los distintos métodos de estimación en toda la cohorte (N= 1642)

Método de estimación	Riesgo estimado	
	Mediana	P25-P75
SCORE	1,21%	0,38%-3,01%
SCORE calibrada	1%	0%-3%
Framingham(ATPIII)	5%	2%-12%
REGICOR	3%	2%-5%

P25:percentil25; P75: percentil 75

A partir de la probabilidad individual estimada y utilizando los puntos de corte propuestos, la proporción de pacientes considerados de alto riesgo según las distintas funciones se presenta en la tabla 5. La mayor proporción de pacientes de alto riesgo se obtuvo con la función SCORE calibrada, 13,1%, significativamente superior a la obtenida con las otras tres funciones. Con la función REGICOR, tan sólo un 3,5% de los pacientes fueron considerados de alto riesgo, proporción significativamente inferior a obtenida con las otras tres funciones. Entre SCORE y Framingham(ATPIII) no se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes de alto riesgo. (tabla 5)

Tabla 5. Pacientes de alto riesgo según las distintas funciones en toda la cohorte (N=1642)

Grupo de riesgo	N	%
SCORE $\geq$ 5%	161	9,8 (8,3-11,3)
SCORE calibrada $\geq$ 5%	221	13,1 (11,8-15,1)
Framingham (ATPIII) >20%	144	8,8 (7,4-10,2)
REGICOR $\geq$ 10%	58	3,5 (2,6-4,5)

Entre paréntesis Intervalos de confianza al 95%

El RCV estimado en los hombres fue significativamente superior al de las mujeres utilizando cualquiera de las funciones (tabla 6). El riesgo de muerte cardiovascular mediano obtenido por las funciones SCORE y SCORE calibrada fue similar tanto en hombre como en mujeres. El riesgo coronario mediano en las mujeres fue igual utilizando Framingham(ATPIII) y REGICOR. Únicamente en el caso de los hombres, el riesgo mediano obtenido mediante Framingham, (ATPIII) fue más elevado que el obtenido por REGICOR.

Tabla 6. Riesgo cardiovascular predicho al inicio del seguimiento según los distintos métodos de estimación en función del sexo (896 mujeres, 746 hombres)

Método de estimación	Mujeres Mediana (P25-P75)	Hombres Mediana (P25-P75)	P*
SCORE	0,75% (0,17%-2,33%)	1,79% (0,62%-4,16%)	<0,001
SCORE calibrada	0% (0-2%)	2% (1%-4%)	<0,001
Framingham (ATPIII)	3% (1%-8%)	10% (5%-20%)	<0,001
REGICOR	3% (2%-5%)	4% (3%-6%)	<0,001

P25:percentil 25; P75: percentil 75

\*U Mann-Whitney

La proporción de hombres y mujeres clasificados como de alto riesgo por cada modelo se presenta en la tabla 7. La proporción de pacientes de alto riesgo fue significativamente más elevada en los hombres. La mayor proporción de mujeres y de hombres de alto riesgo se obtuvo con la función SCORE calibrada. La menor proporción en ambos sexos fue la obtenida por REGICOR. Como puede observarse en la tabla 7, la proporción de mujeres de alto riesgo por SCORE calibrada fue significativamente superior a la obtenida con SCORE y REGICOR. En los hombres la proporción de pacientes de alto riesgo por SCORE calibrada fue significativamente superior a la obtenida con Framingham(ATPIII) y REGICOR.

Tabla 7. Clasificación de los pacientes en grupos de riesgo al inicio del seguimiento según SCORE, en función del sexo

Grupo de riesgo	Mujeres N=896		Hombres N=746		P*
	n	%	n	%	
SCORE $\geq$ 5%	23	2,6 (1,5-3,7)	138	18,5 (13,0-17,8)	<0,001
SCORE calibrada $\geq$ 5%	53	5,9 (4,3-7,5)	168	22,5 (16,1-21,4)	<0,001
Framingham (ATPIII) >20%	32	3,6 (2,3-4,8)	112	15,0 (10,3-14,7)	<0,001
REGICOR $\geq$ 10%	8	0,9 (0,2-1,6)	50	6,7 (4,0-7,1)	<0,001

\* Ji cuadrado

### 1.3. Características de los pacientes clasificados de alto riesgo

Las características de los pacientes clasificados como de alto riesgo por las distintas funciones se presentan en la tabla 8. Al no ser grupo independientes no pueden compararse estadísticamente, pero sí puede decirse que globalmente presentan características muy parecidas, a excepción de un peor perfil lipídico de los pacientes de alto riesgo por REGICOR y de la mayor proporción de fumadores entre los clasificados por Framingham (ATPIII) y REGICOR.

Tabla 8. Características de los pacientes con riesgo cardiovascular alto según las distintas funciones en toda la cohorte

Características	SCORE (N=161)	SCORE Calibrada (N=221)	Framingham (ATPIII) (N=144)	REGICOR (N=58)
Edad, media (DT), años	69 (7)	70 (6)	66 (12)	67 (7)
V arones, n (%)	138 (86)	168 (76)	112 (78)	50 (86)
PAS, media (DT), mmHg	156 (15)	154 (16)	152 (15)	155 (15)
PAD, media (DT), mmHg	82 (11)	81 (11)	82 (11)	85 (10)
Tratamiento farmacológico antihipertensivo (antiHTA), n (%)	121 (75)	173 (78)	125 (87)	42 (72)
Nº Fármacos antiHTA, en los pacientes tratados, mediana (IIQ)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
Colesterol total, media (DT), mg/dL	225 (36)	222 (35)	223 (42)	240 (38)
C-HDL, media (DE), mg/dL	49 (40-59)	49 (40-60)	39 (35-47)	46 (35-52)
C-LDL, media (DE), mg/dL	147 (35)	143 (33)	147 (36)	163 (31)
Triglicéridos, media (IIQ), mg/dL	116 (92-165)	114 (90-157)	139 (104-209)	139 (111-177)
Tratamiento farmacológico hipolipemiante, n (%)	23 (14)	34 (15)	19 (13)	7 (12)
Fum adores, n (%)	50 (31)	50 (23)	58 (40)	30 (52)
IMC, media (DT) Kg/m <sup>2</sup>	29,2 (4,1)	28,9 (3,8)	28,7 (4,1)	30,0 (4,7)
Obesidad n (%)	60 (37)	82 (37)	62 (43)	26 (45)
Glucosa, media (IIQ), mg/dL	101 (95-113)	103 (95-113)	104 (96-114)	109 (98-121)
Síndrome Metabólico (ATPIII), n (%)	68 (42)	101 (46)	92 (64)	37 (64)
Ácido úrico, mediana (IIQ), mg/dL	6,6 (5,7-7,7)	6,4 (5,5-7,3)	6,9 (5,9-8,1)	6,5 (5,8-7,9)
Creatinina, media (IIQ), mg/dL	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,3)	1,2 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,3)
Filtrado glomerular, media (DE), ml/min	64,7 (15,6)	65,7 (15,4)	65,8 (16,9)	65,4 (13,9)
EUA mediana (IIQ), mg/24 horas	11 (7-28) (n=81)	9 (6-20) (n=70)	12 (6-26) (n=70)	13 (8-79) (n=27)
Microalbuminuria, n (%)	19 (24)	19 (24)	16 (11)	8 (14)

PAS: Presión arterial Sistólica, PAD: Presión arterial Diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, EUA: excreción urinaria de albúmina

DE: Desviación estándar; IIQ: Intervalo intercuartilico

## 2. *Incidencia de episodios cardiovasculares*

### 2.1. Descripción del primer episodio cardiovascular

Durante el tiempo de seguimiento, 74 pacientes presentaron un primer ECV (4,5% de los 1642 sujetos incluidos en el estudio). En 31 casos, el primer ECV fue coronario (41,9%), en 31 pacientes cerebrovascular (41,9%) y en 12 pacientes, arteriopatía periférica de extremidades inferiores (16,2%). Este primer episodio fue causa de muerte en 6 casos (2 por infarto agudo de miocardio, 1 accidente cerebrovascular, y 3 muertes cardíacas sin especificar), lo que supone el 0,37% del total de pacientes. Además se observaron 29 muertes de causa no cardiovascular.

En la tabla 9 se describen los episodios registrados.

Tabla 9. Primer episodio cardiovascular a lo largo del seguimiento

Primer episodio cardiovascular	N	%
Accidente cerebrovascular establecido	25	33,8
Accidente isquémico transitorio	6	8,1
Infarto agudo de miocardio	12	16,2
Angina	14	18,9
Revascularización coronaria	2	2,7
Muerte cardíaca	3	4,1
Arteriopatía periférica	12	16,2
Total	74	100

De los 74 pacientes con ECV, 26 eran mujeres y 48 hombres. El tipo de ECV varió en función del sexo, ( $\chi^2 = 7,98$  p =0,02), observándose que en las mujeres predominaron los episodios cerebrovasculares y en los hombres los coronarios (tabla 10)

Tabla 10. Tipo de episodio cardiovascular a lo largo del seguimiento en mujeres y hombres

<b>Tipo de Episodio</b>	<b>Mujeres N (%)</b>	<b>Hombres N (%)</b>
Coronario o muerte cardiaca n(%)	9 (34,6)	22 (45,8)
Cerebrovascular n(%)	16 (61,5)	15 (31,3)
Arteriopatía periférica n(%)	1 (3,8)	11 (22,9)
Total n(%)	26 (100)	48(100)

El primer ECV en cada sexo se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Primer episodio cardiovascular a lo largo del seguimiento en mujeres y hombres

<b>Primer episodio cardiovascular</b>	<b>Mujeres N (%)</b>	<b>Hombres N (%)</b>
Accidente cerebrovascular establecido	12 (46,1)	13 (27,1)
Accidente isquémico transitorio	4 (15,4)	2 (4,2)
Infarto agudo de miocardio	2 (7,7)	10 (20,8)
Angina	6 (23,1)	8 (16,7)
Revascularización coronaria	0 (0)	2 (4,2)
Muerte cardiaca	1 (3,8)	2 (4,2)
Arteriopatía periférica	1 (3,8)	11 (22,9)
Total	26 (100)	48 (100)

## **2.2. Diferencias al inicio del seguimiento de los pacientes con y sin episodio cardiovascular**

Los pacientes que sufrieron un ECV eran, en media, 9 años mayores que los que no lo sufrieron; presentaban una PAS media 6 mmHg superior, recibían en mayor proporción tratamiento antihipertensivo y tomaban mayor número de fármacos. El perfil lipídico era similar, a excepción de los niveles de C-HDL que eran inferiores en los pacientes con ECV. Además, los niveles de glucosa y ácido úrico eran superiores en los pacientes con ECV (tabla 12).

Tabla 12. Comparación de los parámetros basales de los sujetos con y sin ECV

Variable	Con episodio N=74	Sin episodio N=1568	Diferencia media	IC 95% de la diferencia	P
Edad, media (DE), años	62,6 (13,4)	53,4 (14,2)	9,3	5,9÷12,5	<0,001*
Hombres, n(%)	48 (64,9)	698 (44,5)	20,4	8,5 ÷32,2	0,001***
PAS, media (DE), mmHg	147,4 (16,0)	141,4 (16,6)	6,0	2,1 ÷ 9,8	0,003*
PAD, media (DE), mmHg	82,6 (12,4)	83,7 (10,5)	-1,1	-3,6÷1,4	0,38*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo (antiHTA), n (%)	57 (77,0)	943 (60,1%)	16,9%	6,3 ÷ 27,5	0,004***
Nº Fármacos antiHTA, en los pacientes tratados ,media (IIQ)	2(2-3)	2 (1-3)			0,023**
Colesterol total, media (DE), mg/dL	211,7 (33,1)	211,3 (37,5)	0,4	-8,3 ÷ 9,1	0,93*
C-HDL, media (IIQ), mg/dL	45 (36-57)	49 (40-60)			0,04**
C-LDL, media (DE), mg/dL	135 (33)	134 (35)	1,2	-7,0 ÷9,3	0,78*
Triglicéridos, media (IIQ), mg/dL	116 (84-160)	112 (82-157)			0,367**
Tratamiento farmacológico hipolipemiante, n(%)	11 (14,9)	163 (10,4)	4,5%	-4,5 ÷ 13,4	0,22***
Fun adores, n(%)	15 (20,3)	270 (17,2)	3,1%	-7,0 ÷ 13,1	0,50***
IMC, media (DE), Kg/m2	28,5 (4,3)	29,4 (5,0)	-0,9	-2,0 ÷ 0,3	0,14*
Obesidad, n (%)	26 (35,1)	627 (40,0)	-4,9%	-16,7 ÷ 7,0	0,40***
Glucosa, media (IIQ), mg/dL	105 (96-116)	100 (93-109)			0,013**
Síndrome Metabólico (ATPIII), n(%)	38 (51,4) (n=74)	662 (42,6) (n=1555)	8,8%	-3,6 ÷ 21,1	0,14***
Ácido úrico, media (IIQ), mg/dL	6,3 (5,1-7,3)	5,7 (4,7-6,9)			0,02**
Creatinina, media (IIQ), mg/dL	1,0 (0,9-1,2)	1,0 (0,9-1,1)			0,19**
Filtrado glomerular, media (DE), ml/min	71,3 (16,5) 10(7-27) (n=39)	72,7 (17,5) 10 (6-19) (n=1034)	-1,39	-5,57 ÷ 2,80	0,14**
EUA media (IIQ), mg/24 horas	7 (17,9)	179 (17,3)	0,6%	-13,0 ÷ 14,2	0,35**
Microalbuminuria, n(%)					0,92***

\*T de Student, \*\* U Mann-Whitney, \*\*\* Ji cuadrado

PAS; Presión arterial Sistólica, PAD: Presión arterial Diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, EUA: excreción urinaria de albúmina. DE: Desviación estándar, IIQ: Intervalo intercuartílico

Las diferencias entre las mujeres con y sin ECV se muestran en la tabla 13. Como puede observarse, presentaban una edad significativamente superior y una PAS más alta. En el grupo en el que se determinó la EUA, se observó que las pacientes con ECV presentaban una EUA más elevada y una mayor proporción de microalbuminuria.

Por su parte, los hombres con ECV eran de mayor edad, presentaban una PAS más elevada, con una mayor proporción de pacientes que recibía tratamiento antihipertensivo y el número de fármacos que recibían era superior. Además, los niveles de c-HDL eran más bajos y los de glucosa, más elevados. La prevalencia de SM era más elevada en los hombres con ECV (tabla 14)

Tabla 13. Comparación de los parámetros basales de las mujeres con y sin ECV

Variable	Con episodio N=26	Sin episodio N=870	Diferencia	IC 95% de la diferencia	P
Edad, media (DE), años	63,0 (15,9)	54,5 (14,3)	8,5	2,9÷14,1	0,003 *
PAS, media (DE), mmHg	148,1(18,3)	141,3 (17,7)	6,8	-0,1÷13,7	0,05 *
PAD, media (DE), mmHg	83,2 (14,5)	83,1 (10,5)	0,1	-4,0÷4,2	0,96 *
Tratamiento farmacológico antihipertensivo (antiHTA), n (%)	19 (73,1)	535 (61,5)	11,6	-7,8 ÷ 30,9	0,31 ****
Nº Fármacos antiHTA, en los pacientes tratados ,mediana (IIQ)	2 (1-3)	2 (1-3)			0,45 ****
Colesterol total, media (DE), mg/dL	207,5 (38,4)	213,5 (37,0)	-5,9	-20,4÷8,5	0,42 *
C-HDL, media (IIQ), mg/dL	56 (43-68)	53 (42-65)			0,46 **
C-LDL, media (DE), mg/dL	127 (36)	134 (36)	-7	-21÷7	0,33 *
Triglicéridos, mediana (IIQ), mg/dL	97 (75-139)	105 (78-143)			0,63 **
Tratamiento farmacológico hipolipemiante, n (%)	4 (15,4)	86 (9,9)	5,5	-10,5 ÷ 21,5	0,33 ****
Fun adores, n(%)	3 (11,5)	96 (11,0)	0,5	-13,9 ÷ 14,9	0,99 ****
IMC, media (DE), Kg/m2	28,2 (5,7)	29,7 (5,8)	-1,6	-3,9 ÷ 0,6	0,15 *
Obesidad, n (%)	10 (38,5)	374 (43,0)	-4,5	-25,5 ÷ 16,4	0,69 ****
Glucosa, mediana (IIQ), mg/dL	105 (90-113)	99 (92-109)			0,39 **
Síndrome Metabólico (ATPIII), n(%)	12 (46,2) (n=26)	386 (44,9) (n=860)	1,3%	-20,0 ÷ 22,7	0,90 ****
Ácido úrico, mediana (IQ), mg/dL	5,5 (4,3-6,8)	5,0 (4,2-6,0)			0,20 **
Creatinina, mediana (IIQ), mg/dL	0,9 (0,8-1,0)	0,9 (0,8-1,0)			0,43 **
Filtrado glomerular, media (DE), ml/min	66,5(15,9)	71,1 (18,3)	-4,7	-1,8 ÷ 2,4	0,20 *
EUA mediana (IIQ), mg/24 horas	21,0 (6,0-36,5) (n=11)	8,0 (5,0-15,0) (n=553)			0,046 **
Microalbuminuria, n(%)	4 (16,4)	73 (13,2)	23,2%	-10,0 ÷ 56,4	0,05 ****

\*T de Student, \*\* U Mann-Whitney, \*\*\* Ji cuadrado \*\*\*\*Test exacto de Fisher

PAS; Presión arterial Sistólica, PAD: Presión arterial Diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, EUA: excreción urinaria de albúmina  
DE: Desviación estándar, IIQ: Intervalo intercuartílico

Tabla 14. Comparación de los parámetros basales de los hombres con y sin ECV

Variable	Con episodio N=48	Sin episodio N=698	Diferencia	IC 95% de la diferencia	P
Edad, media (DE), años	62,4(12,0)	52,0(13,9)	10,4	6,4+6,8	<0,001*
PAS, media (DE), mmHg	147,0 (14,8)	141,6 (15,3)	5,4	0,9+9,8	0,017*
PAD, media (DE), mmHg	82,2 (11,3)	84,4 (10,5)	-2,2	-5,3 +0,9	0,17*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo (antiHTA), n (%)	38 (79,2)	408 (58,5)	20,7%	7,5 + 33,9	0,006***
Nº Fármacos antiHTA, en los pacientes tratados, mediana (IIQ)	2 (2-3)	2 (1-3)			0,047**
Colesterol total, media (DE), mg/dL	214,0 (30,0)	208,7 (38,0)	5,3	-5,7 +16,3	0,35*
C-HDL, mediana (IIQ), mg/dL	40 (35-49)	44 (37-53)			0,05**
C-LDL, media (DE), mg/dL	139 (31)	133 (34)	5,9	-4,1+15,9	0,25*
Triglicéridos, mediana (IIQ), mg/dL	132 (95-166)	122 (89-171)			0,45**
Tratamiento farmacológico hipolipemiante, n (%)	7 (14,6)	77 (11,0)	3,6%	-7,8 + 14,9	0,48***
Fun adores, n(%)	12 (25,0)	174 (24,9)	0,1%	-13,7+13,8	0,99***
IMC, media (DE), Kg/m2	28,7 (3,4)	29,0 (3,7)	0,3	-1,4+0,8	0,58***
Perímetro de cintura, media (DT), cm	101,5 (8,9)	100,1 (9,8)	1,4	-1,5+4,2	0,35*
Obesidad, n (%)	16 (33,3)	253 (36,3)	-3,0%	-17,8 + 12,0	0,76C
Glucosa, mediana (IIQ), mg/dL	105 (97-119)	102 (94-111)			0,039**
Síndrome Metabólico (ATPIII), n(%)	26 (54,2) (n=48)	276 (39,7) (n=695)	14,5%	-1,2 + 30,1	0,049***
Ácido úrico, mediana (IIQ), mg/dL	6,7 (5,7-7,5)	6,6 (5,7-7,5)			0,98**
Creatinina, mediana (IIQ), mg/dL	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,2)			0,43**
Filtrado glomerular, media (DE), ml/min	74,2 (16,3)	74,6 (16,2)	-0,4	-5,4 + 4,5	0,86*
EUA mediana (IIQ), mg/24 horas	9,0 (7,0-24,8) (n=28)	11 (7,0-25,2,5) (n=481)			0,35*
Microalbuminuria, n(%)	3 (10,7)	106 (22,0)	-11,3	-25,3 + 2,6	0,16***

\*T de Student, \*\* U Mann-Whitney, \*\*\* Ji cuadrado

PAS: Presión arterial Sistólica, PAD: Presión arterial Diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, EUA: excreción urinaria de albúmina.

DE: Desviación estándar, IIQ: Intervalo intercuartílico

El RCV predicho mediante todas las fórmulas fue significativamente más elevado en los pacientes que desarrollaron un ECV (tabla 15).

Tabla 15. Comparación del riesgo cardiovascular estimado al inicio del seguimiento en sujetos con y sin ECV

<b>Variable</b>	<b>Con episodio</b> Mediana (P25-P75) N=74	<b>Sin episodio</b> Mediana (P25-P75) N=1568	<b>P</b>
SCORE	3,59 (1,95-5,71)	1,55(0,52-3,13)	<0,001
SCORE calibrada	3 (2 – 6)	1 (0 – 3)	<0,001
Framingham(ATPIII)	16 (8-22)	5 (2-12)	<0,001
REGICOR	5 (3 – 8)	3 (2 – 5)	<0,001

P25: percentil 25; P75: percentil 75

Estas diferencias significativas también se observaron cuando se analizó en mujeres (tabla 16) y hombres (tabla 17).

Tabla 16. Comparación del riesgo cardiovascular estimado al inicio del seguimiento en mujeres con y sin ECV

<b>Variable</b>	<b>Con episodio</b> Mediana (P25-P75) N=26	<b>Sin episodio</b> Mediana (P25-P75) N=870	<b>P</b>
SCORE	2,18 (1,0-3,60)	1,05(0,32-2,39)	0,002
SCORE calibrada	2 (0,75- 3)	0 (0 – 2)	0,001
Framingham(ATPIII)	7 (3-14)	3 (1-6)	0,003
REGICOR	5 (3 – 5)	3 (2 – 5)	0,048

P25: percentil 25; P75: percentil 75

Tabla 17. Comparación del riesgo cardiovascular estimado al inicio del seguimiento en hombres con y sin ECV

Variable	Con episodio Mediana (P25-P75) N=48	Sin episodio Mediana (P25-P75) N=698	P
SCORE	4,33 (3,10-6,44)	2,32(0,88-4,53)	<0,001
SCORE calibrada	5 (2 – 7)	1 (1 – 4)	<0,001
Riesgo de Framingham	20 (16-25)	10 (4-16)	<0,001
REGICOR	6 (4 – 9)	4 (3 – 6)	<0,001

P25: percentil 25; P75: percentil 75

### 2.3. Análisis de la incidencia de ECV en la cohorte

La densidad de incidencia observada en la cohorte fue de 10,7 ECV por 1000 paciente-año(p-a). El 41,9% de los ECV fueron coronarios con una densidad de incidencia de 4,5 EC por 1000 p-a. (tabla 18)

Tabla 18. Incidencia de ECV en toda la cohorte

Nº pacientes	1642
Años seguimiento	6934
Nº ECV	74
Nº EC	31
%EC/ECV	41,9
DI ECV por 1000 p-a	10,7 IC 95% 8,4-13,4
DI EC por 1000 p-a	4,5 IC 95% 3,0 - 6,3

ECV: Episodios cardiovasculares EC: Episodios coronarios

DI: Densidad de incidencia; p-a: paciente-año IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

La probabilidad acumulada (Kaplan-Meier) de ECV a los 5 años fue de 5,5% (IC 95% 4,2-7,0 N<sub>5</sub>=534) y a los 10 años de 9,4% (IC 95%: 6,9-12,8 N<sub>10</sub>=110) (figura 4). La probabilidad acumulada de EC a los 5 años fue de 2,3% (IC95% 1,5%-3,4%), con 534 pacientes en seguimiento y a los 10 años de 3,9% (IC95% 2,5%-6,1%), con 110 pacientes en seguimiento. La probabilidad acumulada a los 10 años de EC mayores (IAM y muerte coronaria) fue de 2,4% (con una baja precisión por el bajo tamaño muestral al final del periodo de seguimiento).

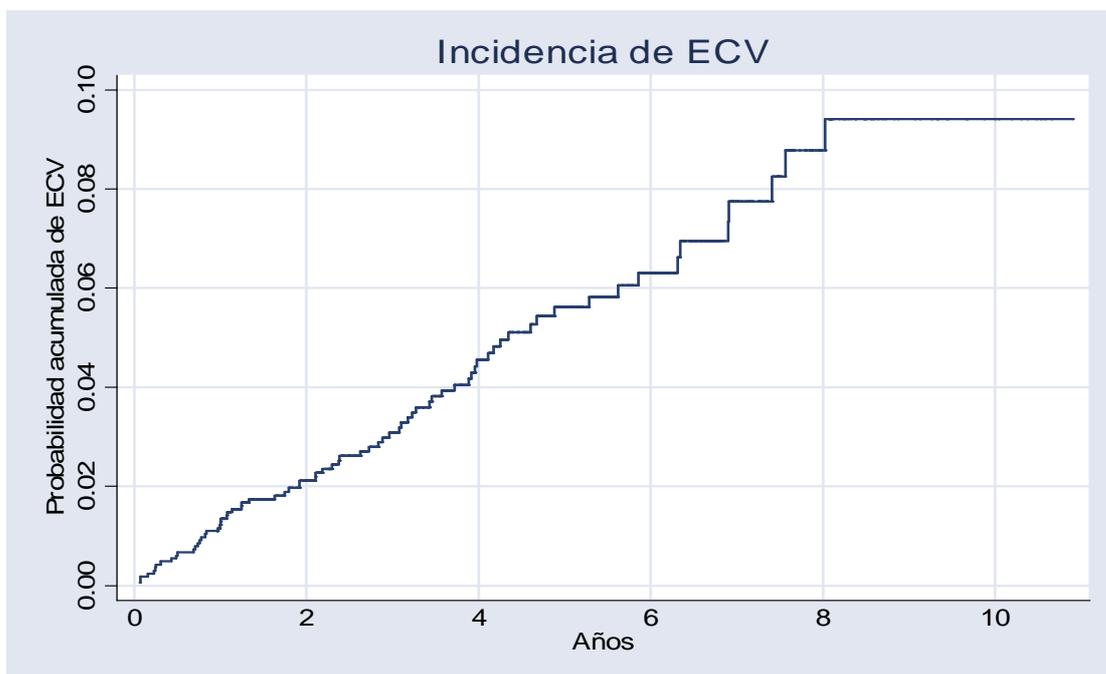


Figura 4. Probabilidad acumulada de ECV en la cohorte

**2.4. Incidencia en función de sexo y la edad**

Las mujeres presentaron una densidad de incidencia de 6,8 ECV por 1000 p-a y los hombres de 15,3 por 1000 p-a. La probabilidad acumulada a los 5 años fue de 3,1% en las mujeres y de 7,7% en los hombres (tabla 19).

Tabla 19. Incidencia de ECV por sexos

	Mujeres	Hombres
Nº pacientes	896	746
Años seguimiento	3801	3132
Nº ECV	26	48
Nº EC	9	22
%EC/ECV	34,62	45,83
DI por 1000 p-a ECV	6,8 IC 95% (4,7 - 10,1)	15,3 IC 95%(11,6 - 20,3)
DI por 1000 p-a EC	2,4 IC 95% (1,2-4,5)	6,90 IC 95% (4,5-10,5)
Probabilidad acumulada ECV 5 años (K-M), %	3,7% IC 95% (2,4–5,8) N <sub>5</sub> =295	8,0% IC 95% (5,8-11,0) N <sub>5</sub> =239
Probabilidad acumulada ECV 10 años (K-M), %	6,2% IC 95% (3,8-10,1) N <sub>10</sub> =51	13,1% IC 95% (9,0-19,1) N <sub>10</sub> =59

ECV: Episodios cardiovasculares EC: Episodios coronarios

DI: Densidad de incidencia; p-a: paciente-año IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

(K-M): Kaplan-Meier; N<sub>5</sub>:Nº de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento; N<sub>10</sub>:Nº de pacientes a riesgo a los 10 años de seguimiento

La probabilidad acumulada de ECV en los hombres fue significativamente superior a la de las mujeres (p=0,001) (figura 5), con un HR de 2,27 (IC 95% 1,41-3,65)

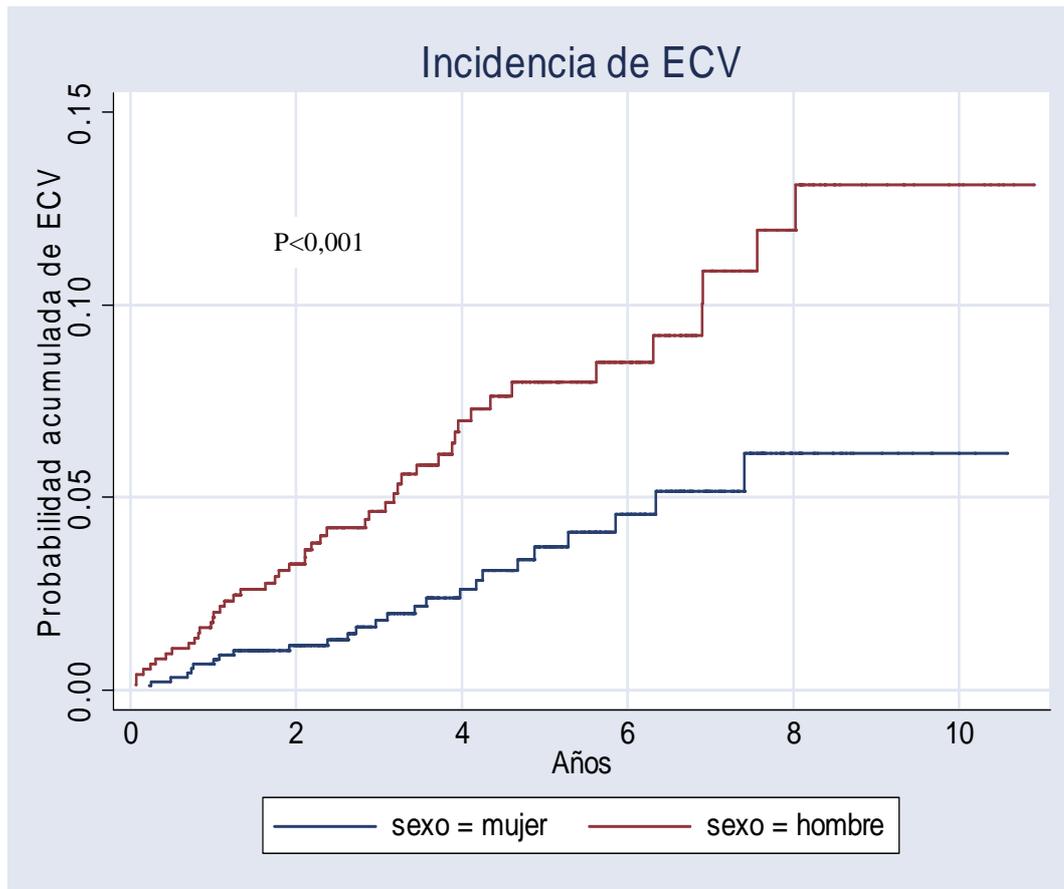


Figura 5. Probabilidad acumulada de ECV en mujeres y hombres

En la tabla 20 se presentan la incidencia por grupos de edad. Destaca que la proporción de EC en el grupo de 45 a 64 años fue del 66,7%, mientras que en el grupo de mayor edad, esta proporción es tan sólo del 28,6%. La mayor incidencia se observa en el grupo de 65 a 79 años.

Tabla 20. Incidencia de ECV por grupos de edad

	20-44- años	45-64 años	65-79 años
Nº pacientes	438	783	421
Años seguimiento	2116	3347	1471
Nº ECV	11	21	42
Nº EC	5	14	12
%EC/ECV	45,5	66,7	28,6
DI por 1000 p-a ECV	5,2 (2,9-9,4)	6,3 (4,1-9,6)	28,6 (21,1-38,6)
DI por 1000 p-a EC	2,4 (1,0-5,6)	4,2 (2,5-7,0)	8,0 (4,5-13,8)
Probabilidad acumulada ECV 5 años (K-M), %	2,8% (1,4-5,4) N <sub>5</sub> =180	3,5% (2,2-5,7) N <sub>5</sub> =270	12,1% (8,7-16,7) N <sub>5</sub> =84

ECV: Episodios cardiovasculares EC: Episodios coronarios

DI: Densidad de incidencia; p-a: paciente-año; entre paréntesis: Intervalo de confianza al 95%  
(K-M): Kaplan-Meier; N<sub>5</sub>:Nº de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento; N<sub>10</sub>:Nº de pacientes a riesgo a los 10 años de seguimiento

La probabilidad acumulada varió significativamente en función del grupo de edad (Breslow 47,32 p<0,001). En las comparaciones dos a dos, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de 20-44 años y 45-64 años (Breslow=0,001 p=0,98), pero la incidencia en el grupo de 65 a 79 años fue significativamente superior a los otros dos grupos (Breslow= 21,96 p<0,001 y Breslow=35,28 p<0,001 respectivamente (figura 6). El riesgo relativo de ECV en el grupo de 65 a 79 años, estimado como HR, respecto al grupo de 20 a 44 años fue de 5,52 (IC 95% 2,80-10,87) y de 4,67 (IC 95% 2,75-7,94) respecto al grupo de 45-64 años.

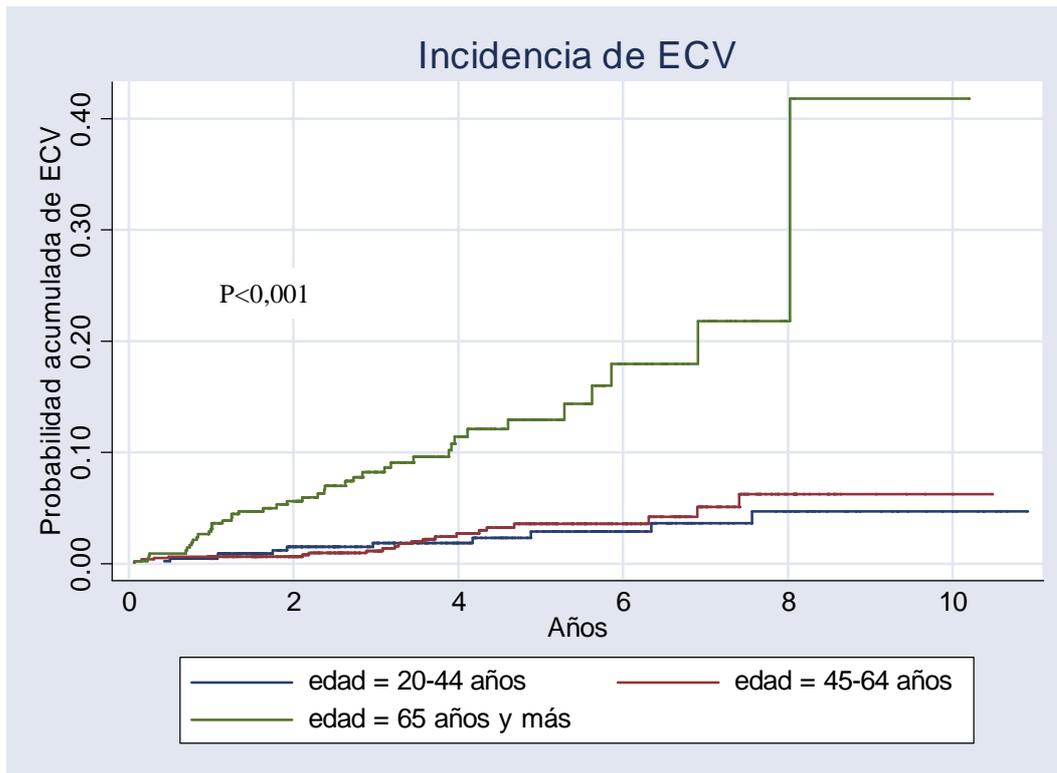


Figura 6. Probabilidad acumulada de ECV por grupos de edad

En la tabla 21 se describe la incidencia por grupos de edad para cada sexo. El grupo de hombres de 65 a 79 años es el que presenta una mayor incidencia. Tanto en las mujeres (figura 7) como en los hombres (figura 8) se observaron diferencias significativas en la incidencia por grupos de edad, siendo el grupo de 65 a 79 años el que presentó una probabilidad acumulada de ECV superior a la de los otros dos grupos.

Tabla 21. Incidencia de ECV por grupos de edad en mujeres y hombres

Grupos de edad (años)	<i>Mujeres</i>			<i>Hombres</i>		
	20-44	45-64	65-79	20-44	45-64	65-79
Nº pacientes	216	429	251	222	354	170
Años seguimiento ECV	1001	1912	888	1115	1434	583
Nº ECV	5	7	14	6	14	28
Nº EC	1	5	3	4	9	9
%EC/ECV	20,0	71,4	21,4	66,7	64,3	32,1
DI por 1000 p-a ECV	5,0 (1,6-11,7)	3,7 (1,5-7,5)	15,8 (8,6-22,5)	5,4 (2,4-12,0)	9,8 (5,8-16,5)	48,0 (33,2-69,6)
DI por 1000 p-a EC	1,0 (0,1-7,0)	2,6 (1,1-6,3)	3,3 (1,1-10,3)	3,6 (1,3-9,5)	6,2 (3,2-12,0)	14,5 (7,5-27,9)
Probabilidad acumulada ECV 5 años (K-M), %	3,3% (1,2-9,0) N <sub>5</sub> =81	2,3% (1,0-5,2) N <sub>5</sub> =162	5,9% (3,3-10,2) N <sub>5</sub> =52	2,4% (1,0-5,2) N <sub>5</sub> =98	5,2% (2,9-9,2) N <sub>5</sub> =108	21,2% (14,3-30,8) N <sub>5</sub> =32

ECV: Episodios cardiovasculares EC: Episodios coronarios

DI: Densidad de incidencia; p-a: paciente-año; entre paréntesis: Intervalo de confianza al 95%

(K-M): Kaplan-Meier; N<sub>5</sub>:Nº de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento;

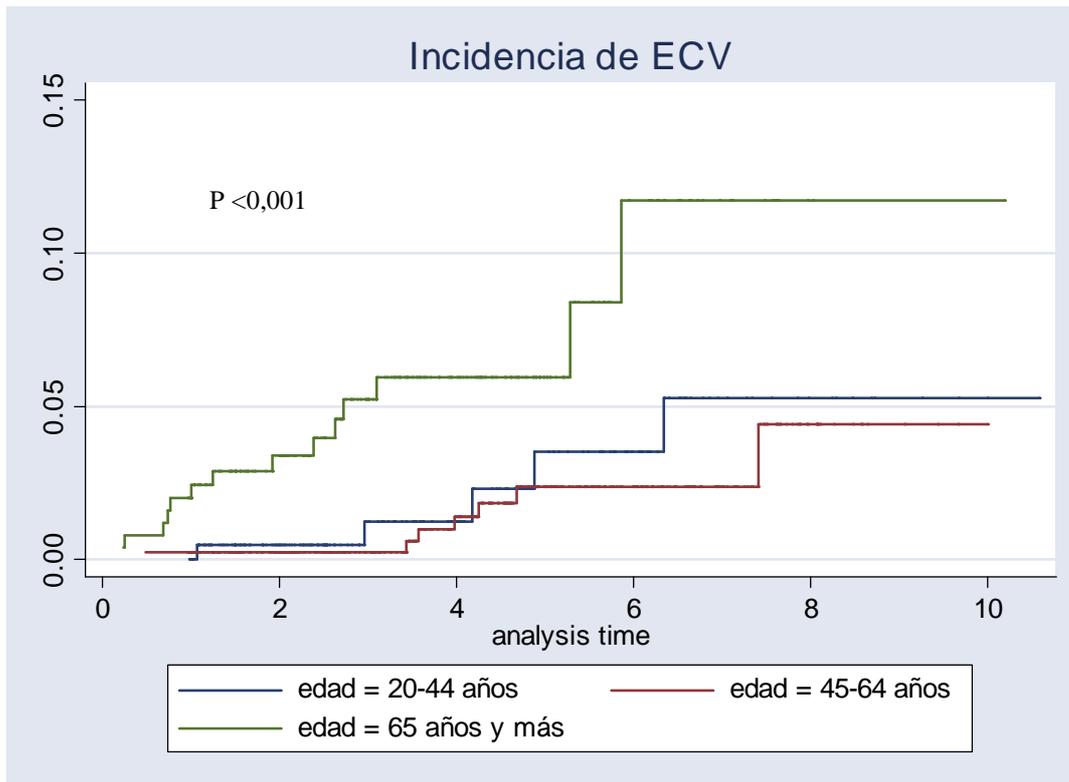


Figura 7. Probabilidad acumulada de ECV por grupos de edad en las mujeres

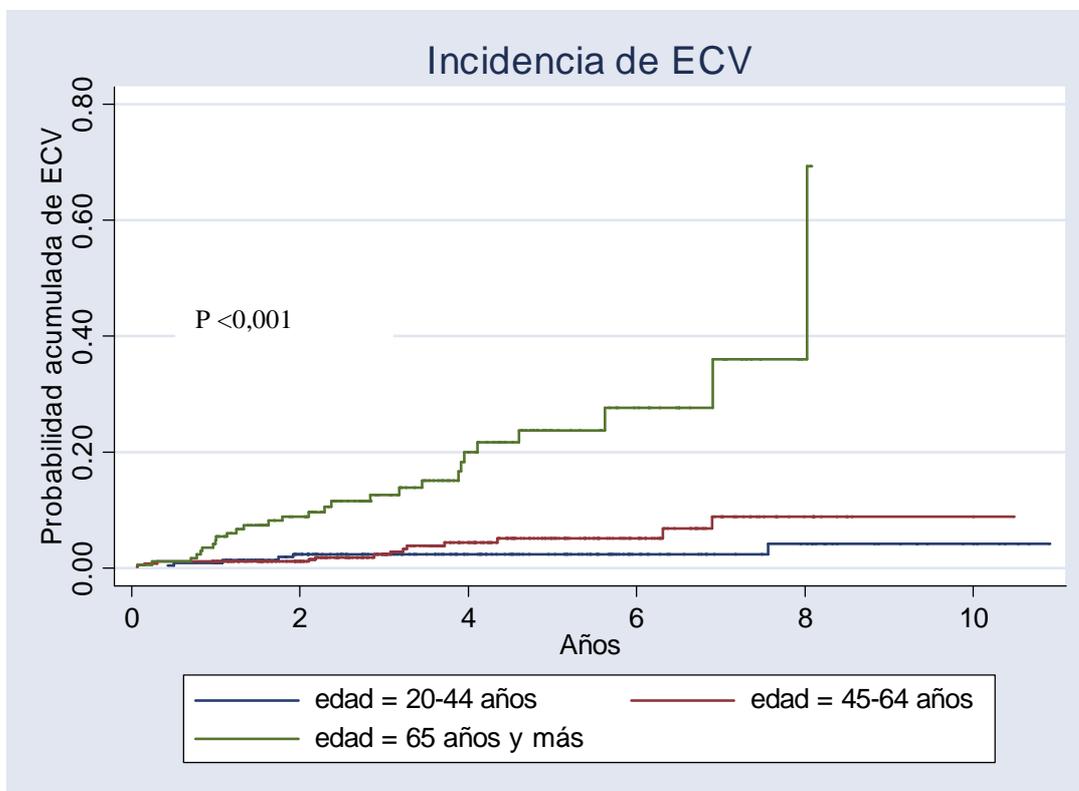


Figura 8. Probabilidad acumulada de ECV por grupos de edad en los hombres

## **2.5. Incidencia de episodios cardiovasculares en función del grupo de riesgo según las distintas funciones**

### **2.5.1. Total de pacientes**

En la tabla 22 se muestra la densidad de incidencia y la probabilidad acumulada a los 5 años observada en los grupos riesgo según las distintas funciones. La proporción de pacientes con ECV que fueron clasificados en el grupo de alto riesgo fue del 15% con REGICOR, 27% con Framingham(ATPIII), 31% con SCORE y 41% con SCORE calibrada. Los pacientes clasificados como de alto riesgo por todas las funciones presentaron un riesgo, medido como HR, significativamente superior al de los clasificados de riesgo moderado/bajo sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre las distintas funciones. En las figuras 9, 10, 11 y 12 se muestra la probabilidad acumulada en los grupos de riesgo según las distintas funciones.

Tabla 22. Incidencia de ECV en los grupos de riesgo según las distintas funciones en toda la cohorte

	Framingham(ATPIII)			REGICOR			SCORE			SCORE calibrada		
	?20%	>20%	<10%	?10%	<5%	?5%	<5%	?5%	<5%	?5%		
Nº pacientes	1498	144	1584	58	1481	161	1421	221				
Años seguimiento	6375	559	6698	236	6348	586	6107	827				
Nº ECV	54	20	63	11	51	23	44	30				
Nº EC	26	5	28	3	24	7	22	9				
%EC/ECV	48,15	25,0	44,4	27,3	47,06	30,43	50,0	30,0				
DI por 1000 p-a ECV	8,5 (6,5-11,1)	35,8 (23,1-55,4)	9,4 (7,3-12,0)	46,6 (25,8-84,2)	8,0 (6,1-10,6)	39,2 (26,1-59,1)	7,2 (5,4-9,7)	36,3 (25,4-51,9)				
Probabilidad acumulada ECV 5 años (K-M), %	4,6 (3,4-6,3) (N5=497)	16,6 (10,4-26,3) (N5=39)	4,9 (3,7-6,4) (N5=518)	24,7 (12,6-48,5) (N5=18)	4,3 (3,1-5,8) (N5=495)	19,0 (11,9-30,5) (N5=41)	3,9% (2,8-5,5) N5=478	16,9 (11,3-25,5) N5=59				
HR	1	4,13 (2,47-6,91)	1	4,84 (2,55-9,19)	1	4,84 (2,95-7,95)	1	4,99 (3,12-7,97)				

ECV: Episodios cardiovasculares EC: Episodios coronarios

DI: Densidad de incidencia; p-a: paciente-año; entre paréntesis: Intervalo de confianza al 95%

(K-M): Kaplan-Meier; N5: N° de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento; HR: hazard ratio

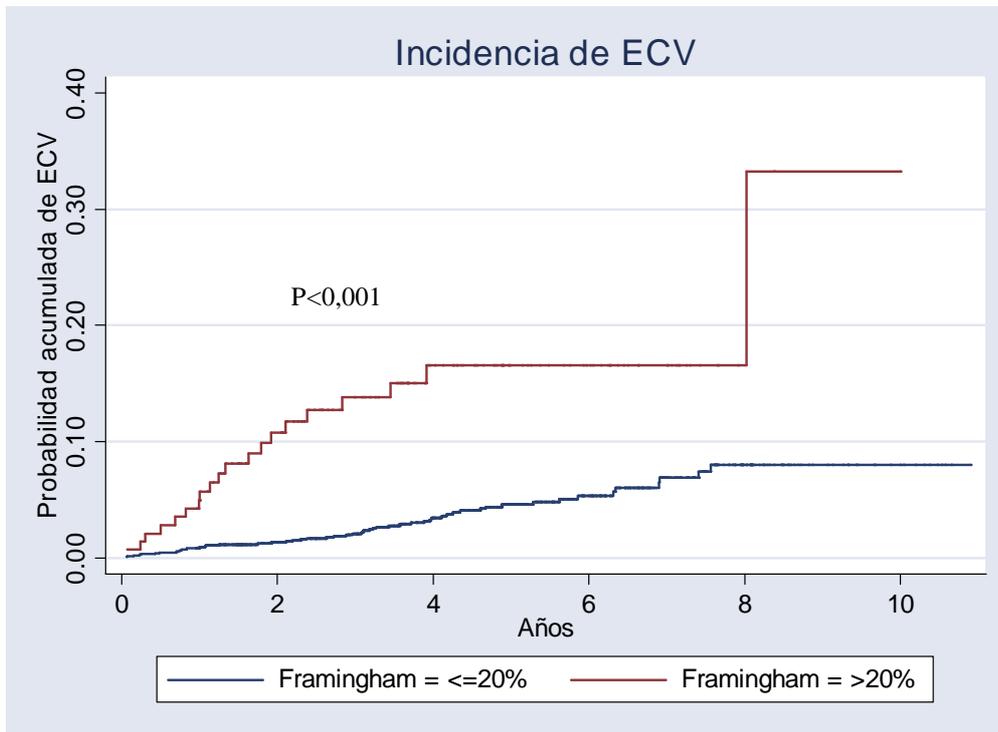


Figura 9. Probabilidad acumulada de ECV en función del grupo de riesgo Framingham (ATPIII)

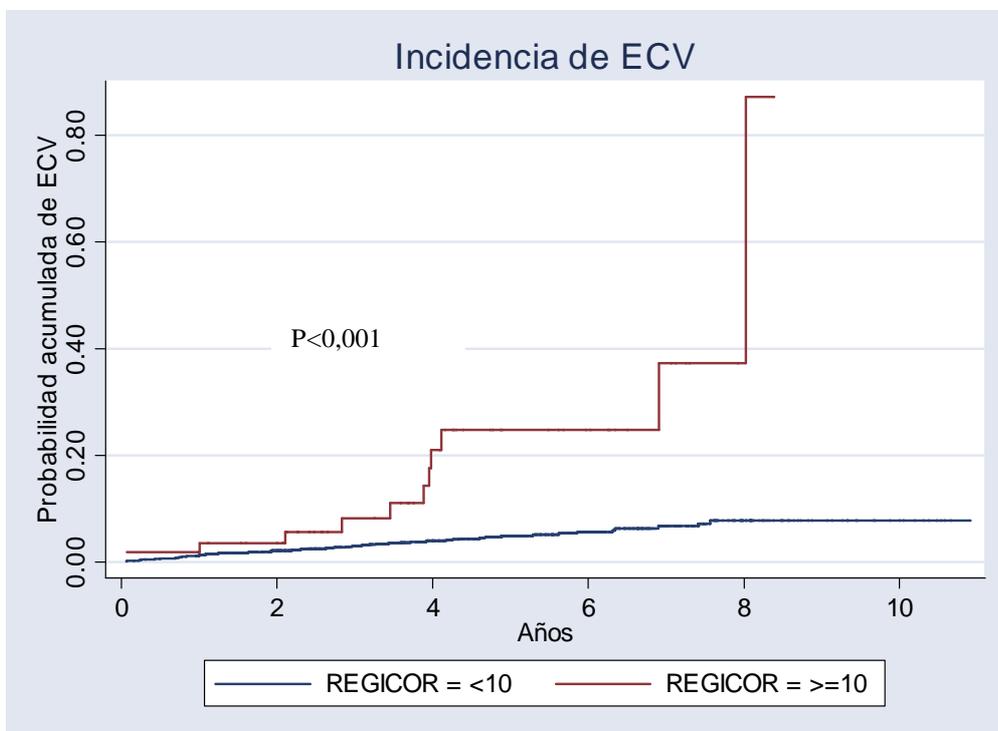


Figura 10. Probabilidad acumulada de ECV en función del grupo de riesgo REGICOR

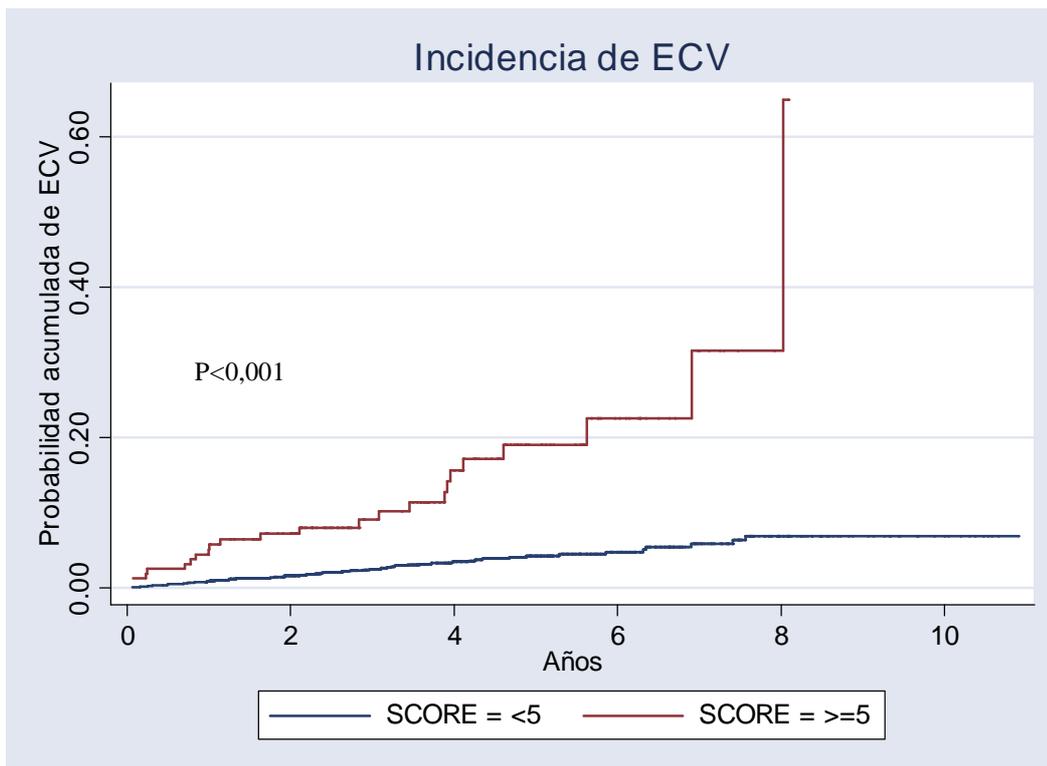


Figura 11. Probabilidad acumulada de ECV en función del grupo de riesgo SCORE

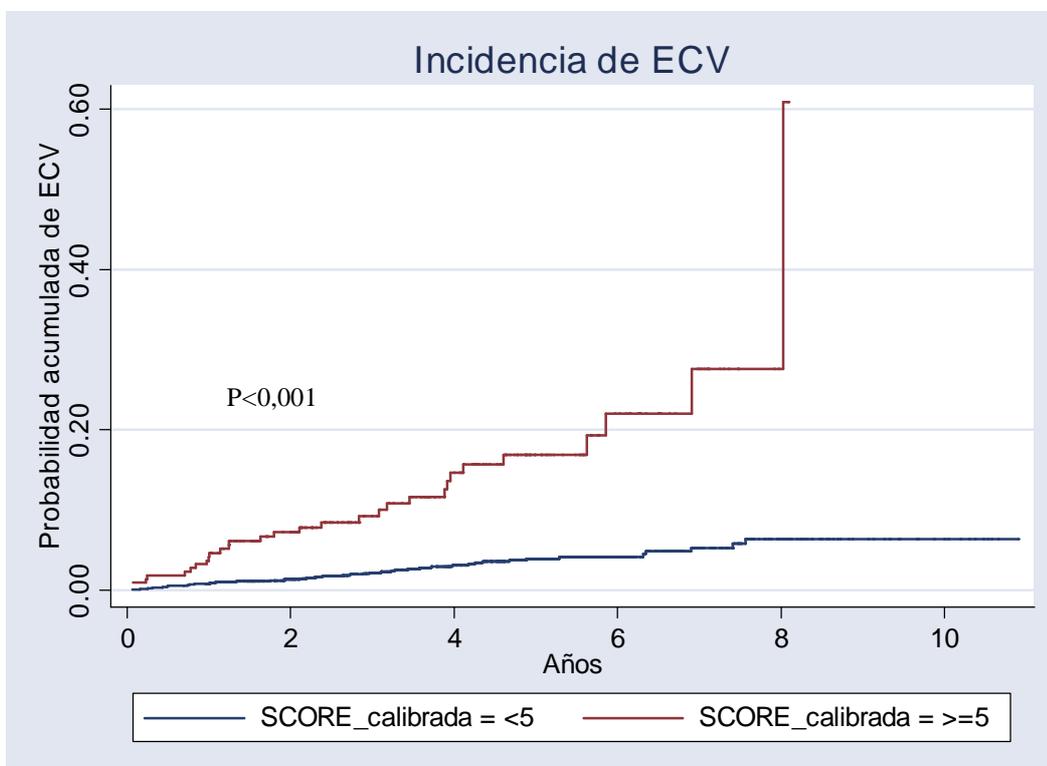


Figura 12. Probabilidad acumulada de ECV en función del grupo de riesgo SCORE calibrada

### 2.5.2. *Mujeres*

En la tabla 23 se presenta la densidad de incidencia y la probabilidad acumulada a los 5 años que presentaron las mujeres clasificadas en los grupos de riesgo por las distintas funciones. Únicamente el grupo de alto riesgo por Framingham(ATPIII) presentó una incidencia significativamente superior a la de las mujeres de riesgo moderado/bajo con un HR de 5,88 (2,01-17,21). Para el resto de funciones, no se observaron diferencias significativas, por el bajo número de ECV observado en el grupo de alto riesgo.

La probabilidad acumulada de ECV sólo fue significativamente más elevada en el grupo de riesgo alto por Framingham(ATPIII) (figura 13). Para el resto de funciones no se observaron diferencias significativas (figuras 14, 15 y 16)

Tabla 23. Incidencia de ECV en los grupos de riesgo según las distintas funciones en las mujeres

	Framingham(ATPIII)		REGICOR		SCORE		SCORE calibrada	
	?20%	>20%	<10%	?10%	<5%	?5%	<5%	?5%
N° pacientes	864	32	888	8	873	23	843	53
Años seguimiento	3686	115	3765	37	3713	88	3764	37
N° ECV	22	4	25	1	25	1	23	3
N° EC	2	1	3	0	2	1	2	1
%EC/ECV	36,4	25,0	12,0	0	32,0	100	8,7	33,3
DI por 1000 p-a ECV	6,0 (3,9-9,1)	34,7 (13,0-92,4)	6,6 (4,5-9,8)	27,2 (3,8-193,3)	6,7 (4,5-10,0)	11,4 (1,6-81,0)	6,4 (4,3-9,7)	13,3 (4,3-41,3)
Probabilidad acumulada ECV 5 años (K-M), %	3,3 (2,0-5,4) (N <sub>5</sub> =291)	14,4 (5,4-38,7) (N <sub>5</sub> =6)	3,5 (2,2-5,6) (N <sub>5</sub> =293)	16,7 (2,4-100) (N <sub>5</sub> =4)	3,4% (2,3-5,8) (N <sub>5</sub> =290)	4,4% (0,6-30,9) (N <sub>5</sub> =7)	3,7 (2,3-5,9) (N <sub>5</sub> =277)	3,9 (1,0-15,4) (N <sub>5</sub> =20)

ECV: Episodios cardiovasculares EC: Episodios coronarios

DI: Densidad de incidencia, p-a: paciente-año; entre paréntesis: Intervalo de confianza al 95%

(K-M): Kaplan-Meier, N<sub>5</sub>: N° de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento,

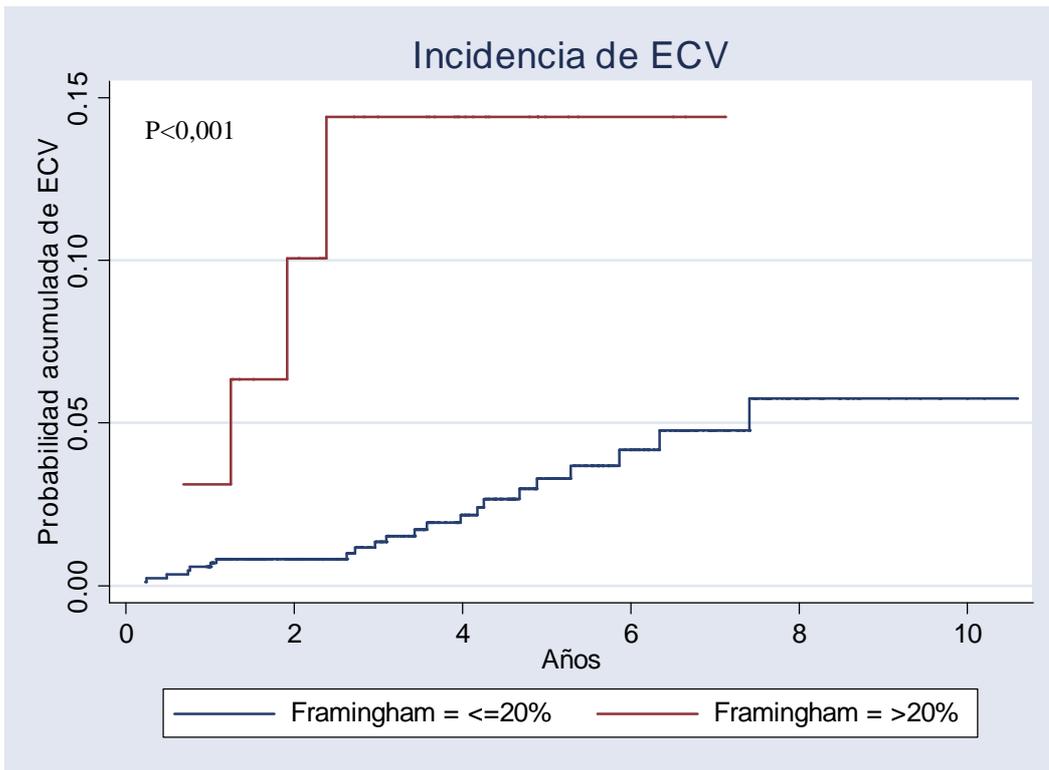


Figura 13. Probabilidad acumulada de ECV en las mujeres en función del grupo de riesgo Framingham

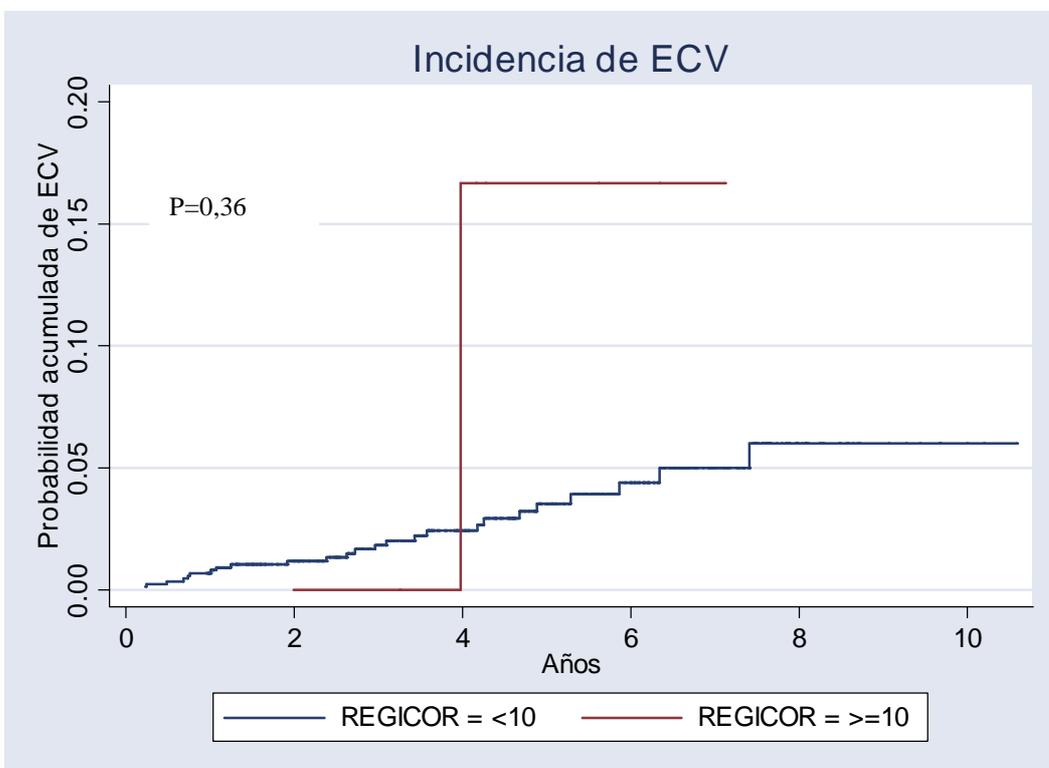


Figura 14. Probabilidad acumulada de ECV en las mujeres en función del grupo de riesgo REGICOR

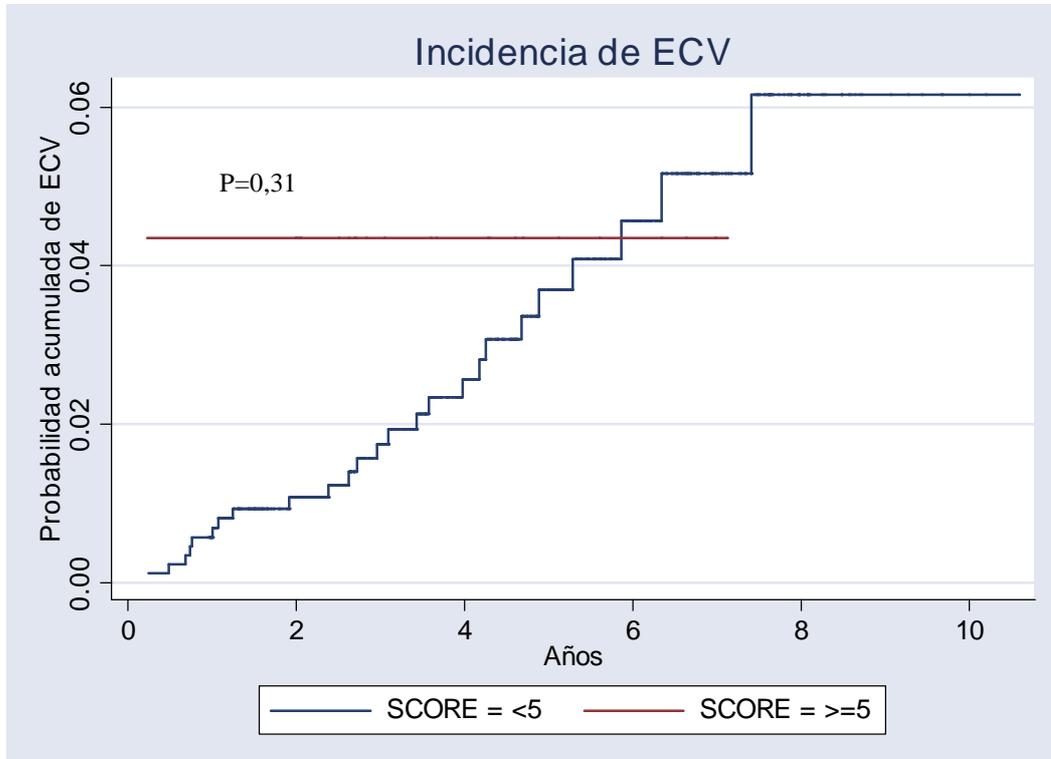


Figura 15. Probabilidad acumulada de ECV en las mujeres en función del grupo de riesgo SCORE

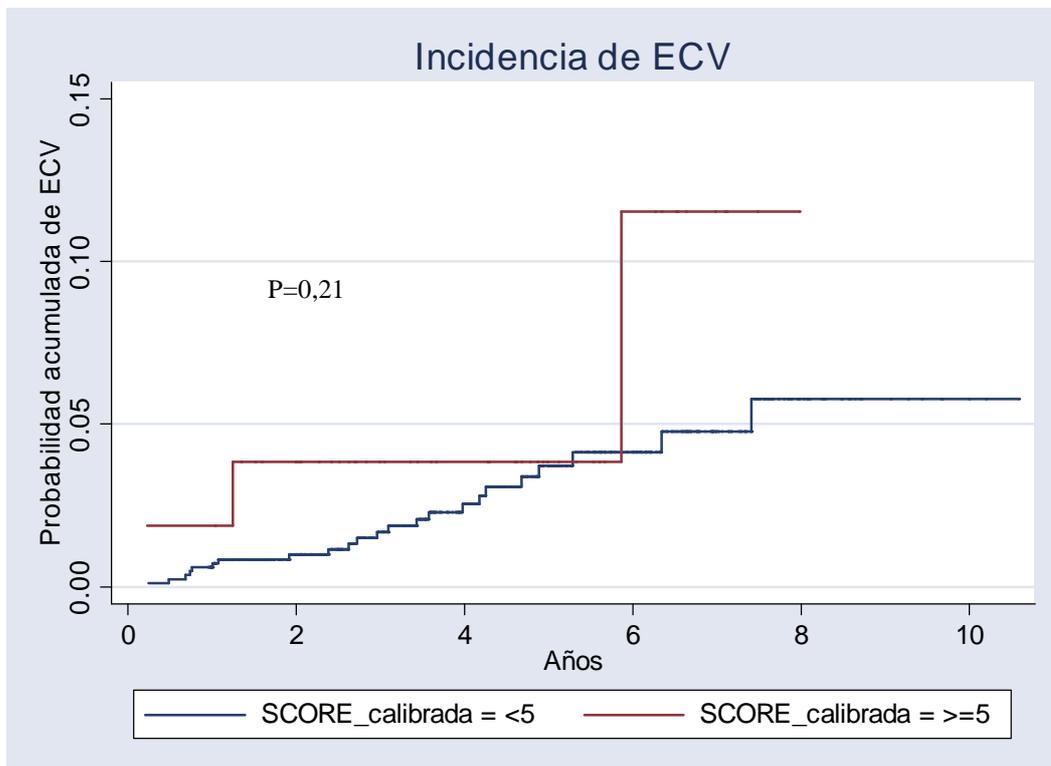


Figura 16. Probabilidad acumulada de ECV en las mujeres en función del grupo de riesgo SCORE calibrada

### 2.5.3. *Hombres*

En la tabla 24 se muestra la densidad de incidencia y la probabilidad acumulada a los 5 años observada en los hombres clasificados en grupos de riesgo por las distintas funciones. La proporción de pacientes con ECV clasificados en el grupo de alto riesgo fue del 29% para REGICOR, 33% para Framingham(ATPIII), 46% para SCORE y 56% para SCORE calibrada. El riesgo relativo de ECV de los pacientes clasificados de alto riesgo por todas las funciones, medido como HR no presentó diferencias significativas, si bien el más elevado fue el de SCORE calibrada. En las figuras 17, 18, 19 y 20 se presentan la probabilidad acumulada de ECV en los grupos de riesgo para cada función, que en todos los casos presentaron diferencias significativas.

Tabla 24. Incidencia de ECV en los grupos de riesgo según las distintas funciones en los hombres Framingham(ATPIII)

	REGICOR			SCORE			SCORE calibrada		
	?20%	<10%	?10%	<5%	?5%	<5%	?5%	<5%	?5%
N° pacientes	634	696	50	608	138	578	168		
Años seguimiento	2688	2933	199	2634	498	2531	601		
N° ECV	32	38	10	26	22	21	27		
N° EC	12	12	3	9	6	7	8		
%EC/ECV	37,5	31,6	30,0	34,6	27,3	33,3	29,6		
DI por 1000 p-a ECV	11,9 (8,4-16,8)	12,9 (9,4-17,8)	50,2 (27,0-93,3)	9,9 (6,7-14,5)	44,1 (29,1-67,0)	8,3 (5,4-12,7)	44,9 (30,8-65,5)		
Probabilidad acumulada ECV 5 años K-M	6,5% (4,3-9,6) N <sub>5</sub> =207	6,6 (4,7-9,5) N <sub>5</sub> =226	25,8 (12,6-33,0) N <sub>5</sub> =15	5,1% (3,3-7,8) N <sub>5</sub> =206	21,5% (13,3-34,9) N <sub>5</sub> =35	4,2% (2,6-6,8) N <sub>5</sub> =202	22,1% (14,3-34,0) N <sub>5</sub> =39		
HR	1	1	3,73 (1,86-7,50)	1	4,37 (2,45-7,77)	1	5,34 (2,98-9,55)		

ECV : Episodios cardiovasculares EC : Episodios coronarios  
 DI: Densidad de incidencia, p-a: paciente-año; entre paréntesis: Intervalo de confianza al 95%  
 (K-M): Kaplan-Meier; N<sub>5</sub>: N° de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento; HR: hazard ratio

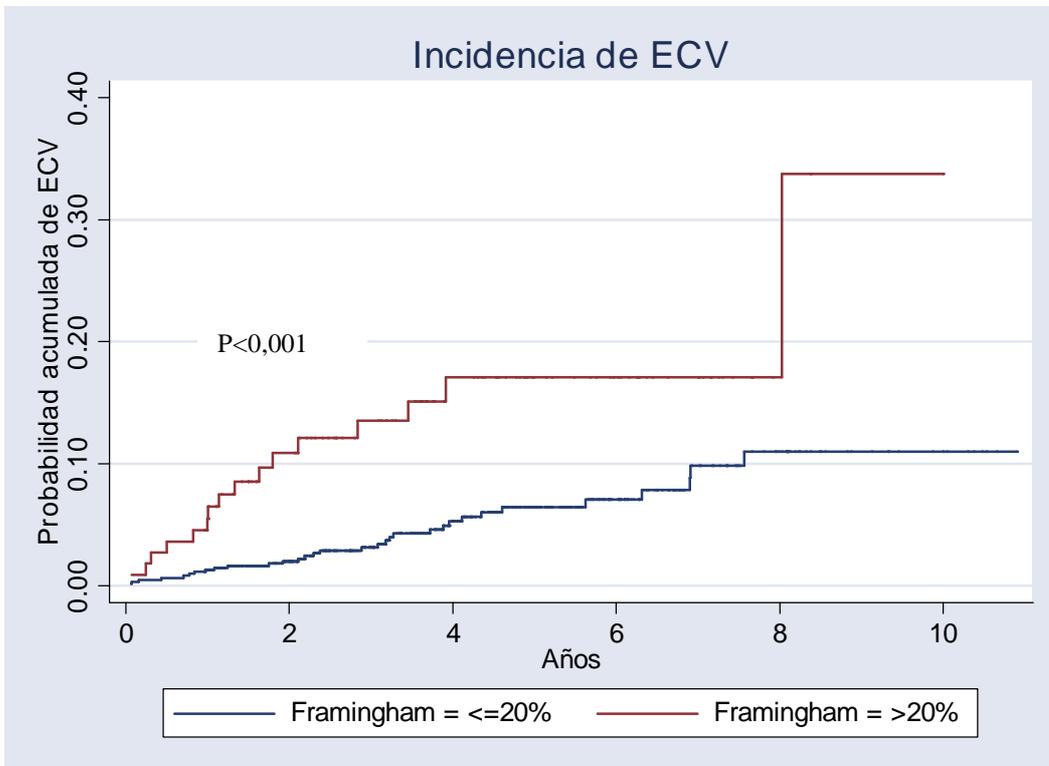


Figura 17. Probabilidad acumulada de ECV en los hombres en función del grupo de riesgo Framingham(ATPIII)

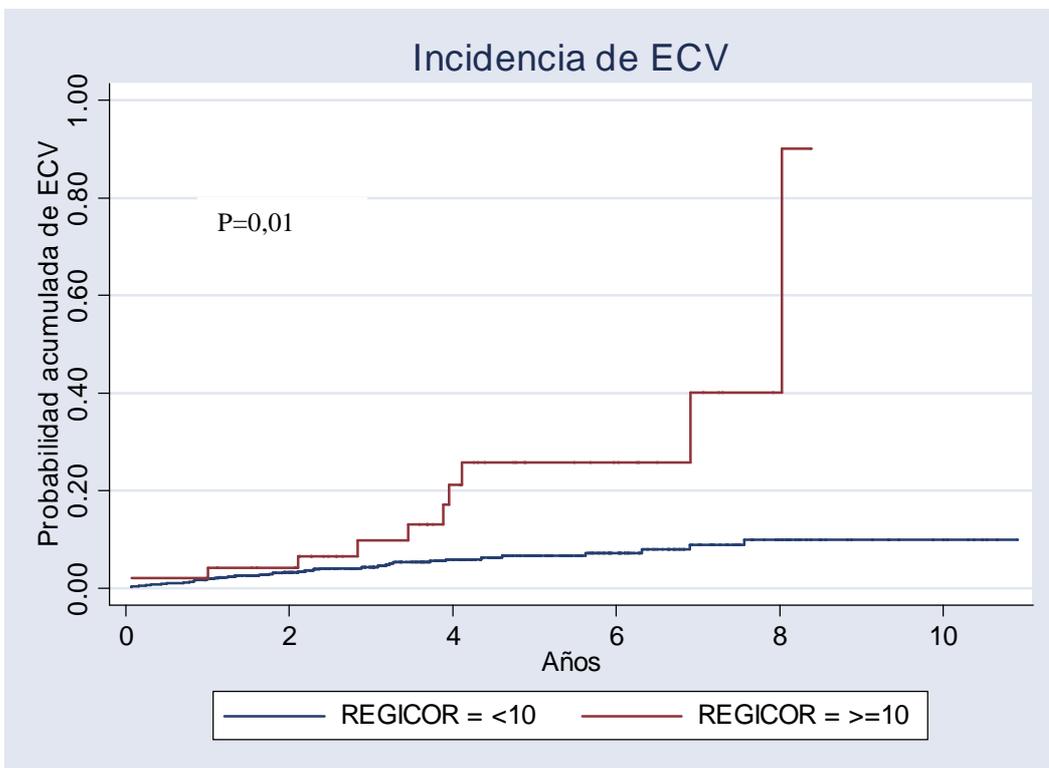


Figura 18. Probabilidad acumulada de ECV en los hombres en función del grupo de riesgo REGICOR

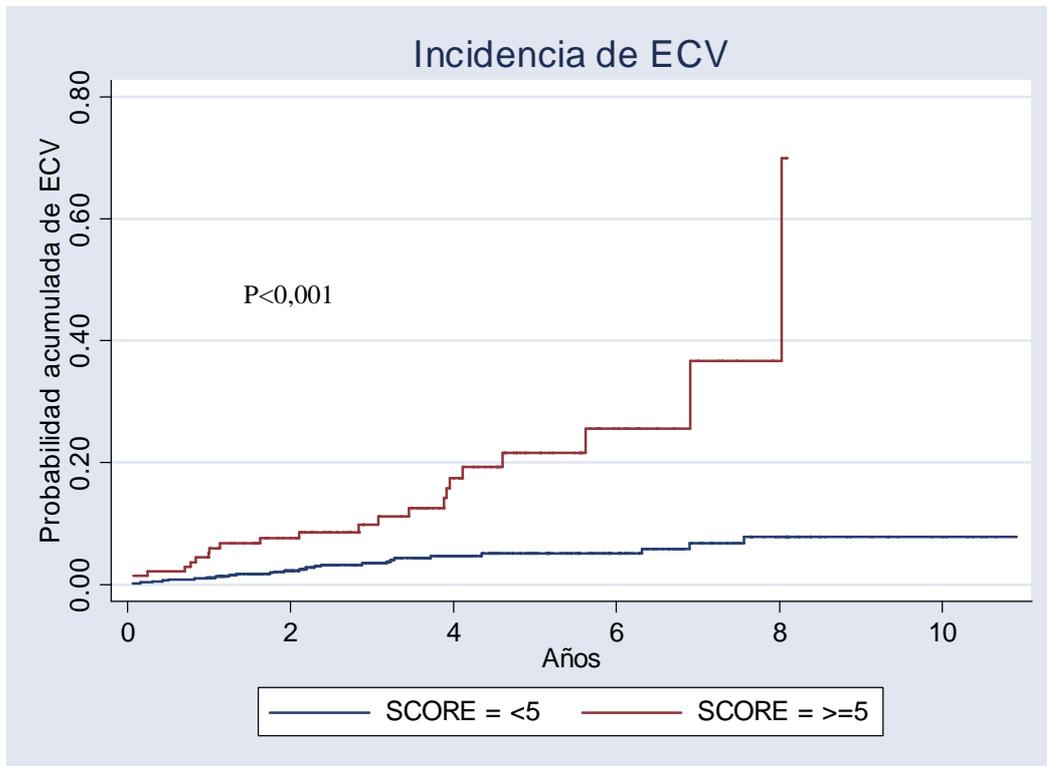


Figura 19. Probabilidad acumulada de ECV en los hombres en función del grupo de riesgo SCORE

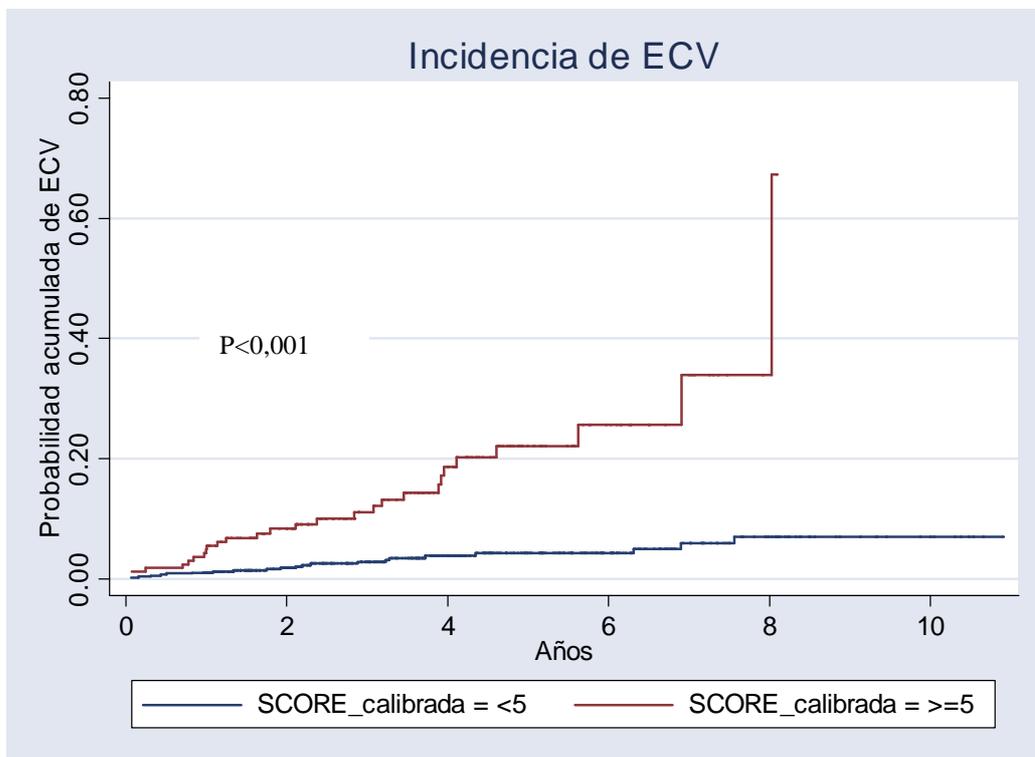


Figura 20. Probabilidad acumulada de ECV en los hombres en función del grupo de riesgo SCORE calibrada

### 3. Rendimiento de los modelos para predecir ECV

En la tabla 41 se presenta la exactitud de las funciones para discriminar entre los pacientes con y sin ECV, medida como área bajo la curva de eficacia diagnóstica (AUROC), fue moderada y no presentó diferencias significativas entre ellas ( $J_i^2 = 5,30$   $p = 0,26$ ).

Tabla 41. Área bajo la curva de eficacia diagnóstica de los modelos en toda la cohorte

Modelo	AUROC	IC95%
Framingham(ATPIII)	0,74	0,68 - 0,80
REGICOR	0,70	0,64 - 0,77
SCORE	0,73	0,67 - 0,79
SCORE calibrada	0,74	0,68 - 0,80

AUROC: área bajo la curva de eficacia diagnóstica; IC95%: Intervalo de confianza al 95%

En las mujeres, la exactitud fue baja y sin diferencias significativas entre ellas ( $\chi^2 = 2,11$   $p = 0,72$ ) (tabla 42).

Tabla 42. Área bajo la curva de eficacia diagnóstica de los modelos en las mujeres

Modelo	AUROC	IC95%
Framingham(ATPIII)	0,67	0,56-0,78
REGICOR	0,61	0,50-0,73
SCORE	0,67	0,56-0,78
SCORE calibrada	0,67	0,57-0,78

AUROC: área bajo la curva de eficacia diagnóstica; IC95%: Intervalo de confianza al 95%

En los hombres la exactitud fue moderada, pero sin diferencias significativas entre ellas (  $\chi^2 = 5,71$   $p= 0,22$ ) (tabla 43).

Tabla 43. Área bajo la curva de eficacia diagnóstica de los modelos en los hombres

Modelo	AUROC	IC95%
Framingham(ATPIII)	0,74	0,68-0,81
REGICOR	0,73	0,66-0,79
SCORE	0,73	0,66-0,80
SCORE calibrada	0,74	0,68-0,81

AUROC: área bajo la curva de eficacia diagnóstica; IC95%: Intervalo de confianza al 95%

En la tabla 44 se presentan la sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidad de las funciones, utilizando los puntos de corte señalados para clasificar de alto riesgo o riesgo moderado/bajo. Todas mostraron una baja sensibilidad y una alta especificidad a la hora de clasificar a los pacientes con y sin ECV. Todos los CPP representaron incrementos pequeños de la probabilidad pre-prueba y los CPN descensos insignificantes.

Tabla 44. Rendimiento de las funciones en toda la cohorte

	Framingham ATPIII	REGICOR	SCORE	SCORE calibrada
Sensibilidad	27,0% (18,2-38,1)	14,9% (8,5-24,7)	31,1% (21,7-42,3)	40,5% (30,1-51,9)
Especificidad	92,1% (90,7-93,3)	97,0% (96,0-97,7)	91,2% (89,7-92,5)	87,8% (86,1-89,3)
CPP	3,42 (2,27-5,15)	4,96 (2,68-9,16)	3,53 (2,43-5,14)	3,33 (2,45-4,52)
CPN	0,79 (0,68-0,92)	0,88 (0,79-0,98)	0,76 (0,64-0,89)	0,68 (0,56-0,82)
ORD	4,31 (2,50-7,44)	5,65 (2,80-11,41)	4,67 (2,77-7,88)	4,92 (3,02-8,01)

CPP: Cociente de probabilidad positivo; CPN: Cociente de probabilidad negativo; ORD: Odds ratio diagnóstica. Entre paréntesis Intervalo de confianza al 95%

En la tabla 45 se presentan los parámetros de validez de las funciones cuando son aplicadas en las mujeres. Todas presentaron una sensibilidad muy baja, sin diferencias significativas.

Tabla 45. Rendimiento de las funciones en las mujeres

	<b>Framingham ATPIII</b>	<b>REGICOR</b>	<b>SCORE</b>	<b>SCORE calibrada</b>
Sensibilidad	15,4% (6,1-33,5)	3,8% (0,7-18,9)	3,8% (0,7-18,9)	11,5 (4,0-29,0)
Especificidad	96,8% (95,4-97,8)	99,2% (98,3-99,6)	97,5% (96,2-98,3)	94,3 (92,5-95,6)
CPP	4,78 (1,81-12,64)	4,78 (0,61-37,46)	1,52 (0,21-10,86)	2,01 (0,67-6,02)
CPN	0,87 (0,73-1,04)	0,97 (0,88-1,07)	0,99 (0,94-1,07)	0,94 (0,80-1,09)
ORD	5,47 (1,77-16,92)	4,93 (0,58-41,61)	1,54 (0,20-11,89)	2,14 (0,62-7,37)

CPP: Cociente de probabilidad positivo; CPN: Cociente de probabilidad negativo; ORD: Odds ratio diagnóstica. Entre paréntesis Intervalo de confianza al 95%

En la tabla 46 se presentan estos parámetros para los hombres. Únicamente REGICOR presentó una especificidad significativamente superior.

Tabla 46. Rendimiento de las funciones en los hombres

	<b>Framingham ATPIII</b>	<b>REGICOR</b>	<b>SCORE</b>	<b>SCORE_ calibrada</b>
Sensibilidad	33,3% (21,7-47,5)	20,8% (11,7-34,3)	45,8% (32,6-59,7)	56,3% (42,3-69,3)
Especificidad	86,2% (83,6-88,6)	94,3% (92,3-95,8)	83,4% (80,4-86,0)	79,8% (76,7-82,69)
CPP	2,42 (1,56-3,77)	3,64 (1,94-6,81)	2,76 (1,94-3,91)	2,78 (2,08-3,72)
CPN	0,77 (0,62-0,96)	0,65 (0,50-0,85)	0,65 (0,50-0,85)	0,55 (0,39-0,76)
ORD	3,14 (1,66-5,93)	4,25 (2,33-7,75)	4,25 (2,33-7,75)	5,08 (2,79-9,25)

CPP: Cociente de probabilidad positivo; CPN: Cociente de probabilidad negativo; ORD: Odds ratio diagnóstica. Entre paréntesis Intervalo de confianza al 95%

#### ***4. Comparación de la incidencia de ECV entre grupos de riesgo por las distintas funciones***

Para comparar la incidencia de ECV entre grupos de riesgo por las distintas funciones, se analizan por una parte las dos funciones originales SCORE y Framingham(ATPIII), por otra las dos funciones recalibradas, REGICOR y SCORE calibrada y finalmente se compara SCORE calibrada con SCORE. Este análisis se realiza para toda la cohorte y para los subgrupos de mujeres y hombres.

##### **4.1. Incidencia de episodios cardiovasculares en función de la concordancia SCORE y Framingham(ATPIII)**

###### ***4.1.1. SCORE vs Framingham(ATPIII) en total de pacientes***

Los modelos SCORE y Framingham (ATPIII) presentaron una débil concordancia para clasificar a los pacientes de riesgo alto o moderado/bajo, con un índice de Kappa de 0,37 (EE 0,04). Un 10,6% de los pacientes presentaron una discordancia entre el grupo de riesgo asignado por ambas funciones. Al analizar densidad de incidencia de ECV se observó que la incidencia en los grupos de alto riesgo por una u otra función no presentaban diferencias significativas, pero sí respecto al grupo concordante de bajo riesgo (tabla 25).

Tabla 25. Incidencia de EVC en función de la concordancia SCORE y Framingham (ATPIII) en toda la cohorte

	Bajo riesgo concordante	Alto riesgo SCORE Discordante	Alto riesgo Framingham Discordante	Alto riesgo concordante
Nº pacientes	1402	96	79	65
%	85,4	5,8	4,8	4,0
Años seguimiento	6031	343	317	243
Nº ECV	42	12	9	11
DI por 1000 p-a	7,0 (5,1-9,4)	35,0 (19,8-61,6)	28,4 (14,8-54,6)	45,3 (25,1-81,8)
Probabilidad acumulada ECV 5 años (K-M)	3,8% (2,7-5,4) (N <sub>5</sub> =473)	17,6% (9,0-34,4) (N <sub>5</sub> =25)	13,2% (6,8-25,5) (N <sub>5</sub> =23)	20,8% (10,9-39,8) (N <sub>5</sub> =17)

ECV: Episodios cardiovasculares

DI: Densidad de incidencia; p-a: paciente-año; entre paréntesis: Intervalo de confianza al 95%

(K-M): Kaplan-Meier; N<sub>5</sub>:Nº de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento;

La probabilidad acumulada varió de forma significativa (Tarone-Ware=61,9 p<0,001) entre grupos de riesgo concordante o no (figura 21). La incidencia acumulada en el grupo concordante de bajo riesgo fue significativamente inferior a la de los grupos de alto riesgo concordante o no. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre estos tres grupos (concordantes de alto riesgo, discordante alto riesgo por Framingham(ATPIII), y discordante alto riesgo por SCORE) (Tarone-Ware= 0,79 p=0,67). Teniendo en cuenta que la incidencia de ECV en los grupos de alto riesgo no presentaba diferencias significativas, la proporción de pacientes que quedaría excluidos de la consideración de alto riesgo al utilizar Framingham(ATPIII), sería el 5,8% de los pacientes y al utilizar SCORE, el 4,8%.

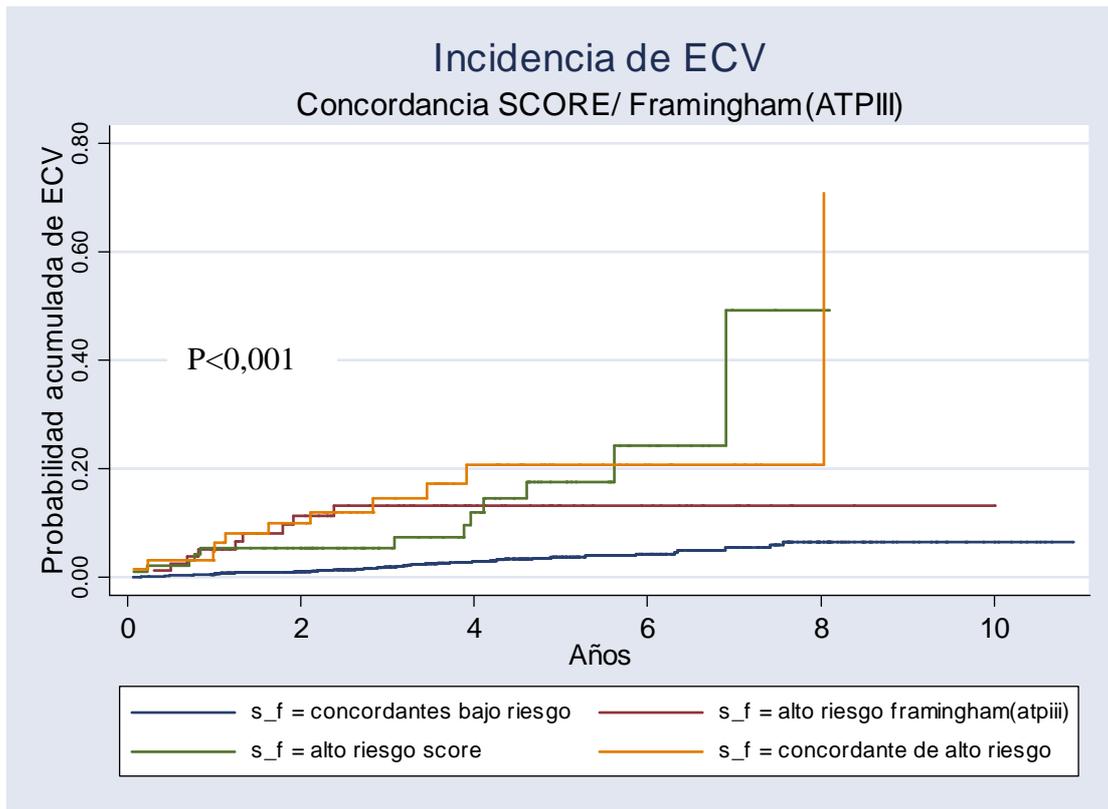


Figura 21. Probabilidad acumulada de ECV en función de la concordancia SCORE/ Framingham(ATPIII)

Las características de los pacientes cuya clasificación en el grupo de alto riesgo fue discordante al utilizar Framingham(ATPIII) y SCORE, se muestra en la tabla 26. Los pacientes de alto riesgo sólo por Framingham(ATPIII) eran más jóvenes, con mayor proporción de mujeres, con PAS más baja y mayor frecuencia de tratamiento antihipertensivo, con cifras de C-HDL más bajas y de triglicéridos más altas, con mayor proporción de fumadores y mayor frecuencia de Síndrome Metabólico.

Tabla 26. Características de los pacientes de alto riesgo discordante entre Framingham(ATPIII) y SCORE

Características	Alto riesgo Framingham Discordante N=79	Alto riesgo SCORE Discordante N=96	P
Edad, media (DT), años	63(15)	69 (7)	<0,001*
Mujeres, n(%)	26 (32,9)	17 (17,7)	0,02***
PAS, media (DT), mmHg	147 (14)	155 (16)	0,001*
PAD, media (DT), mmHg	82 (12)	82 (11)	0,94*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo (antiHTA)n (%)	68 (86,1)	64 (66,7)	0,003***
Colesterol, media (DT), mg/dL	222 (44)	226 (34)	0,44*
C-HDL, mediana (IIQ), mg/dL	38 (35-46)	55 (48-64)	<0,001**
C-LDL, media (DT), mg/dL	145 (38)	145 (36)	0,99*
Triglicéridos, mediana (IIQ), mg/dL	147 (104-209)	101 (83-111)	<0,001**
Tratamiento farmacológico hipolipemiante,n(%)	9 (11,4)	13 (13,5)	0,67***
Fumadores, n(%)	33 (41,8)	25 (26,0)	0,03***
IMC, media (DT) Kg/m <sup>2</sup>	29,8 (4,4)	28,8 (4,1)	0,14*
Obesidad, n (%)	36 (45,6)	34 (35,4)	0,17***
Glucosa, mediana (IIQ), mg/dL	104 (97-114)	101 (95-111)	0,36**
Síndrome Metabólico (ATPIII), n(%)	54 (70,1) (1)	30 (31,3)	<0,001***
Ácido úrico, mediana (IIQ), mg/dL	6,8 (5,7-7,7)	6,3 (5,4-7,4)	0,13**
Creatinina, mediana (IIQ), mg/dL	1,1 (0,9-1,2)	1,1 (1,0-1,3)	0,35**
Filtrado glomerular, media (DE), ml/min	69,1 (18,3)	66,4 (16,2)	0,32*
EUA mediana (IIQ), mg/24 horas	13 (6-24)	10 (6-26)	0,81**
Microalbuminuria, n(%)	(N=37) 7(18,9)	(N=48) 10 (20,8)	0,83***

\*T de Student, \*\* U Mann-Whitney, \*\*\* Ji cuadrado (1) n=77

PAS; Presión arterial Sistólica, PAD: Presión arterial Diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, EUA: excreción urinaria de albúmina  
DE: Desviación estándar; IIQ: Intervalo intercuartílico

**4.1.2. SCORE vs Framingham(ATPIII) en las mujeres**

En las mujeres estas dos funciones presentaron una concordancia pobre a la hora de clasificar a las pacientes en grupos de riesgo con un índice de Kappa de 0,19 (EE 0,08). En el pequeño grupo de pacientes en que ambos sistemas eran concordantes para clasificar de alto riesgo, no se observó ningún ECV. La mayor densidad de incidencia de episodios cardiovasculares se observó en el grupo discordante de alto riesgo por Framingham(ATPIII) con 43,96 ECV por 1000 p-a, significativamente superior a la incidencia observada en el grupo de bajo riesgo concordante (tabla 27).

Tabla 27. Incidencia de EVC en las mujeres en función de la concordancia SCORE y Framingham(ATPIII)

	<b>Bajo riesgo concordante</b>	<b>Alto riesgo SCORE Discordante</b>	<b>Alto riesgo Framingham Discordante</b>	<b>Alto riesgo concordante</b>
Nº pacientes	847	17	26	6
% Total	94,5	1,9	2,9	0,7
Años seguimiento	3622	63	91	24
Nº ECV	21	1	4	0
DI por 1000 p-a (IC 95%)	5,8 (3,8-8,9)	15,8 (2,2-111,8)	43,9 (16,4-116,9)	0,0
Probabilidad acumulada ECV 5 años K-M (IC 95%)	3,2% (2,0-5,4) (N <sub>5</sub> =286)	5,9% (0,8-41,8) (N <sub>5</sub> =6)	18,5% (6,8-50,0) (N <sub>5</sub> =5)	0,0

ECV: Episodios cardiovasculares

DI: Densidad de incidencia; p-a: paciente-año; entre paréntesis: Intervalo de confianza al 95%

(K-M): Kaplan-Meier; N<sub>5</sub>:Nº de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento;

La probabilidad acumulada varió significativamente en función del grupo de riesgo (Tarone-Ware test= 24,69 p<0,001) (figura 22), pero en las comparaciones dos a dos, únicamente se observaron diferencias significativas entre el grupo discordante por Framingham y el concordante de bajo riesgo (Tarone-Ware=24,06 p<0,001). Al utilizar

SCORE la proporción de mujeres que no serían clasificadas de alto riesgo sería de 2,9% con una probabilidad acumulada a los 5 años de 18,5%.

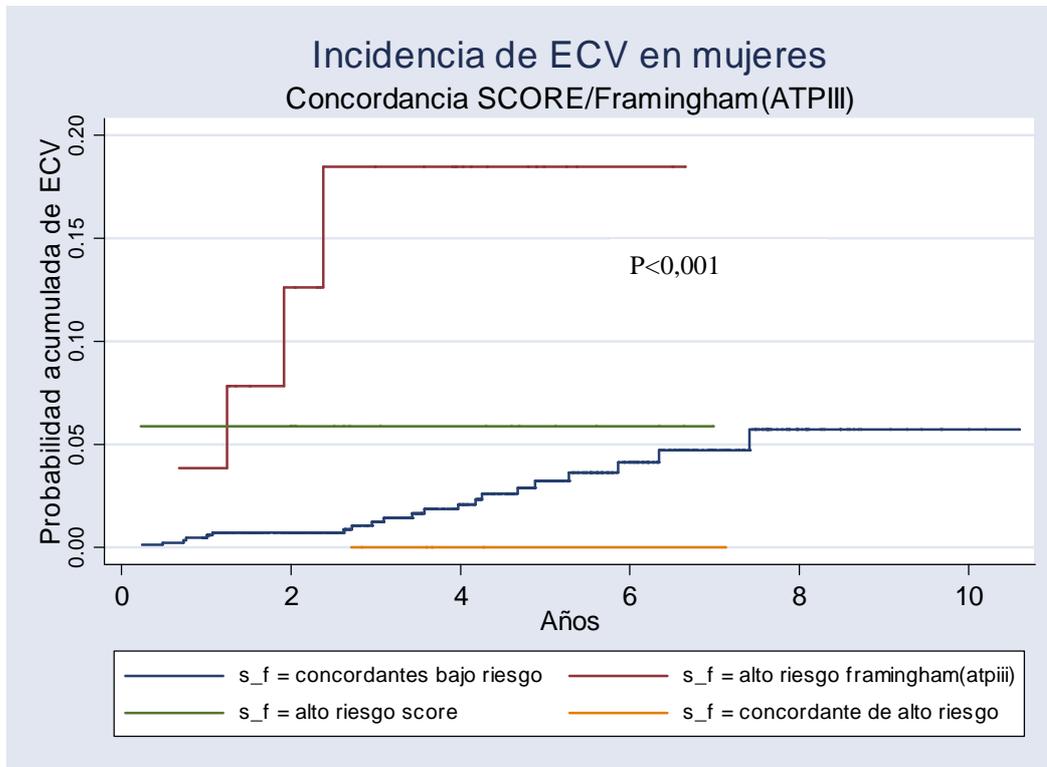


Figura 22. Probabilidad acumulada de ECV en función de la concordancia SCORE/Framingham(ATPIII) en las mujeres

Las mujeres seleccionadas de alto riesgo sólo por Framingham(ATPIII) presentaban unas cifras medias de PAS más baja y mayor frecuencia de tratamiento antihipertensivo, con cifras más bajas de CT y de C-HDL (tabla 28).

Tabla 28. Características de las mujeres de alto riesgo discordante entre Framingham(ATPIII) y SCORE

Características	Alto riesgo Framingham Discordante N=26	Alto riesgo SCORE Discordante N=17	P
Edad, media (DT), años	73 (12)	70 (6)	0,31*
PAS, media (DT), mmHg	155 (12)*	173 (5)	<0,001*
PAD, media (DT), mmHg	78 (13)	83 (10)	0,16*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo, n(%)	26 (100)	11 (64,7)	0,001***
Colesterol, media (DT), mg/dL	221 (40)*	255 (27)	0,004*
C-HDL, mediana (IIQ), mg/dL	47 (40-51)**	58(49-64)**	<0,001**
C-LDL, media (DT), mg/dL	146 (40)	165 (36)	0,12*
Triglicéridos, mediana (IIQ), mg/dL	128 (103-165)	116 (92-201)	0,81**
Tratamiento farmacológico hipolipemiante, n(%)	5 (19,2)	0 (0)	0,05***
Fumadores, n(%)	3 (11,5)	2 (11,8)	0,98***
IMC, media (DT) Kg/m2	30,6 (5,8)	31,9 (6,0)	0,50*
Obesidad, n (%)	13 (50)	10 (59)	0,57***
Glucosa, mediana (IIQ), mg/dL	99 (92-112)	101 (91-111)	0,84**
Síndrome Metabólico (ATPIII), n(%)	18 (68,2)(1)	10 (58,8)(2)	0,48***
Ácido úrico, mediana (IIQ), mg/dL	6,2 (4,8-7,3)	5,9 (5,-6,6)	0,74**
Creatinina, mediana (IIQ), mg/dL	1,0 (0,8-1,2)	0,9 (0,9-1,1)	0,86**
Filtrado glomerular, media (DE), ml/min	60,4 (19,6)	61,6 (9,9)	0,84*
EUA mediana (IIQ), mg/24 horas	8 (5-42) (N=9)	9 (7-19) (N=7)	0,37**
Microalbuminuria, n(%)	2 (22,2)	1 (14,3)	0,69***

\*T de Student, \*\* U Mann-Whitney, \*\*\* Ji cuadrado (1) n=23 (2) n=17

PAS; Presión arterial Sistólica, PAD: Presión arterial Diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, EUA: excreción urinaria de albúmina  
DE: Desviación estándar; IIQ: Intervalo intercuartílico

**4.1.3. SCORE vs Framingham(ATPIII) en los hombres**

En los hombres la concordancia entre estos dos modelos fue débil con un índice Kappa de 0,37 (EE=0,04). La densidad de incidencia en los grupos de alto riesgo, no presentó diferencias significativas entre ellos (tabla 29).

Tabla 29. Incidencia de ECV en los hombres en función de la concordancia SCORE y Framingham

	<b>Bajo riesgo concordante</b>	<b>Alto riesgo SCORE Discordante</b>	<b>Alto riesgo Framingham Discordante</b>	<b>Alto riesgo concordante</b>
Nº pacientes	555	79	53	59
% total	74,4	10,6	7,1	7,9
Años seguimiento	2409	280	225	219
Nº ECV	21	11	5	11
DI por 1000 p-a	8,7 (5,7-13,4)	39,3 (21,8-71,0)	22,2 (9,2-53,3)	50,3 (27,9-90,8)
Probabilidad acumulada ECV 5 años K-M	4,6% (2,9-7,5) (N <sub>5</sub> =188)	20,4% (10,0-41,3) (N <sub>5</sub> =20)	10,5% (4,3-25,4) (N <sub>5</sub> =19)	23,1% (12,1-44,1) (N <sub>5</sub> =16)

ECV: Episodios cardiovasculares

DI: Densidad de incidencia; p-a: paciente-año; entre paréntesis: Intervalo de confianza al 95%

(K-M): Kaplan-Meier; N<sub>5</sub>:Nº de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento;

La probabilidad acumulada de ECV varió de forma significativa en función del grupo de riesgo (Tarone-Ware= 29,81 p<0,001) (figura 23), pero no se observaron diferencias significativas en la incidencia de ECV entre los grupos de alto riesgo (Tarone-Ware= 1,67 p= 0,43). Al utilizar Framingham, quedaría excluido el 10,6% de los pacientes con una incidencia acumulada a los 5 años de 20,4% (10,0-41,3) y al utilizar SCORE, el 7,1% con una incidencia de 10,5% (4,3-25,4).

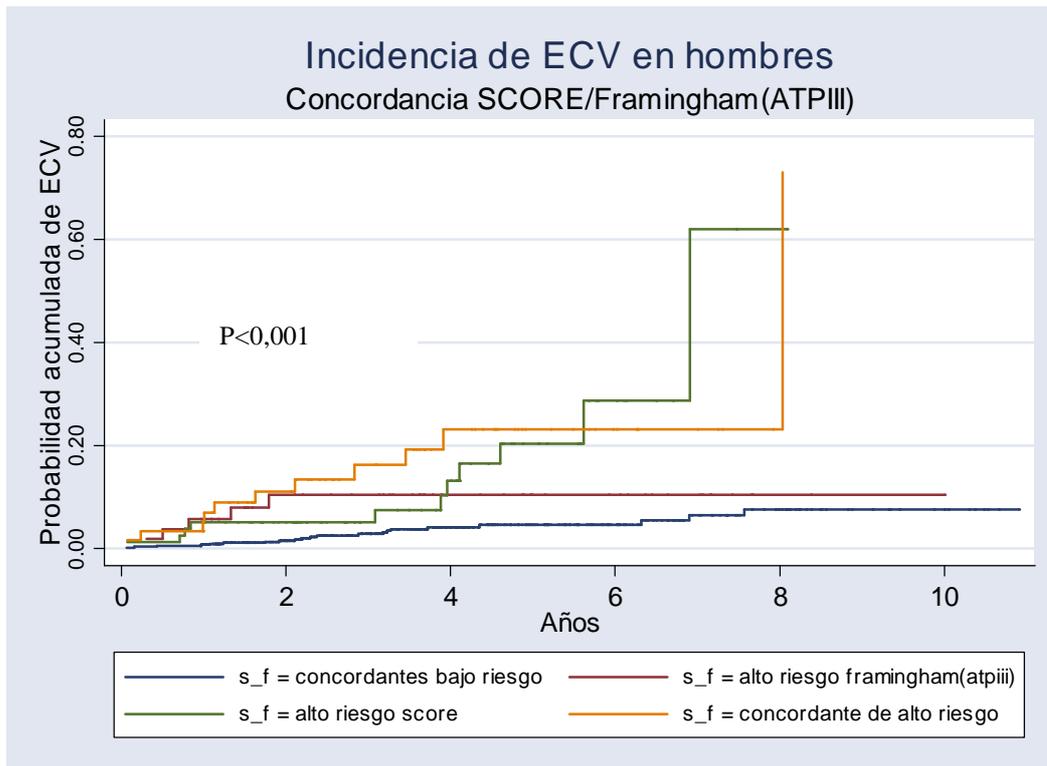


Figura 23. Probabilidad acumulada de ECV en función de la concordancia SCORE y Framingham(ATPIII) en los hombres

Los hombres clasificados de alto riesgo sólo por SCORE eran de mayor edad, con PAS más elevada, con cifras más altas de C-HDL y más bajas de triglicéridos y una menor proporción de fumadores. Además presentaban una menor prevalencia de Síndrome metabólico (tabla 30).

Tabla 30. Características de los hombres de alto riesgo discordante entre Framingham(ATPIII) y SCORE

Características	Alto riesgo Framingham Discordante N=53	Alto riesgo SCORE Discordante N=79	P
Edad, media (DT), años	57 (13)	69 (7)	<0,001*
PAS, media (DT), mmHg	143 (13)	150 (14)	0,002*
PAD, media (DT), mmHg	84 (12)	81 (12)	0,26*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo, n(%)	42 (80,8)	53 (67,1)	0,13***
Colesterol, media (DT), mg/dL	222 (46)	220 (33)	0,78*
C-HDL, mediana (IIQ), mg/dL	35 (34-40)	54 (48-64)	<0,001**
C-LDL, media (DT), mg/dL	145 (36)	141 (34)	0,52*
Triglicéridos, mediana (IIQ), mg/dL	149 (107-259)	104 (77-147)	<0,001**
Tratamiento farmacológico hipolipemiante, n (%)	4 (7,7)	14 (14,0)	0,13***
Fumadores, n(%)	30 (56,6)	23 (29,1)	0,002***
IMC, media (DT) Kg/m2	29,4 (3,4)	28,2 (3,3)	0,04*
Obesidad, n (%)	23 (43,4)	24 (30,4)	0,13***
Glucosa, mediana (IIQ), mg/dL	104 (99-114)	111 (101-124)	0,16**
Síndrome Metabólico (ATPIII), n(%)	36 (70,6) (1)	20 (25,3)	<0,001***
Ácido úrico, mediana (IIQ), mg/dL	6,9 (5,8-8,1)	6,4 (5,4-7,5)	0,06**
Creatinina, mediana (IIQ), mg/dL	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,3)	0,45**
Filtrado glomerular, media (DE), ml/min	73,1 (16,3)	67,5 (17,1)	0,07*
EUA, mediana (IIQ), mg/24 horas	14 (7-24)	10 (5-27)	0,55**
Microalbuminuria, n(%)	69,4 (8,4)	65,2 (4,9)	0,68***

\*T de Student, \*\* U Mann-Whitney, \*\*\* Ji cuadrado (1) N=51

PAS; Presión arterial Sistólica, PAD: Presión arterial Diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, EUA: excreción urinaria de albúmina  
DE: Desviación estándar; IIQ: Intervalo intercuartílico

**4.2. Incidencia de Episodios cardiovasculares en función de la concordancia entre SCORE calibrada y REGICOR**

**4.2.1. SCORE calibrada vs REGICOR en el total de pacientes**

Al comparar REGICOR con SCORE calibrada la concordancia fue débil (Kappa 0,34 EE 0,04). La densidad de incidencia de ECV en los grupos de riesgo concordante o no se presenta en la tabla 31. Como puede observarse, los grupos de alto riesgo por SCORE calibrada, concordante o no con REGICOR, presentaron una DI significativamente superior a la del grupo concordante de bajo riesgo.

Tabla 31. Incidencia de EVC en función de la concordancia SCORE calibrada y REGICOR en toda la cohorte

	Bajo riesgo concordante	Alto riesgo SCORE calibrada discordante	Alto riesgo REGICOR discordante	Alto riesgo concordante
Nº pacientes	1415	169	6	52
% Total	86,2	10,3	0,4	3,2
Años seguimiento	6080	618	27	209
Nº ECV	43	20	1	10
DI por 1000 p-a	7,1 (5,2-9,5)	32,4 (20,9-50,2)	37,1 (5,2-263,7)	47,8 (25,8-88,9)
Probabilidad acumulada ECV 5 años (K-M)	3,8% (2,7-5,3) (N <sub>5</sub> =476)	14,2% (8,7-23,3) (N <sub>5</sub> =44)	25,0% (3,5-100,0) (N <sub>5</sub> =3)	24,1% (11,8-49,4) (N <sub>5</sub> =16)

ECV: Episodios cardiovasculares

DI: Densidad de incidencia; p-a: paciente-año; entre paréntesis: Intervalo de confianza al 95%

(K-M): Kaplan-Meier; N<sub>5</sub>:Nº de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento;

Globalmente, la probabilidad acumulada de los cuatro grupos presentó diferencias significativas (Tarone-Ware= 52,88 p<0,001) (figura 24). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos de alto riesgo (Tarone-Ware= 0,75 p=0,86), ni entre el de alto riesgo REGICOR discordante y el concordante de bajo riesgo (Tarone-Ware= 2,14 p=0,14). Sí las hubo entre el concordante de bajo riesgo y el

de alto riesgo SCORE calibrada discordante (Tarone-Ware= 36,57  $p<0,001$ ), y entre el concordante de bajo riesgo y el concordante de alto riesgo (Tarone-Ware= 27,92  $p<0,001$ ). La proporción de pacientes que quedaría excluidos de la consideración de alto riesgo al utilizar REGICOR, sería un 10,3% de los pacientes con una probabilidad acumulada a los 5 años de 14,2% y al utilizar SCORE calibrada, el 0,4% con una incidencia a los 5 años de 25,0%.

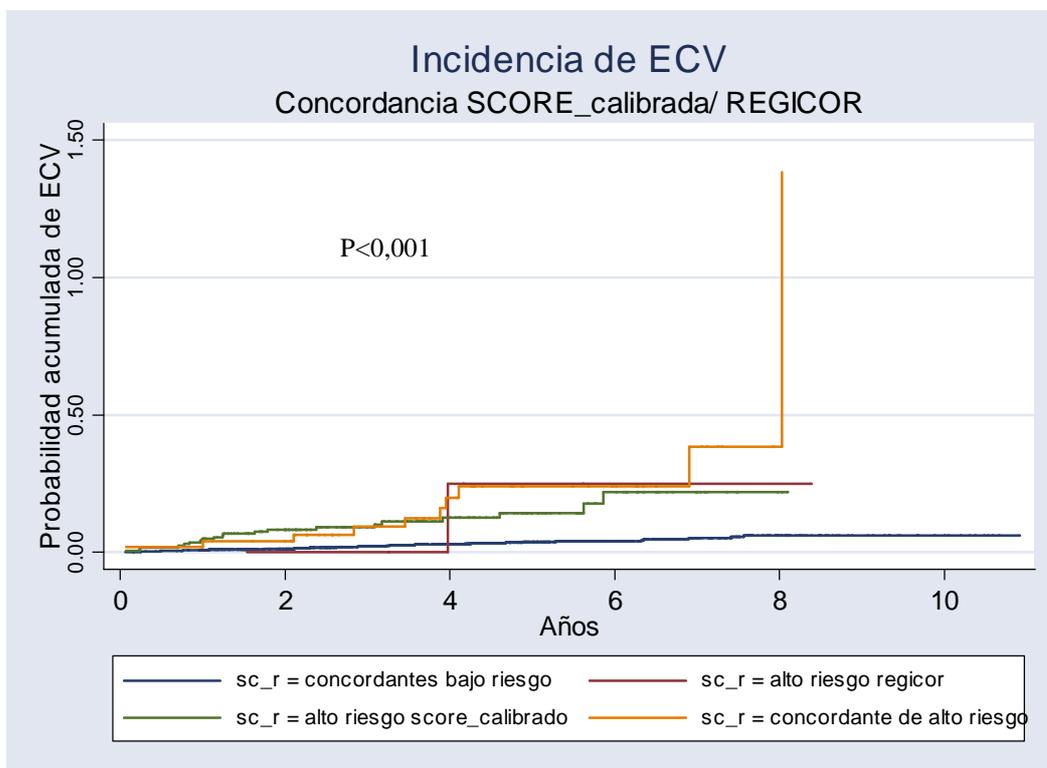


Figura 24. Probabilidad acumulada de ECV en función de la concordancia de SCORE calibrada y REGICOR

Las características de los pacientes con discordancia al ser clasificados como de alto riesgo por estas dos funciones se presentan en la tabla 32. Los pacientes clasificados de alto riesgo sólo por SCORE calibrada presentaban una mayor edad, PAD más baja y más frecuencia de tratamiento antihipertensivo, con mejor perfil lipídico y con menor frecuencia de consumo de tabaco. Además presentaban con menor frecuencia síndrome metabólico.

Tabla 32. Diferencias entre pacientes de alto riesgo cardiovascular en función de la concordancia de SCORE calibrada y REGICOR

Características	Alto riesgo REGICOR discordante N=6	Alto riesgo SCORE calibrada discordante N=169	P
Edad, media (DT), años	55 (5)	71(6)	<0,001*
Mujeres, n(%)	2(33,3)	120(71,0)	0,07****
PAS, media (DT), mmHg	155(18)	153(16)	0,82*
PAD, media (DT), mmHg	94(8)	81(11)	0,003*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo (antiHTA) n (%)	1 (16,7)	132 (78,1)	0,003****
Colesterol, media (DT), mg/dL	279(24)	217(33)	<0,001*
C-HDL, mediana (IIQ), mg/dL	45(33-51)	51(42-63)	0,08**
C-LDL, media (DT), mg/dL	181(32)	138(32)	0,002*
Triglicéridos, mediana (IIQ), mg/dL	210(144-412)	107(84-151)	0,003**
Tratamiento farmacológico hipolipemiente, n (%)	1 (16,7)	28(16,6)	1,00****
Fumadores, n(%)	3 (50,0)	23 (13,6)	0,04****
IMC, media (DT) Kg/m <sup>2</sup>	35,2(6,4)	28,9(3,8)	<0,001*
Obesidad, n (%)	5 (83,3)	61 (36,1)	0,03****
Glucosa, mediana (IIQ), mg/dL	112(101-120)	102(94-111)	0,16**
Síndrome Metabólico (ATPIII), n(%)	6 (100)	70(41,7)	0,006****
Ácido úrico, mediana (IIQ), mg/dL	5,9(5,7-7,3)	6,3(5,4-7,2)	0,95**
Creatinina, mediana (IIQ), mg/dL	1,0(0,9-1,1)	1,1(1,0-1,3)	0,20**
Filtrado glomerular, media (DE), ml/min	68,4(4,1)	65,9(15,7)	0,25*
EUA, mediana (IIQ), mg/24 horas	17 (8-178) N=4	9(5-19) N=91	0,21**
Microalbuminuria, n(%)	1(25,0)	13(14,3)	0,48****

\* T-Student \*\*U Mann-Whitney para medianas, \*\*\*Chi-cuadrado \*\*\*\*Test exacto de Fisher

PAS; Presión arterial Sistólica, PAD: Presión arterial Diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, EUA: excreción urinaria de albúmina  
DE: Desviación estándar; IIQ: Intervalo intercuartílico

**4.2.2. SCORE calibrada vs REGICOR en las mujeres**

En el grupo de mujeres, el grado de concordancia de los dos modelos fue pobre (Kappa 0,12 EE 0,6). La densidad de incidencia observada en el grupo concordante de bajo riesgo no fue significativamente inferior a la del grupo de alto riesgo por uno u otro sistema de estimación. Además, en el grupo concordante de alto riesgo no se observó ningún ECV (tabla 33).

Tabla 33. Incidencia de ECV en las mujeres en función de la concordancia SCORE calibrada y REGICOR

	Bajo riesgo concordante	Alto riesgo SCORE calibrada discordante	Alto riesgo REGICOR discordante	Alto riesgo concordante
Nº pacientes	839	49	4	4
% Total	93,6	5,5	0,4	0,4
Años seguimiento	3559	205	17	20
Nº ECV	22	3	1	0
DI por 1000 p-a	6,2 (4,1-9,4)	14,6 (4,7-45,3)	58,8 (8,3-417,5)	0,0
Probabilidad acumulada ECV 5 años (K-M)	3,5 (2,5-5,7) (N <sub>5</sub> =276)	4,2% (1,0-16,7) (N <sub>5</sub> =18)	33,3 (4,7-100) (N <sub>5</sub> =2)	0,0

ECV: Episodios cardiovasculares

DI: Densidad de incidencia; p-a: paciente-año; entre paréntesis: Intervalo de confianza al 95%

(K-M): Kaplan-Meier; N<sub>5</sub>:Nº de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento;

La probabilidad acumulada de ECV no presentó diferencias significativas en función de la concordancia de las dos funciones (Tarone-Ware= 6,59 p=0,09) (figura 25)

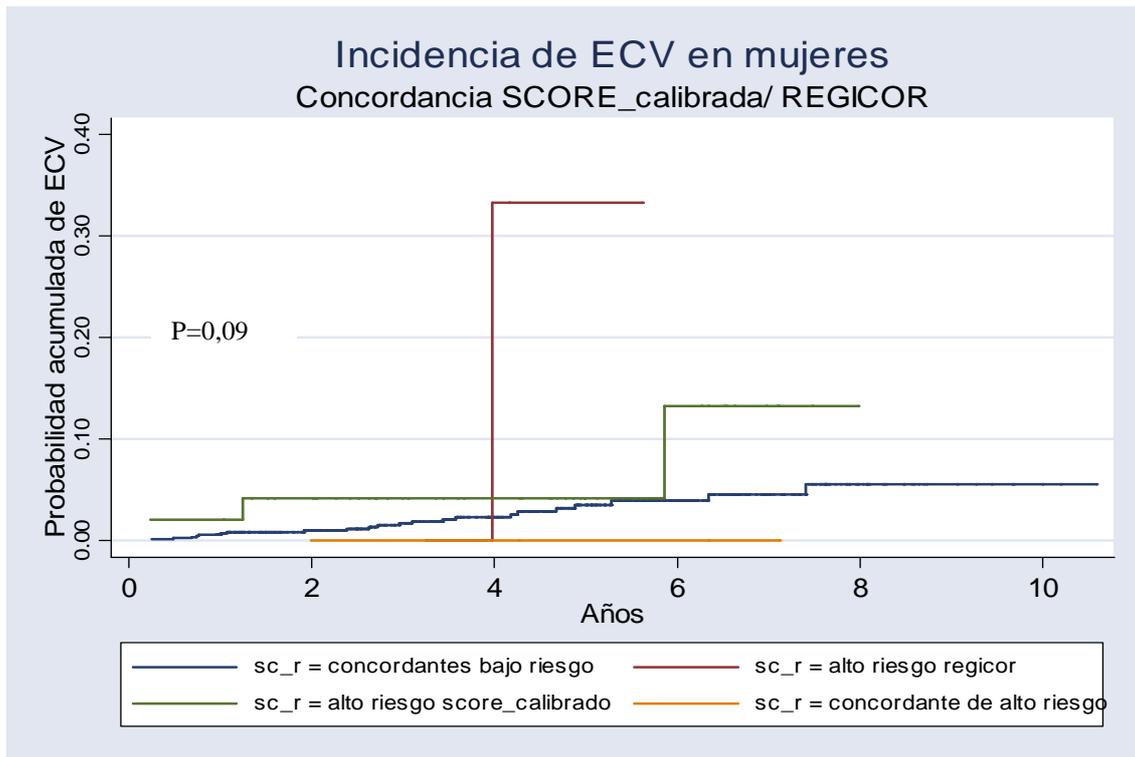


Figura 25. Probabilidad acumulada de ECV en las mujeres en función de la concordancia SCORE calibrada y REGICOR

#### 4.2.3. SCORE calibrada vs REGICOR en los hombres

En los hombres la concordancia fue débil ( $Kappa=0,38$  EE  $0,04$ ). Tan sólo 2 pacientes (0,3%) fueron clasificados de alto riesgo por REGICOR y no por SCORE calibrada. La densidad de incidencia en los grupos de alto riesgo por SCORE calibrada, concordante o no, fue más elevada que la observada en el grupo concordante de bajo riesgo (tabla 34).

Tabla 34. Incidencia de EVC en los hombres en función de la concordancia SCORE calibrada y REGICOR

	Bajo riesgo concordante	Alto riesgo SCORE calibrada discordante	Alto riesgo REGICOR discordante	Alto riesgo concordante
Nº pacientes	576	120	2	48
% Total	77,2	16,1	0,3	6,4
Años seguimiento	2521	412	10	189
Nº ECV	21	17	0	10
Nº EC	14	5	0	3
%EC/ECV	66,7	29,4	-	30,0
DI por 1000 p-a	8,3 (5,4-12,8)	41,2 (25,6-66,3)	0,0	52,8 (28,4-98,2)
Probabilidad acumulada ECV 5 años (K-M)	4,2% (2,6-6,8) (N <sub>5</sub> =201)	19,3% (11,3-33,1) (N <sub>5</sub> =26)		26,8% (13,0-55,1) (N <sub>5</sub> =14)

ECV: Episodios cardiovasculares

DI: Densidad de incidencia; p-a: paciente-año; entre paréntesis: Intervalo de confianza al 95%

(K-M): Kaplan-Meier; N<sub>5</sub>:Nº de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento;

Globalmente, la probabilidad acumulada presentó diferencias significativas entre grupos de riesgo concordante o no (Tarone-Ware=33,77 p<0,001), con diferencias significativas entre el grupo alto riesgo SCORE calibrada discordante y el concordante de bajo riesgo (Tarone-Ware== 25,12 p<0,001), y entre el concordante de alto riesgo y el concordante de bajo riesgo (Tarone-Ware== 20,09, p<0,001). Entre los grupos de alto riesgo, no se observaron diferencias significativas (figura 26). Al utilizar REGICOR, quedaría excluido el 16,1% de los pacientes con una incidencia a los 5 años de 19,9% y al utilizar SCORE calibrada, sólo quedaría excluido un 0,3% con una incidencia 0%.

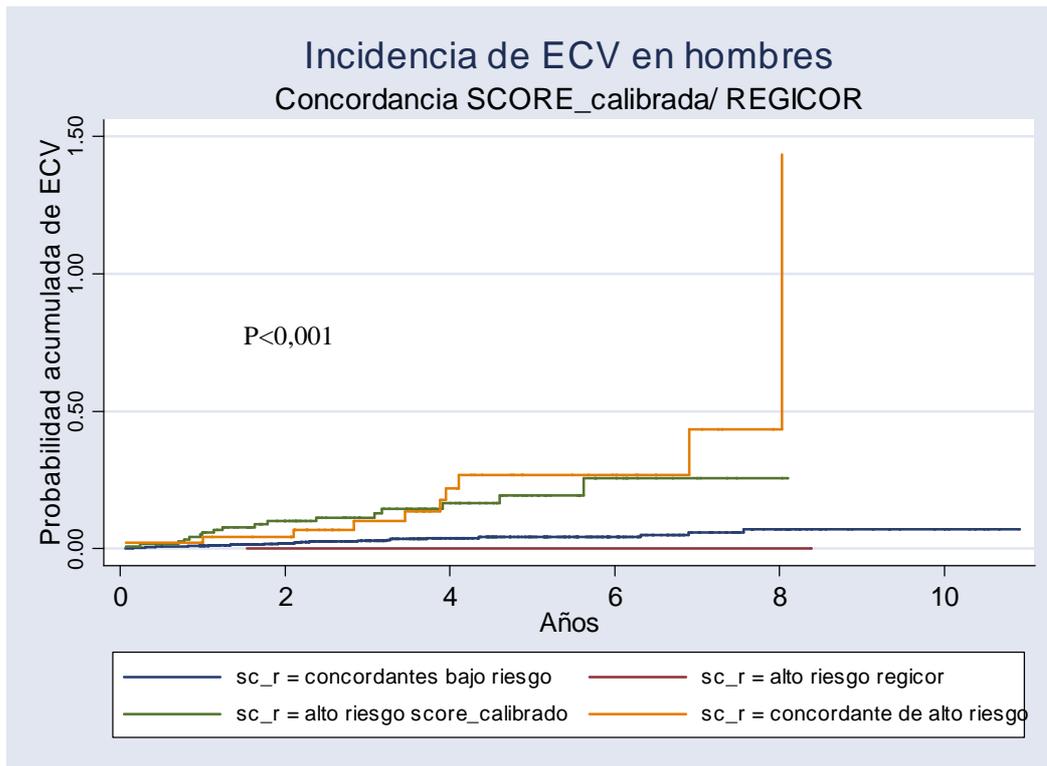


Figura 26. Probabilidad acumulada de ECV en los hombres en función de la concordancia SCORE calibrada y REGICOR

**4.3. Incidencia de Episodios cardiovasculares en función de la concordancia SCORE calibrada y SCORE**

**4.3.1. SCORE calibrada vs SCORE en el total de pacientes**

Estos dos modelos presentaron una buena concordancia con un índice kappa de 0,77 (EE 0,03). Como puede observarse, el modelo calibrado incorpora un 4,2% de pacientes al grupo de alto riesgo y saca de este grupo sólo un 0,5% de los pacientes. La densidad de incidencia en el grupo de pacientes de alto riesgo se incorporan con la calibración presentaba una DI de 25,3 ECV por 1000 personas-año (p-a), inferior pero no de forma estadísticamente significativa a la del grupo concordante de alto riesgo (tabla 35). En el pequeño número de pacientes que salen del grupo de alto riesgo no se observó ningún ECV.

Tabla 35. Incidencia de EVC en función de la concordancia SCORE y SCORE calibrada en toda la cohorte

	<b>Bajo riesgo concordante</b>	<b>Alto riesgo SCORE calibrada discordante</b>	<b>Alto riesgo SCORE discordante</b>	<b>alto riesgo concordante</b>
Nº pacientes	1412	69	9	152
% Total	86,0	4,2	0,5	9,3
Años seguimiento	6070	277	37	549
Nº ECV	44	7	0	23
DI por 1000 p-a	7,2 (5,4-9,7)	25,3 (12,0-53,0)	0,00	41,9 (27,8-63,0)
Probabilidad acumulada ECV 5 años (K-M)	3,9% (2,8-5,5) (N <sub>5</sub> =476)	10,5% (4,7-23,5) (N <sub>5</sub> =21)	-	20,5% (12,8-33,0) (N <sub>5</sub> =39)

ECV: Episodios cardiovasculares

DI: Densidad de incidencia; p-a: paciente-año; entre paréntesis: Intervalo de confianza al 95%

(K-M): Kaplan-Meier; N<sub>5</sub>:Nº de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento;

La probabilidad acumulada de los cuatro grupos presentó diferencias significativas globalmente (T-W= 54,00 p<0,001) (figura 27). La probabilidad acumulada de ECV en el grupo de alto riesgo que se incorpora con SCORE calibrada era significativamente superior a la del grupo concordante de bajo riesgo (T-W=10,22 p=0,001), pero sin diferencias significativas con el grupo de alto riesgo concordante (T-W= 0,96 p=0,33).

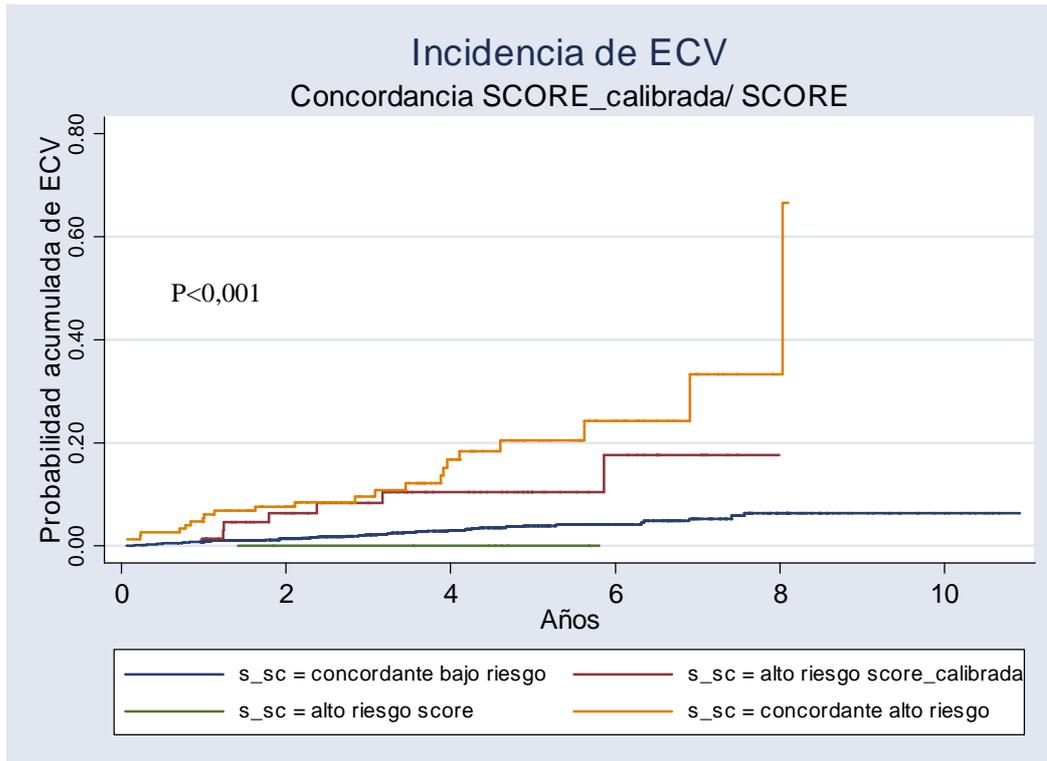


Figura 27. Probabilidad acumulada de ECV en función de la concordancia de SCORE calibrada y SCORE

Las características de los pacientes que incorpora SCORE calibrada y las de los pacientes de bajo riesgo se presentan en la tabla 36. El grupo que incorpora SCORE calibrada presentaba una edad media 20 años superior (IC95% 17-23) a los de bajo riesgo concordante. En este grupo hay una mayor proporción de pacientes con tratamiento antihipertensivo y con cifras de PAS más elevadas, así como una mayor proporción de pacientes con tratamiento hipolipemiante y una menor proporción de fumadores.

Tabla 36. Características de los pacientes de alto riesgo cardiovascular sólo por SCORE calibrada y los pacientes de bajo riesgo concordante

Características	Alto riesgo SCORE calibrada Discordante N=69	Bajo riesgo concordante N=1412	P
Edad, media (DT), años	71 (7)	51(13)	<0,001*
Mujeres, n(%)	31 (44,9)	842(59,6)	0,02***
PAS, media (DT), mmHg	149 (17)	140(16)	<0,001*
PAD, media (DT), mmHg	80 (11)	84(10)	0,001*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo (antiHTA) n (%)	60 (87,0)	819(58,0)	<0,001***
Colesterol, media (DT), mg/dL	136 (27)	210(37)	0,22*
C-HDL, mediana (IIQ), mg/dL	51 (44-62)	48(40-60)	0,73**
C-LDL, media (DT), mg/dL	136 (27)	132(35)	0,25*
Triglicéridos, mediana (IIQ), mg/dL	116 (93-162)	111 (81-156)	0,60**
Tratamiento farmacológico hipolipemiente, n (%)	12 (17,4)	139(9,8)	0,04***
Fumadores, n(%)	3 (7,9)	232(16,4)	0,007***
IMC, media (DT) Kg/m <sup>2</sup>	29 (4)	29,5(5,1)	0,29*
Obesidad, n (%)	28 (40,6)	565(40,0)	0,93***
Glucosa, mediana (IIQ), mg/dL	105 (97-115)	109(100-120)	0,007**
Síndrome Metabólico (ATPIII), n(%)	37 (54,4)	595(42,5)	0,05***
Ácido úrico, mediana (IIQ), mg/dL	6,4 (5,8-7,1)	5,6(4,6-6,8)	0,08**
Creatinina, mediana (IIQ), mg/dL	1,0 (0,9-1,2)	1,0(0,9-1,1)	0,37**
Filtrado glomerular, media (DE), ml/min	69 (14)	74(17)	0,04*
EUA, mediana (IIQ), mg/24 horas	8 (5-13) N=35	10(6-19) N=975	0,03**
Microalbuminuria, n(%)	2 (5,7)	165(17,2)	0,07***

\*T-Student, \*\*U Mann-Whitney, \*\*\*Chi-cuadrado

PAS; Presión arterial Sistólica, PAD: Presión arterial Diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, EUA: excreción urinaria de albúmina  
DE: Desviación estándar; IIQ: Intervalo intercuartílico

**4.3.2. SCORE calibrada vs SCORE en las mujeres**

En las mujeres las dos funciones presentaron una moderada concordancia con un índice kappa de 0,56 (EE 0,07). SCORE calibrada clasifica como de alto riesgo a un 3,5% más de mujeres que SCORE original. La incidencia observada en el grupo de mujeres que se incorporan al grupo de alto riesgo fue de 14,1 ECV por 1000 p-a, sin diferencias significativas con la del grupo concordante de bajo riesgo (tabla 37).

Tabla 37. Incidencia de EVC en las mujeres en función de la concordancia SCORE calibrada y SCORE

	<b>Concordante bajo riesgo</b>	<b>Alto riesgo SCORE calibrada</b>	<b>Alto riesgo SCORE</b>	<b>Concordante alto riesgo</b>
Nº pacientes	842	31	1	22
% Total	94,0	3,5	0,1	2,5
Años seguimiento	3571	142	5	83
Nº ECV	23	2	0	1
DI por 1000 p-a	6,4 (4,3-9,7)	14,1 (3,5-52,3)	0,00	12,0 (1,7-85,6)
Probabilidad acumulada ECV 5 años (K-M)	3,7 (2,3-6,0) (N <sub>5</sub> =277)	3,3% (0,5-23,7) (N <sub>5</sub> =14)		4,5% (0,6-32,3) N <sub>5</sub> =7

ECV: Episodios cardiovasculares

DI: Densidad de incidencia; p-a: paciente-año; entre paréntesis: Intervalo de confianza al 95%

(K-M): Kaplan-Meier; N<sub>5</sub>:Nº de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento;

Tampoco se observaron diferencias significativas (T-W= 1,46 p=0,69) en la probabilidad acumulada de ECV debido al pequeño tamaño de los grupos de mujeres de alto riesgo (figura 28 )

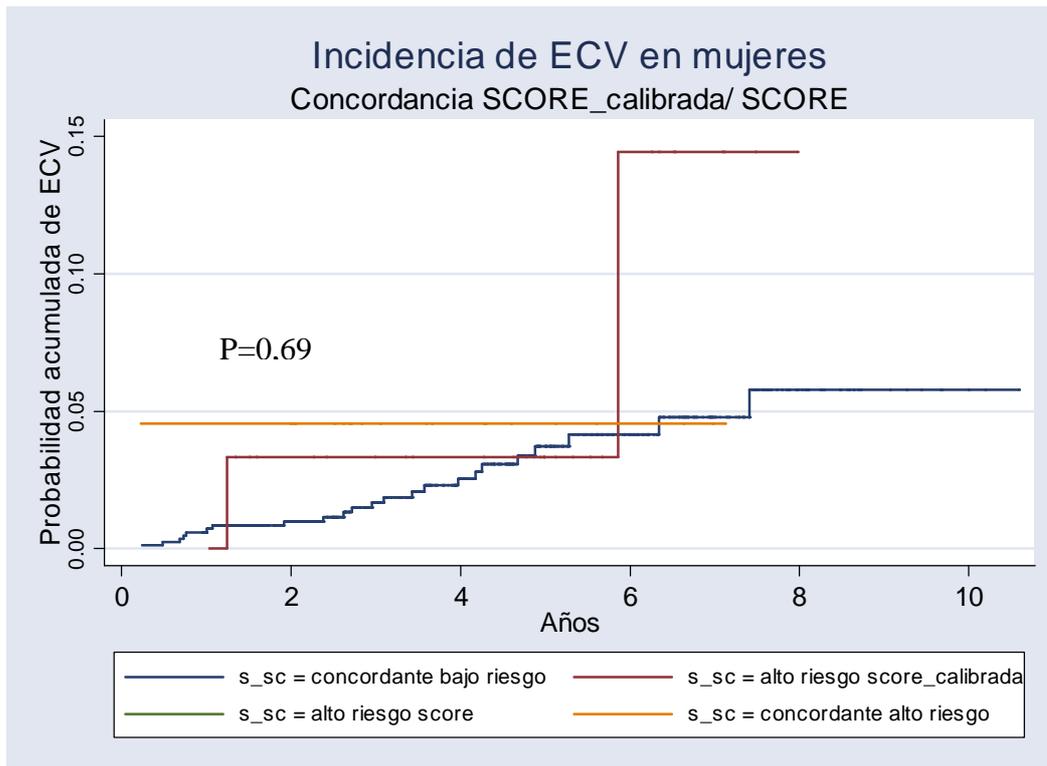


Figura 28. Probabilidad acumulada de ECV en las mujeres en función de la concordancia de SCORE calibrada y SCORE

Al comparar las mujeres que SCORE calibrada incorpora al grupo de alto riesgo, se observa que son de mayor edad, PAS más elevada, con una mayor proporción de pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo, cifras de CT y C-LDL más elevadas y mayor frecuencia de tratamiento con hipolipemiantes, y frecuencia de tabaquismo menor que el grupo concordante de bajo riesgo (tabla 38).

Tabla 38. Características de las mujeres de alto riesgo cardiovascular sólo por SCORE calibrada y las mujeres de bajo riesgo concordante

Características	Discordante SCORE calibrada N=31	Bajo riesgo concordante N=842	P
Edad, media (DT), años	72(5)	54(14)	<0,001*
PAS, media (DT), mmHg	165(4)	140(17)	<0,001*
PAD, media (DT), mmHg	85(10)	83 (11)	0,22*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo (antiHTA) n (%)	28 (90,3)	509 (60,5)	0,001***
Colesterol, media (DT), mg/dL	223 (17)	212(37)	0,001*
C-HDL, mediana (IIQ), mg/dL	54 (45-67)	53(42-65)	0,47**
C-LDL, media (DT), mg/dL	142 (21)	133(36)	0,02*
Triglicéridos, mediana (IIQ), mg/dL	109 (84-135)	103(77-143)	0,66**
Tratamiento farmacológico hipolipemiente, n (%)	7 (22,6)	83 (9,9)	0,03****
Fumadores, n(%)	0 (0,0)	97 (11,5)	0,04****
IMC, media (DT) Kg/m <sup>2</sup>	30 (4)	30 (6)	0,91*
Obesidad, n (%)	16 (51,6)	355 (42,2)	0,30***
Glucosa, mediana (IIQ), mg/dL	102 (94-116)	99 (91-108)	0,08**
Síndrome Metabólico (ATPIII), n(%)	16 (53,3)	367 (44,1)	0,32***
Ácido úrico, mediana (IIQ), mg/dL	5,4 (4,7-6,1)	4,9 (4,2/6,0)	0,08**
Creatinina, mediana (IIQ), mg/dL	0,9 (0,8-0,9)	0,9(0,8-1,0)	0,11**
Filtrado glomerular, media (DE), ml/min	70 (9)	71 (19)	0,50*
EUA, mediana (IIQ), mg/24 horas	8 (5-11)	8 (5-16)	0,26**
Microalbuminuria, n(%)	0 (0,0)	76 (14,0)	0,38****

\*T-Student , \*\*U Mann-Whitney, \*\*\*Chi-cuadrado, \*\*\*\* Test exacto de Fisher

PAS; Presión arterial Sistólica, PAD: Presión arterial Diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, EUA: excreción urinaria de albúmina  
DE: Desviación estándar; IIQ: Intervalo intercuartílico

**4.3.3. SCORE calibrada vs SCORE en los hombres**

En los hombres, la concordancia fue buena, con un índice kappa de 0,81 (EE 0,03). La función SCORE calibrada incorpora a un 5,1% de los sujetos y elimina a un 1,1%. El grupo de hombres que la función calibrada incorpora al grupo de riesgo presentó una DI de 37,0 ECV por 1000 p-a, significativamente superior a la del grupo concordante de bajo riesgo y sin diferencias significativas con el concordante de alto riesgo (tabla 39). En el pequeño grupo de excluidos por SCORE calibrada no se observó ningún ECV.

Tabla 39. Incidencia de EVC en los hombres en función de la concordancia SCORE calibrada y SCORE

	<b>Concordante e bajo riesgo</b>	<b>Alto riesgo SCORE calibrada</b>	<b>Alto riesgo SCORE</b>	<b>Concordante alto riesgo</b>
Nº pacientes	570	38	8	130
% Total	76,4	5,1	1,1	17,4
Años seguimiento	2499	135	32	467
Nº ECV	21	5	0	22
DI por 1000 p-a	8,4 (5,5-12,9)	37,0 (15,4-89,0)	0,00	47,1 (31,0-71,6)
Probabilidad acumulada ECV 5 años (K-M)	4,3% (2,6-6,9) (N <sub>5</sub> =200)	16,9% (7,0-41,1) (N <sub>5</sub> =7)		23,2% (14,3-37,7) (N <sub>5</sub> =33)

ECV: Episodios cardiovasculares

DI: Densidad de incidencia; p-a: paciente-año; entre paréntesis: Intervalo de confianza al 95%

(K-M): Kaplan-Meier; N<sub>5</sub>:Nº de pacientes a riesgo a los 5 años de seguimiento;

La probabilidad acumulada presentó diferencias significativas cuando se compararon globalmente los cuatro grupos(figura 29). En las comparaciones dos a dos, tanto el grupo concordante de alto riesgo (T-W=31,48 p<0,001) como el grupo que incorpora SCORE calibrada (T-W=9,40 p=0,002) presentaron una probabilidad acumulada superior al grupo de bajo riesgo concordante. Sin embargo, no hubo

diferencias significativas entre estos dos ( $T-W= 0,05$   $p=0,82$ ). Al utilizar SCORE calibrada, se incluyen en el grupo de alto riesgo un 5,1% de pacientes con una probabilidad acumulada a los 5 años de 16,9% (7,0-41,1).

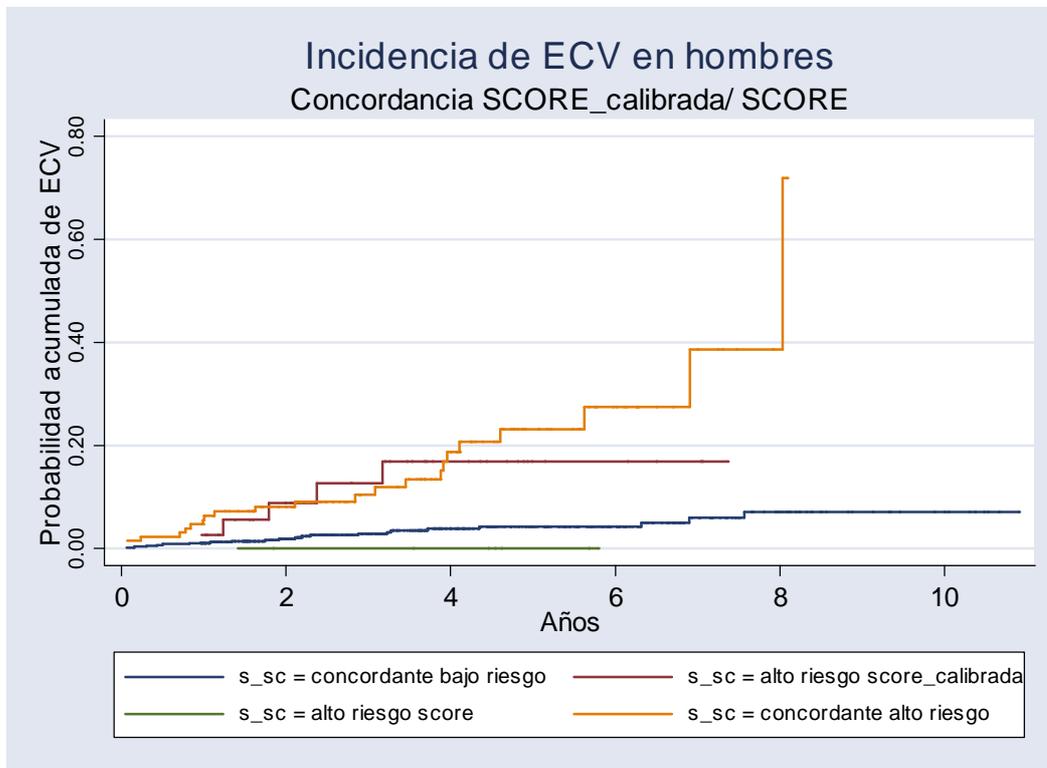


Figura 29. Probabilidad acumulada de ECV en los hombres en función de la concordancia de SCORE calibrada y SCORE

En la tabla 40 se presentan las características de los pacientes clasificados de alto riesgo sólo por SCORE calibrada y los de bajo riesgo concordante. SCORE calibrada incorpora al grupo de alto riesgo pacientes de mayor edad, aunque con PAD más baja y mayor frecuencia de tratamiento antihipertensivo y menor consumo de tabaco que el grupo concordante de bajo riesgo.

Tabla 40. Características de los hombres de alto riesgo cardiovascular sólo por SCORE calibrada y los hombres de bajo riesgo concordante

Características	Alto riesgo SCORE calibrada discordante N=38	Bajo riesgo concordante N=570	P
Edad, media (DT), años	71 (7)	48(11)	<0,001*
PAS, media (DT), mmHg	135 (9)	139(14)	0,06*
PAD, media (DT), mmHg	75 (9)	85 (10)	<0,001*
Tratamiento farmacológico antihipertensivo (antiHTA) n (%)	32 (84,2)	310(54,4)	<0,001****
Colesterol, media (DT), mg/dL	207 (33)	207(38)	0,98*
C-HDL, mediana (IIQ), mg/dL	49 (38-60)	43(36-51)	0,37**
C-LDL, media (DT), mg/dL	130 (30)	131 (30)	0,91*
Triglicéridos, mediana (IIQ), mg/dL	110 (93-200)	123 (89-176)	0,80**
Tratamiento farmacológico hipolipemiente, n (%)	5 (13,2)	56 (9,8)	0,57****
Fumadores, n(%)	3 (7,9)	135 (23,7)	0,02***
IMC, media (DT) Kg/m2	28,2 (3,0)	29,1(3,7)	0,17*
Obesidad, n (%)	12 (31,6)	210 (36,8)	0,51***
Glucosa, mediana (IIQ), mg/dL	107 (102-115)	102 (94-111)	0,09**
Síndrome Metabólico (ATPIII), n(%)	21 (55,3)	228 (40,2)	0,07***
Ácido úrico, mediana (IIQ), mg/dL	6,7 (5,8-7,2)	6,5 (5,6-7,4)	0,49**
Creatinina, mediana (IIQ), mg/dL	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,3)	0,27**
Filtrado glomerular, media (DE), ml/min	68,3 (17,0)	77,2(15,2)	0,001*
EUA, mediana (IIQ), mg/24 horas	8 (6-19) N=24	11(7-25) N=413	0,02**
Microalbuminuria, n(%)	2 (8,3)	89 (21,5)	0,19****

\*T-Student , \*\*U Mann-Whitney, \*\*\*Chi-cuadrado, \*\*\*\* Test exacto de Fisher

PAS; Presión arterial Sistólica, PAD: Presión arterial Diastólica, C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, EUA: excreción urinaria de albúmina

DE: Desviación estándar; IIQ: Intervalo intercuartílico

## V. Discusión

---

## V DISCUSIÓN

Parece claro que en prevención primaria, todas las funciones de predicción del riesgo cardiovascular tienen como objetivo señalar al paciente que puede tener un mayor riesgo global. Las recomendaciones no toman en consideración la estimación puntual del riesgo para cada individuo, sino que de forma consensuada señalan un punto de corte a partir del cual el paciente debe ser objeto de una intensificación de las medidas preventivas, incluyendo el uso de tratamiento farmacológico. Por tanto, estos puntos de corte elegidos en cada función para la asignación al grupo de alto riesgo cardiovascular pueden ser considerados equivalentes<sup>93 34</sup>. Teniendo en cuenta esta premisa, nuestro estudio ha analizado la capacidad de predecir el riesgo cardiovascular global en todas las funciones, incluyendo episodios coronarios, cerebrovasculares y vasculares, mortales o no.

En primer lugar, este estudio muestra que, en población hipertensa de 20 a 79 años, la proporción de pacientes clasificados de alto riesgo cardiovascular puede variar considerablemente según el algoritmo o función de estimación que se utilice. Así, esta proporción va de un 3,5% con REGICOR, 8,8% con Framingham(ATPIII), 9,8% con SCORE, hasta un 13,1% con SCORE calibrada.

El análisis de la incidencia de ECV en un tiempo de seguimiento medio de 4,2 años muestra que con todas las funciones, la incidencia de ECV fue significativamente mayor en los grupos de alto riesgo, con HR de 4,1 para Framingham (ATPIII), 4,8 para REGICOR y SCORE y 5,0 para SCORE calibrada.

Todas las funciones presentaron una exactitud moderada y similar, con áreas bajo la curva de eficacia diagnóstica entre 0,70 y 0,74, sin diferencias significativas entre ellas. Tan sólo un 15%, con REGICOR, un 27%, con Framingham(ATPIII), un 31%, con SCORE y un 41%, con SCORE calibrada, de los ECV ocurrieron en el grupo

de alto riesgo. Es decir, que entre un 58% y un 85% de los ECV ocurren en pacientes que ninguna de las funciones analizadas clasificó de alto riesgo.

Pero otra cuestión que se plantea a la hora de comparar distintas funciones es si son más o menos concordantes a la hora de hacer esta asignación. Nuestro estudio ha comparado entre sí las dos funciones recomendadas por las Guías del NCEP-ATPIII y las SSCC europeas, Framingham y SCORE, respectivamente, así como las dos funciones recalibradas para la población española REGICOR y SCORE calibrada. Este estudio encontró que los distintos modelos presentaron entre sí una concordancia pobre o débil a la hora de clasificar a los pacientes en grupos de riesgo. Es decir, que además de clasificar de alto riesgo a una proporción diferente de pacientes, seleccionan a pacientes diferentes.

Y lo que es más importante, al analizar la incidencia de ECV se observó que, en general, aquellos pacientes en que los modelos coincidieron al clasificarlos de riesgo moderado/bajo, presentaban una incidencia significativamente más baja que el resto. Sin embargo, entre aquellos clasificados como de alto riesgo por uno u otro sistema, concordantes o no, la incidencia no mostró diferencias significativas. Por tanto, cuando se utiliza un modelo, se deja de considerar de alto riesgo a pacientes con incidencia de ECV elevada y que sí serían incluidos por otra función.

Por tanto, si el objetivo en prevención primaria es tratar al máximo número de pacientes con un riesgo cardiovascular elevado, se debería tener en cuenta al elegir la fórmula de estimación, qué proporción de pacientes quedan excluidos y qué incidencia de ECV se observa en este grupo. Las mayores diferencias se observaron al comparar las funciones REGICOR y SCORE calibrada. SCORE calibrada clasificaría de alto riesgo a un 10% más de pacientes que REGICOR, con una incidencia acumulada de ECV a los 5 años de 14,2% y un riesgo 3,5 veces superior al de los pacientes de riesgo moderado/bajo, y tan sólo dejaría fuera del grupo de alto riesgo a una pequeña proporción de pacientes, 0,4%. Sin embargo, esta pequeña proporción de pacientes excluidos por SCORE calibrada eran fundamentalmente varones jóvenes, fumadores, con PAD media por encima de 90 mmHg y con niveles medios de CT y c-LDL muy por encima de los objetivos terapéuticos de 190 mg/dL y 115 mg/dL respectivamente.

Además, el 100% de estos pacientes presentaba síndrome metabólico. Es decir, que aunque se trate de un grupo pequeño, estas características y la incidencia de ECV observada de 25% a los 5 años, sugieren que su exclusión del grupo de alto riesgo sería relevante, desde el punto de vista clínico.

En el estudio también se han analizado las diferencias entre SCORE calibrada y SCORE. SCORE calibrada mejora la selección de pacientes de alto riesgo respecto a SCORE, ya que clasifica a un 4,2% más de pacientes con una probabilidad acumulada a los 5 años de 10,5%, significativamente superior a la del grupo de bajo riesgo. Es importante señalar que estos pacientes presentaban una edad media de más de 70 años, casi la mitad de ellos mujeres y con PAS alta a pesar de que la mayoría recibía tratamiento antihipertensivo.

### **Diferencias en la proporción de pacientes clasificados de alto riesgo**

Que en población española REGICOR clasifique de alto riesgo a menos individuos que SCORE ya ha sido señalado en otros estudios<sup>81 79:80 74 78</sup>. También que REGICOR clasifique menos pacientes que distintas versiones de Framingham con distintos puntos de corte<sup>94 95 96 74 79 80</sup>. También se ha observado en otros estudios que SCORE clasifica a más pacientes que Framingham(ATPIII)<sup>76;77</sup>. Sin embargo al comparar SCORE con otras versiones de la función de Framingham los resultados son dispares<sup>74 73 75 79 80</sup>. Las diferencias con otros estudios en la proporción de pacientes de alto riesgo podría estar justificado por los distintos rangos de edad, la distinta proporción de mujeres, la inclusión o no de diabéticos, y las distintas prevalencia de factores de riesgo. En la tabla 47 se presentan las principales características de los estudios publicados y la proporción de pacientes de alto riesgo con las funciones analizadas.

Tabla 47. Características principales y prevalencia de pacientes de alto riesgo en estudios en población española

	Diseño	Rango edad	n	% mujeres	% diabéticos	Ámbito	SCORE ?5%	REGICOR ?10%	Framingham ?20%
Ramos et al (2003) <sup>55</sup>	Transversal	35-74	2887	53,0	0	Poblacional (Girona)		7,1	12,4 (Wilson)
Maiques et al (2004) <sup>73</sup>	Transversal	30-75	1227	57,8	0	AP (Valencia)	5,5		8,4 (Anderson)
Mostaza et al (2005) <sup>74</sup>	Transversal	60-79	1001	67,1	0	AP (Madrid)	17,6		11,7 (ATPIII)(1)
Cristóbal et al (2005) <sup>56</sup>	Transversal	35-74	815	56,1	16,4	Dislipémicos AP (Vigo)		8,0	14,4 (Wilson)
Álvarez Cosmea et al (2005) <sup>75</sup>	Transversal	40-65	379	0	0	AP (Asturias)	17,9		24,0 (Anderson)
Baena et al (2005) <sup>76</sup>	Transversal	35-74	851	58,3	14,6	AP (Barcelona)	29,6	17,6	23,3 (Wilson)
González et al (2006) <sup>77</sup>	Transversal	40-65	929	50,7	0	UHRV (Sagunto)	4,1		2,5
García-Ortiz et al (2006) <sup>59</sup>	Transversal	30-74	453	60,5	20,5	AP (Salamanca)	17,0	0,7	22,5 (Grundy)
Gil-Guillen et al (2007) <sup>61</sup>	Transversal	40-65	8942	40,1	3,6	Campaña salud adultos Comunidad Valenciana	12,5	6,7	
Buitrago et al (2007) <sup>62</sup>	Transversal	40-65	608	56,7	0	AP (Badajoz)	9,2	7,9	
Corán et al (2007) <sup>78</sup>	Cohortes	35-64	5732	57,3	16,4	Multicéntrico AP (España) +cohorte poblacional (Girona)	8,4	7,5	16,6 (Wilson)
Cañón et al (2007) <sup>64</sup>	Cohortes	35-74	1011	56,0	0	AP (Badajoz)		18,2	29,6 (Wilson)
Tesis	Cohortes	20-79	1642	54,6	0	UHRV (Sagunto)	9,8	3,5	8,8 (ATPIII)(1)

(1) &gt;20% AP: Atención Primaria UHRV: Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular

### Validez de los modelos

La aplicación de las funciones de predicción del riesgo cardiovascular en la práctica clínica requiere que el médico confíe en su validez para señalar a los pacientes en los que es necesario intensificar las medidas de prevención.

Actualmente, existen múltiples evidencias de que las distintas versiones de Framingham sobreestiman el riesgo coronario en poblaciones europeas, incluida la española<sup>57 58 59 61 60 65 66 67 68</sup>. En nuestro estudio el riesgo medio estimado mediante la función de Framingham(ATPIII), que predice únicamente el riesgo coronario restringido (Infarto Agudo de Miocardio mortal o no) fue del 8,3%, mientras que se observó una probabilidad acumulada a los 10 años de 2,4%, que con las salvedades de la imprecisión de esta estimación por el bajo número de pacientes en seguimiento a los 10 años, vendría a confirmar esta sobreestimación.

Las SSCC europeas a partir de las recomendaciones de su Tercer Grupo de Trabajo, ha dejado de proponer la función de Framingham y ha pasado a indicar que se utilice la función SCORE, derivada en cohortes europeas. Sin embargo, en España contamos con REGICOR, que es una recalibración para la población española de la función Framingham de Wilson. En nuestro país se han publicado dos estudios de cohortes que comparan el rendimiento de SCORE y REGICOR<sup>79 82</sup>, y otro más en que se compara REGICOR con Framingham de Wilson<sup>94</sup>. Las características y los resultados de estos trabajos publicados y los del presente estudio se muestran en la tabla 48.

Las diferencias en el diseño y las poblaciones incluidas de este trabajo con los ya publicados son importantes. En primer lugar, este estudio no pretende validar las funciones, sino analizar la incidencia cardiovascular total en los grupos de riesgo que se obtienen al utilizar los puntos de corte recomendados para cada función, y por tanto recoge todos los episodios cardiovasculares que aparecen en el periodo de seguimiento, tanto mortales como no mortales, coronarios y no coronarios. Tan sólo en el estudio de Comín et al<sup>79</sup> se recogen también episodios cardiovasculares no coronarios mortales y no mortales, sin especificar cuáles, pero la proporción de episodios coronarios respecto

al total es del 73%, muy superior al 42% encontrado en nuestro estudio. Esto podría estar motivado, en parte, por el hecho de que en este trabajo se incluyen pacientes de mayor edad, en el que el riesgo cerebrovascular es mayor, y porque la población analizada es mayoritariamente hipertensa, y como se ha señalado la PAS está más asociada al ictus que a la enfermedad coronaria<sup>32</sup>. También hay diferencias en el seguimiento, que en nuestro estudio fue menor a los 5 años del estudio de Comín et al<sup>79</sup> y los 10 de Buitrago et al<sup>82</sup> y Cañón et al<sup>94</sup>. También es destacable señalar que en el estudio de Comín et al<sup>79</sup> se incluyeron diabéticos. A pesar de todas estas diferencias, la incidencia acumulada de EC a los 5 años observada en nuestra cohorte no presenta diferencias significativas con la del estudio de Comín et al<sup>79</sup>.

Tabla 48. Principales características y resultados de los estudios de cohortes en población española

	Buitrago et al. <sup>82</sup>		Comín et al. <sup>79</sup>		Cañón et al. <sup>94</sup>	
	1988-2004	90-94	1996-98 y 1995	90-94	2007	90-94
Período de inclusión	URCW	Atención Primaria (Badajoz)	Multicéntrico (España)+cohorte poblacional (Girona)	Atención Primaria (Badajoz)	Atención Primaria (Badajoz)	Atención Primaria (Badajoz)
Nº sujetos	1642	608	5732	608	1011	1011
Rango de edades	20-79	40-65	35-74	40-65	35-74	35-74
Seguimiento medio	4,2 años	10 años	5 años	10 años	10 años	10 años
ECV investigados	IAM, angina, revascularización coronaria, ictus, arteriopatía periférica, muerte cardiovascular	IAM y angina y muerte cardiovascular	IAM y angina Muerte cardiovascular ECV no coronario	IAM y angina y muerte cardiovascular	IAM y angina Fatal y no fatal	IAM y angina Fatal y no fatal
Riesgo estimado	a 10 años	a 10 años	a 5 años	a 10 años	a 10 años	a 10 años
<b>Características de las cohortes</b>						
Edad (años), media	53	53	56	53	56	56
% mujeres	55%	57%	57%	57%	56%	56%
% fumadores	17%	28%	25%	28%	25%	25%
% diabéticos	0%	0%	16,4%	0%	0%	0%
PAS (mmHg), media	142	138	135	138	141	141
PAD (mmHg), media	84	85	81	85	85	85
%ttoHTA	61%	30%	31%	30%	39%	39%
CT (mg/dL) media	211	246	232	246	243	243
C-LDL(mg/dL) media	134	168	no	168	165	165
C-HDL(mg/dL) mediana	49	52(media)	54 (media)	52(media)	52(media)	52(media)
% tto hipolipemiente	10,6	18,4	11,5	18,4	20,1	20,1

Tabla 48. Principales características y resultados de los estudios de cohortes en población española (cont.)

	Tesis		Buitrago et al. <sup>31</sup>		Comín et al. <sup>30</sup>		Cañón et al. <sup>34</sup>	
<b>ECV</b>								
N° de muertes cardiovasculares		6	9		43		No	
N° EC		31	47		180		108	
N° total ECV		74	57		247		No	
%EC/total ECV		42%	82%		73%		No	
IA muertes ECV a 10 años		0,55% (0,23-1,30)	1,5%		-		-	
IA muertes ECV a 5 años		0,27% (0,10-0,72)	-		0,75% (0,53-0,97)		-	
IA ECV a 5 años		5,5% (4,2-7,0)	-		-		-	
IA ECV a 10 años		8,9% (6,6-11,9)	-		-		-	
IA EC a 5 años		2,3% (1,5-3,4)	-		3,1% (2,7-9,7)		-	
IA EC a 10 años		3,9% (2,5-6,1)	7,9%		-		10,7%	
Exactitud (Área bajo la curva ROC)	0,73 (0,67-0,79)	0,74 (0,68-0,81)	0,72 (0,64-0,77)	0,69 (0,55-0,83)	0,68 (0,63-0,73)	0,68 (0,63-0,73)	0,68 (0,63-0,73)	0,68 (0,63-0,73)
Sensibilidad	31,1% (21,7-42,3)	40,5% (30,1-51,9)	66,7% (66,2-67,2)	12,3% (11,5-13,1)	28,7% (20,2-37,29)	32,7% (32,8%)	28,7% (20,2-37,29)	28,7% (20,2-37,29)
Especificidad	83,3% (89,7-92,5)	87,8% (86,1-89,3)	91,7% (91,2-92,2)	92,6% (91,8-93,4)	83,1% (80,6-85,59)	92,4% (88,5%)	83,1% (80,6-85,59)	83,1% (80,6-85,59)
CPP	3,5 (2,4-5,1)	3,3 (2,5-4,5)	8,0 (7,5-8,5)	1,7 (0,9-2,5)	1,7 (1,2-2,4)	No presentado	1,7 (1,2-2,4)	1,7 (1,2-2,4)
CPN	0,8 (0,6-0,9)	0,7 (0,6-0,8)	0,4 (0,0-0,9)	0,9 (0,1-1,7)	0,9 (0,8-1,0)	No presentado	0,9 (0,8-1,0)	0,9 (0,8-1,0)
Utilidad (ORD)	4,7 (2,8-7,9)	4,9 (3,0-8,0)	22,1 (2,8-11,49)	1,8	2,0	No presentado	2,0	2,0

EC: Episodios coronarios; ECV: Episodios cardiovasculares; IA: Incidencia acumulada

(1) En rango de edad de 35 a 64 años (2) En el rango de 35 a 74 años CPP: Cociente de probabilidad positivo CPN: Cociente de probabilidad negativo ORD: Odds ratio diagnóstica. Entre paréntesis Intervalo de confianza al 95%

La exactitud de SCORE y REGICOR en este estudio para discriminar pacientes con cualquier tipo de ECV, es similar a la mostrada en los estudios<sup>82 94</sup> que analizan el rendimiento de estas funciones utilizando tan sólo muertes cardiovasculares para REGICOR y episodios coronarios para SCORE. En nuestro estudio, además, se observa que la exactitud de SCORE calibrada es superior a la señalada para las otras funciones pero sin diferencias estadísticamente significativas.

A nivel poblacional los falsos positivos tienen un indeseable impacto en costes, medicalización y asignación de recursos y es evidente que cualquier sobreestimación del riesgo tiene importantes implicaciones<sup>65</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica los falsos negativos son los que tienen mayor interés sobre todo para las personas que demandan consejo<sup>97</sup>. En la toma de decisiones terapéuticas en prevención primaria, el clínico lo que espera, cuando aplica un punto de corte de una función de predicción del riesgo, es no dejar sin tratamiento a un paciente con riesgo aumentado de presentar complicaciones cardiovasculares.

En primer lugar, hay que tener en cuenta que tanto la sensibilidad como la especificidad de las funciones dependen del punto de corte utilizado. El hecho de que el grupo de alto riesgo sea mucho menos numeroso que el de riesgo moderado/bajo genera una cifra absoluta menor de complicaciones, a pesar de que la probabilidad de un ECV sea mayor en este grupo. Esto explicaría la baja sensibilidad de todas las funciones<sup>98</sup>. El hecho de que el seguimiento de nuestra cohorte no haya sido de 10 años y que se hayan valorado todos los ECV dificulta la comparación directa con los trabajos recogidos en la tabla 48. Sin embargo, en nuestro estudio, un máximo del 41% de los ECV ocurrió en el grupo de alto riesgo y fue cuando se aplicó SCORE calibrada, siendo esta proporción significativamente superior a la REGICOR, 15%. Esta baja sensibilidad de REGICOR también se ha encontrado en el estudio de Buitrago et al<sup>82</sup>, en población de 40 a 65, y analizando sólo ECV mortales. Sin embargo, en población de 35 a 74 años, la sensibilidad encontrada en otros estudios es el doble, tanto si los episodios cardiovasculares analizados son sólo coronarios<sup>94</sup>, o coronarios y no coronarios<sup>79</sup>. El hecho de que en nuestro estudio se hayan incluido pacientes de más de 74 años, para las que se ha estimado el riesgo extrapolado a 74 años, puede ser una de las causas de esta menor sensibilidad, si esta extrapolación supone una infraestimación del riesgo real. En

el caso de la función SCORE, la sensibilidad encontrada para enfermedad cardiovascular global es similar a la del estudio de Comín et al<sup>79</sup>, a pesar de las diferencias en el rango de edades de los estudios y los ECV analizados, pero muy inferior a la del estudio de Buitrago et al<sup>82</sup>, en el que casi un 67% de los ECV se producen en el grupo clasificado de alto riesgo por SCORE, pero analizando únicamente los ECV mortales y en el rango de edades 40 a 65 años. El hecho de que en este estudio se haya extrapolado el riesgo para los mayores de 65 años a esa edad límite, podría justificar una menor sensibilidad global, al infraestimar el riesgo en este grupo de edad, que es el que registra el mayor número de ECV. Esto podría ser un inconveniente en la aplicación de las funciones SCORE y SCORE calibrada, ya que en la práctica clínica se plantea diariamente la necesidad de valorar el riesgo de pacientes de más de 65 años.

La capacidad de clasificar de riesgo moderado/bajo a los pacientes sin ECV de SCORE es similar a la encontrada en los otros trabajos<sup>82 79</sup>. En cambio la especificidad de REGICOR fue significativamente superior, encontrando en nuestro estudio que tan sólo un 3% de los pacientes sin complicación cardiovascular fue clasificado de alto riesgo por esta función.

Los índices que combinan sensibilidad y especificidad y que permiten valorar la utilidad clínica de las funciones para confirmar o descartar la aparición de un ECV son los cocientes de probabilidad. Para minimizar los tratamientos innecesarios se debería tener en cuenta el mayor cociente de probabilidad positivo (CPP), pero en todas las funciones, estos CPP fueron similares e inferiores a 5, y con pocas diferencias respecto a otros estudios<sup>82 94</sup>. Pero si evitar tratamientos innecesarios es importante, también lo es, en prevención primaria, dejar sin tratamiento al mínimo número de pacientes que presentarán complicaciones cardiovasculares, y para ello se debería tener en cuenta el cociente de probabilidad negativo (CPN) más bajo. En nuestro estudio estos CPN fueron superiores a 0,7 en todos los casos y sin diferencias significativas entre ellos y similares a los resultados mostrados en otros estudios<sup>26 94</sup>.

Por tanto, seleccionar una función a partir de estos indicadores de validez resulta difícil, y tan sólo en el estudio de Buitrago et al, se señalan diferencias significativas en la utilidad diagnóstica entre SCORE y REGICOR a favor de la primera.

Por este motivo, en este trabajo se ha completado la comparación entre funciones con el análisis de la incidencia de ECV en los grupos de riesgo en función de la concordancia entre ellas.

### **Concordancia entre funciones e incidencia en función de esa concordancia**

Parece claro que todas las funciones permiten clasificar de alto riesgo, utilizando los puntos de corte propuestos, a pacientes con unas probabilidades de ECV entre 4 y 5 veces la de los pacientes de riesgo moderado/bajo. Es decir todas ellas seleccionan a pacientes con riesgo cardiovascular aumentado. Sin embargo, como ya se ha señalado, existe una baja concordancia entre ellas para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, es decir, seleccionan a pacientes distintos. La baja sensibilidad de todas las funciones puede justificar esta baja concordancia, al dejar fuera del grupo de alto riesgo muchos pacientes que desarrollan un ECV y que pueden presentar un perfil de factores de riesgo que sí es recogido por otra función.

La baja concordancia encontrada entre SCORE y Framingham(ATPIII) en este estudio concuerda con lo señalado en otros estudios que comparan SCORE con diversas versiones de la función de Framingham <sup>73 74 75 76 77 78</sup>. Aunque no existen datos publicados que analicen la concordancia de REGICOR y SCORE calibrada, la encontrada en nuestro estudio es débil, al igual que la encontrada en pacientes hipertensos de 30 a 74 años entre REGICOR y SCORE, en un estudio en el que también se extrapoló a 65 años el riesgo en mayores de esa edad <sup>80</sup>. Sin embargo, la concordancia de SCORE y REGICOR es mayor cuando se comparan en el rango de edad para el que ha sido derivada SCORE y en el ámbito de atención primaria <sup>81 78</sup>.

Hasta ahora, los estudios han mostrado las diferencias en el perfil de riesgo de los pacientes clasificados de alto riesgo por una función y no por la otra, pero no se ha analizado la incidencia de ECV en estos grupos. En general los pacientes clasificados de

alto riesgo por SCORE y no por diversas versiones de Framingham son de mayor edad y con PAS más elevada, mientras que al contrario son más fumadores y con peor perfil lipídico<sup>75 77</sup>. Estas características se confirman en este estudio al comparar SCORE con Framingham(ATPIII). Pero lo más relevante es que la incidencia de ECV en los grupos de alto riesgo discordante fue similar y por tanto, el impacto de la elección de una función y no la otra, no presenta muchas diferencias en cuanto a ECV prevenibles. Estas pequeñas diferencias y el hecho de que las guías recomienden utilizar funciones recalibradas a las características de las poblaciones, parecen justificar que no sean las funciones más adecuadas en nuestro medio.

En este sentido, nuestro estudio muestra que SCORE calibrada mejora la selección de pacientes de alto riesgo respecto a SCORE, sumando una proporción no despreciable de pacientes, con una probabilidad acumulada de ECV significativamente superior a la del grupo de bajo riesgo, correspondiendo a pacientes de mayor edad, mayoritariamente mujeres y con PAS elevada.

El hallazgo más importante de este trabajo es que esta función, SCORE calibrada, cuando se le compara con REGICOR, clasifica de alto riesgo a un 10% más de pacientes, con una incidencia de ECV elevada. Por tanto, podemos decir que, aunque REGICOR selecciona a pacientes de alto riesgo, deja fuera a una proporción importante de pacientes que sí son detectados con SCORE calibrada. Por tanto, podríamos decir que SCORE calibrada es la función más útil. Sin embargo, es necesario señalar, que SCORE calibrada deja fuera a una pequeña proporción de pacientes con un perfil de riesgo cardiovascular a valorar. Son fundamentalmente varones jóvenes, fumadores, con PAD media por encima de 90 mmHg y con niveles medios de CT y c-LDL muy por encima de los objetivos terapéuticos de 190 mg/dL y 115 mg/dL respectivamente. Que REGICOR seleccione pacientes con peor perfil lipídico, fumadores y con presión arterial más baja también se ha señalado cuando se le ha comparado con SCORE<sup>79 81</sup>. Es decir, que aunque se trate de un grupo pequeño, estas características y la incidencia de ECV sugieren que su exclusión del grupo de alto riesgo es relevante.

Por otra parte SCORE calibrada presenta la ventaja de que permite estimar el riesgo cardiovascular global, aunque sea sólo el riesgo de muerte, y esta aproximación al riesgo global parece más adecuada para su aplicabilidad en la práctica clínica<sup>32</sup>.

### ¿Qué ocurre en las mujeres?

De forma sintética podemos decir que todo lo señalado anteriormente puede aplicarse a los hombres, pero no a las mujeres. En primer lugar, porque la proporción de mujeres que son clasificadas de alto riesgo fue muy baja y, como en los hombres, la variación entre los distintos modelos fue importante. Así la proporción de mujeres de alto riesgo cardiovascular varió entre un 0,9% con REGICOR, y un 5,9% con SCORE calibrada. Pero lo más relevante es que la incidencia de ECV fue algo menos de la mitad que la de los hombres y que tan sólo una pequeña proporción de los ECV ocurrieron en el grupo de alto riesgo, mostrando todas las funciones una muy baja capacidad de discriminación. De todas ellas, la función de Framingham(ATPIII) fue la de mayor sensibilidad (15%) y la única en la que la probabilidad acumulada en el grupo de alto riesgo fue significativamente superior. Por otra parte, las mujeres con y sin ECV sólo se diferenciaron en la edad y en la PAS.

Es importante señalar que al comparar Framingham con SCORE, se observó que la concordancia era pobre, y que las mujeres excluidas si se utiliza SCORE, era el grupo con incidencia más elevada y significativamente superior a la de las mujeres de bajo riesgo. Por otra parte, las funciones calibradas, REGICOR y SCORE calibrada, presentaron una concordancia muy baja y la incidencia de ECV entre grupos de riesgo no presentó diferencias significativas.

Al menos en el caso del riesgo coronario, se sabe que más del 20% de los episodios coronarios ocurren en mujeres sin factores de riesgo mayores<sup>99</sup> y que, por otra parte, muchas mujeres con factores de riesgo no experimentan episodios coronarios<sup>93</sup>. Como se ha señalado, las mujeres presentan mayor riesgo de sufrir complicaciones cerebrovasculares y episodios coronarios “blandos”<sup>100</sup>. Este hecho se constata también nuestro estudio, en el que tan sólo un 11% de los ECV fueron episodios coronarios “duros”. Por lo tanto, parece que, a priori, sería más adecuado

utilizar una función que prediga el riesgo cardiovascular global, como hace SCORE y SCORE calibrada. Pero esto contrasta con el hecho de que sea la función de Framingham la que mejor se ajusta al riesgo real de nuestra cohorte. Sin embargo, resulta demasiado aventurado proponer que se utilice esta función en nuestra población, cuando los criterios de validez de esta función no fueron significativamente distintos a SCORE calibrada. Serían necesarias nuevas investigaciones con cohortes más numerosas, y con más tiempo de seguimiento para aportar nuevas evidencias al respecto.

La prevención primaria en las mujeres es incuestionable, teniendo en cuenta que las tres primeras causas de muerte son cardiovasculares, y que el 54% de las defunciones por estas enfermedades en 2006 ocurrieron en mujeres<sup>3</sup>. Sin contar con que la prevalencia de hipertensión y dislipemia en las mujeres españolas fue en el 2006 del 23% y 16% respectivamente, superiores a la prevalencia en hombres (19% y 15%)<sup>101</sup>. Pero no contamos con herramientas fiables que nos permitan detectar a las mujeres con un riesgo real elevado. Hasta ahora, tan sólo el estudio de Buitrago et al<sup>82</sup> ha concluido que en las mujeres la función SCORE mostraba mejores criterios de validez que REGICOR, pero con una sensibilidad del 33%. Pero estos hallazgos no han sido corroborados en nuestro estudio, en el que un 96% de las mujeres que sufrieron una complicación cardiovascular no fueron consideradas de alto riesgo por esta función. Debería analizarse si son necesarias recomendaciones específicas para las mujeres también en nuestro país, como ya ha propuesto la AHA en EEUU<sup>102</sup>.

La necesidad de buscar un instrumento que se ajuste mejor al riesgo cardiovascular en las mujeres ha llevado a derivar dos nuevos modelos en EEUU. Por una parte el Reynolds Risk Score<sup>103</sup>, específico para las mujeres y que predice el riesgo coronario y de ictus. En el modelo simplificado se incorporan, a las variables del Framingham(ATPIII), dos nuevas variables, PCRus e historia familiar de IAM prematuro. Su aplicación en nuestra población requeriría una validación del mismo y en su versión completa podría plantear problemas de aplicabilidad en niveles asistenciales no especializados, al requerir marcadores no utilizados habitualmente, como apolipoproteína B-100, apolipoproteína A-1 y lipoproteína(a). Por otra parte, el propuesto por los investigadores de Framingham Heart Study, que en 2008 han

publicado una nueva función de Framingham que permite predecir el riesgo cardiovascular global en mujeres y en hombres<sup>32</sup>.

Los indicadores séricos de inflamación entre los que destaca la Proteína C reactiva (PCR) se han señalado como predictores útiles de complicaciones cardiovasculares<sup>104-106</sup>, y específicamente en las mujeres<sup>107</sup>. El valor de PCR se ha mostrado como un indicador de riesgo cardiovascular, tanto para la enfermedad coronaria como para el ictus, la muerte brusca y la enfermedad arterial periférica<sup>108</sup> y puede tener su aplicación en la toma de decisiones clínicas<sup>109</sup>, y probablemente más en las mujeres.

Tal vez en este grupo de la población también puedan ser útiles otras técnicas que permiten identificar a los pacientes con arteriosclerosis subclínica. Así el índice tobillo-brazo es una prueba asequible y barata para detectar alto riesgo cardiovascular y arteriosclerosis silente<sup>110 111</sup>. Sin olvidar las nuevas técnicas de imagen, que con un alto valor predictivo negativo puede hacerlas útiles para el cribado en poblaciones seleccionadas, aunque su valor dentro de los algoritmos de decisión clínica deben ser confirmado<sup>112 113 114 115 116 117</sup>.

### **Aplicabilidad en jóvenes y ancianos**

La aplicación de las funciones fuera del rango de edad para el que fueron derivadas presenta incertidumbres, fundamentalmente en SCORE y SCORE calibrada. De los modelos analizados, únicamente Framingham(ATPIII) puede aplicarse a individuos entre 20 y 79 años.

Valorar el riesgo cardiovascular en pacientes jóvenes es una necesidad cada vez mayor dada la alta prevalencia en nuestro país de factores de riesgo, como la hipercolesterolemia, el sedentarismo, el sobrepeso y la hipertensión<sup>118 119 120 121 122 123</sup>. La Guía Europea aconseja que en individuos jóvenes se extrapole el riesgo a los 60 años<sup>26</sup>, pero esta extrapolación puede hacer aumentar considerablemente los pacientes

de alto riesgo<sup>97;124</sup>, sin mejorar su rendimiento<sup>79</sup>. Sin esta extrapolación es casi imposible teóricamente que una persona joven sea clasificada de alto riesgo. Extrapolar el riesgo a 40 años para SCORE y SCORE calibrada y a 35 para REGICOR, en menores de estas edades, como se ha hecho en este trabajo, puede sobreestimar el riesgo pero no permite clasificar de alto riesgo a ningún paciente menor de 45 años, y por tanto su repercusión sobre la proporción de pacientes de alto riesgo es nula. Como se ha señalado, las recomendaciones que utilizan el riesgo absoluto, tienden a posponer el tratamiento a personas de mayor edad, puesto que la edad es el principal determinante, y, sin embargo, cuando están basadas en el riesgo relativo tienen a tratar a individuos más jóvenes<sup>125</sup>. En este sentido el Cuarto grupo de trabajo de las SSCC Europeas, además de las tablas SCORE para predecir el riesgo absoluto, ya presenta tablas de riesgo relativo para los pacientes más jóvenes<sup>26</sup>.

Pero la mayor incertidumbre se plantea con SCORE y SCORE calibrada para su aplicación en mayores de 65 años. Asumir que el riesgo por encima de 65 años no varía con la edad podría subestimar el riesgo y en este caso, sí podría tener implicaciones a la hora de seleccionar a pacientes de alto riesgo, disminuyendo la sensibilidad de las funciones. En nuestra cohorte, el riesgo de ECV en este grupo de edad fue entre 4 y 5 veces más elevado que el de los pacientes jóvenes, fundamentalmente en los hombres. Para comparar la incidencia de ECV entre grupos de riesgo en este subgrupo de pacientes, hubiera sido necesario contar con una muestra de mayor tamaño y más años de seguimiento para tener suficiente potencia estadística.

En nuestro estudio, el 57% de los ECV ocurrieron en pacientes de más de 64 años, algo superior al observado en otros estudios en los que solo se analizaron episodios coronarios (41%)<sup>72</sup> o ECV sin arteriopatía periférica (47%)<sup>79</sup>. Por otra parte, la incidencia acumulada de ECV en este grupo de edad fue de 12,1% a los 5 años, y el riesgo relativo de ECV respecto al grupo de 45 a 64 años de 4,67. Por lo tanto, sí parece clara, la necesidad de contar con un instrumento de predicción fiable en los pacientes de más de 65 años, y puesto que las recomendaciones del Cuarto grupo de trabajo no especifican cómo aplicar SCORE en este grupo de edad, serían necesarios estudios que evalúen la validez de SCORE calibrada en este rango de edad, utilizando el criterio de extrapolar el riesgo a la edad de 65 años.

Por otra parte, también es necesario establecer si existen otros marcadores de riesgo cardiovascular más útiles en este grupo de edad. En este sentido, se ha señalado que medir la arteriosclerosis subclínica puede permitir valorar de una forma más fiable el riesgo total en las personas mayores<sup>93</sup>.

### **Limitaciones**

El presente trabajo presenta algunas limitaciones.

La primera hace referencia a su aplicabilidad a la población general. El hecho de que la cohorte proceda de una Unidad de HTA y RV puede hacer que el riesgo cardiovascular medio de la cohorte difiera del de la población general.

También habría que tener en cuenta que la limitación inevitable en un estudio de seguimiento como es que durante el tiempo transcurrido se ha realizado intervención farmacológica que puede modificar los factores de riesgo del sujeto, haciendo esperable un efecto a la baja sobre la incidencia de ECV observada. Sin embargo, las funciones han sido derivadas en cohortes también sometidas a intervenciones y por lo tanto, la predicción ya debe haber sido ajustada a esta circunstancia. Ahora bien, es posible, que una cohorte como la nuestra, procedente de una Unidad especializada, presente un mayor impacto en el descenso de ECV, debido al seguimiento más exhaustivo y a una mayor consecución de objetivos terapéuticos de los que se observarían en una muestra poblacional. Sin embargo, aunque esta limitación podría influir a la hora de comparar el riesgo predicho con el riesgo real observado para cada función por separado, no invalida la comparación entre funciones ya que el efecto se da en todas ellas.

También es necesario señalar que el tiempo de seguimiento no ha sido de 10 años en la mayoría de los casos, por lo que algunos pacientes clasificados de alto riesgo sin ECV, falsos positivos, podrían serlo por falta de seguimiento. Sin embargo, la utilización de análisis de supervivencia y la estimación de las tasas mediante Kaplan-Meier permite la comparación entre grupos, pero a costa de pérdida de potencia estadística con el paso del tiempo.

Por último, como ya se ha señalado, SCORE y SCORE calibrada presentan incertidumbres para su aplicación fuera del rango de edad para el que fueron derivadas, fundamentalmente en mayores de 65 años, por la posible infraestimación del riesgo cardiovascular que supone considerar que la edad deja de modificarlo a partir de esa edad. Y, en las mujeres, como ya se ha comentado, la baja incidencia de ECV, no nos ha permitido contar con suficiente potencia estadística para obtener conclusiones en este grupo.

## VI. Conclusiones

---

## VI CONCLUSIONES

---

En esta tesis se han comparado cuatro funciones de predicción del riesgo cardiovascular: Framingham (ATPIII), REGICOR, SCORE y SCORE calibrada, utilizando, para clasificar a los pacientes de alto riesgo, los puntos de corte recomendados por las Guías de práctica clínica para la prevención primaria. A partir de los resultados expuestos en este trabajo se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. En la población estudiada, de las cuatro funciones analizadas, SCORE calibrada es la más útil para seleccionar de alto riesgo a la mayor proporción de pacientes con incidencia cardiovascular total elevada, excluyendo a la menor proporción de pacientes que podrían ser seleccionados por otra función.
2. El número de pacientes seleccionados de alto riesgo varía según la función de estimación utilizada, de manera que, la mayor proporción de pacientes candidatos a intensificar las medidas de prevención primaria se obtiene con SCORE calibrada y la menor con REGICOR.
3. El rendimiento de las cuatro funciones para clasificar a los pacientes, medido como exactitud, sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidad es moderado o bajo, sin que se hayan observado diferencias significativas entre ellas. Más de la mitad de las complicaciones cardiovasculares ocurrieron en el grupo de pacientes de riesgo moderado/bajo, siendo REGICOR la función de menor sensibilidad.

4. Al analizar la concordancia de las funciones Framingham(ATPIII) frente a SCORE, y REGICOR frente a SCORE calibrada, se observa que clasifican de alto riesgo a pacientes distintos.
5. Cualquiera de las cuatro funciones selecciona de alto riesgo a pacientes con una incidencia de complicaciones cardiovasculares cuatro veces superior a la observada en los pacientes de riesgo bajo/moderado.
6. Cuando se analiza por sexos, se observa que en mujeres, se precisaría un mayor tamaño muestral para determinar la función que clasifica mejor a las mujeres de riesgo cardiovascular real elevado.
7. Sin embargo, en hombres, puede concluirse que SCORE calibrada es la función que mejor los clasifica en grupos de riesgo para la prevención primaria.
8. Desde una perspectiva de salud pública, sería aconsejable la validación de SCORE calibrada a nivel de la población española, así como la mejora de los modelos de predicción en mujeres.
9. Sería también necesario profundizar en el estudio de marcadores de riesgo cardiovascular en los pacientes que las funciones de predicción consideran de riesgo moderado/bajo.

## VII. Bibliografía

---

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-57.
2. Villar F, Banegas J, Rodríguez-Artalejo F, Rey J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)* 1998;110:321-27.
3. INE. Defunciones según causa de Muerte. Año 2006. [accedido diciembre 2008]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np490.pdf> . 2008.
4. INE. Defunciones según la Causa de Muerte 2006. Resultados nacionales Defunciones por causas (lista reducida), sexo y edad . [accedido diciembre 2008]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>
5. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burghden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:1231-48.
6. Sans S, Puigdefabregas A, Paluzie G, Monterde D, Balaguer-Vintro I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J* 2005;26:505-15.
7. Medrano MJ, Boix Martínez R , Cerrato Crespán E. Relevancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares. Razones para la monitorización. Usos de la monitarización. In: Sociedad Española de Epidemiología, ed. 2005.
8. Centro Nacional de Epidemiología. Sección de enfermedades cardiovasculares. Morbilidad Hospitalaria por Cardiopatía Isquémica por sexo. España 1977-2002. 2008.
9. Villar Alvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Lorenzo Piqueres A, Vilaseca Canals J et al. Prevención cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria* 2001;28:13-36.

10. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:337-46.
11. Elosua R, Sentí M. El futuro de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Oportunidades dentro de la complejidad. In: Sociedad Española de Epidemiología, ed. 2005.
12. Instituto Nacional de Estadística. Estadísticas de morbilidad hospitalaria 2006. 2008. 2008.
13. National Heart Lung and Blood Institute and Boston University. History of the Framingham Heart Study. 2008.
14. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
15. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodriguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)* 2005;124:606-12.
16. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillon P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998;32:998-1002.
17. Banegas, JR. , Villar, F., and Rodríguez-Artalejo, F. Riesgo cardiovascular atribuible a los principales factores de riesgo en la población española. SEE. Monitorización Epidemiológica de las Enfermedades Cardiovasculares en España y Estrategias Preventivas. 2005.
18. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation* 1996;93:697-703.

19. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
20. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1982;248:1465-77.
21. Gutierrez Fuentes JA, Gomez-Jerique J, Gomez De La Camara A, Angel Rubio M, Garcia Hernandez A, Aristegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000;115:726-9.
22. Maiques A, Morales MM, Franch M, Alfonso MD, Moreno-Manzanaro P, García JM. Cálculo del riesgo coronario de los pacientes incluidos en el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. *Aten Primaria* :86-94.
23. Chang M, Hahn RA, Teutsch SM, Hutwagner LC. Multiple risk factors and population attributable risk for ischemic heart disease mortality in the United States, 1971-1992. *J Clin Epidemiol* 2001;54:634-44.
24. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J 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. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
25. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
26. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2008 Jan;61:82.e1 - 82.e49.

27. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Alvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P et al. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Rev Esp Salud Publica* 2004;78:435-8.
28. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. [ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:968.e1-94.
29. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ et al. [Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases]. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:1e-64e.
30. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-171.
31. Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, van Ganse E. Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. *BMJ* 2004;328:385-6.
32. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
33. Villar Alvarez F. La prevención cardiovascular en España. Promoviendo el uso de las recomendaciones. *Rev Esp Salud Publica* 2004;78:421-34.
34. Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2000;320:659-61.
35. Hense HW. Observations, predictions and decisions--assessing cardiovascular risk assessment. *Int J Epidemiol* 2004;33:235-9.
36. Beswick A, Brindle P. Risk scoring in the assessment of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:375-86.

37. Gomez-Belda A, Rodilla E, Gonzalez C, Costa JA, Serra B, Pascual JM. Objetivos del tratamiento hipolipemiante en pacientes con alto riesgo y muy alto riesgo cardiovascular: ¿un reto posible?. *Rev Clin Esp* 2006;206:417-21.
38. Gomez-Belda A, Rodilla E, Albert A, Garcia L, Gonzalez C, Pascual JM. Uso clínico de las estatinas y objetivos teraoéuticos en relación con el riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2003;121:527-31.
39. González-Juanatey JR, Alegria-Ezquerria E, Aznar-Costa J, Bertomeu-Martinez V, Franch-Nadal J, Palma-Gamizf JL. Conocimiento y aplicación de las guías de práctica clínica sobre riesgo cardiovascular en las consultas generales y especializadas. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:801-6.
40. Rodriguez Roca GC, Artigao Rodenas LM, Llisterri Caro JL, Alonso Moreno FJ, Banegas Banegas JR, Lou Arnal S, et al Control de la hipertensión arterial en la población española  $\geq 65$  años asistida en atención primaria. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:359-66.
41. American Heart Association . *Coronary Risk Handbook. Estimating Risk of Coronary Heart Disease in Daily Practice*. New York: American Heart Association: 1973.
42. National Heart Lung and Blood Institute and Boston University. *Epidemiological Background and Design: The Framingham Study*. 2008.
43. Gordon T, Sorlie P, Kannel W. Coronary heart disease, atherothrombotic brain infarction, intermittent claudication A multivariate analysis of some factors related to their incidence: Framingham Study, 16-years follow up. In: Kannel W, Gordon T, eds. , Washington, D.C.: US Government Printing Office No 416-1301/1345, 1971.
44. Walker, S. H. and Duncan, D. B. Estimation of the probability of an event as a function of several independent variables. *Biometrika* 54(1-2), 167-179. 67
45. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46-51.

46. Brittain E. Probability of coronary heart disease developing. *West J Med* 1982;136:86-9.
47. Anderson K, Wilson P, Odell P, Kannel W. Un update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;356-62.
48. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-8.
49. Wilson P, D'Agostino R, Levy D, Belanger A, Silbersjatz H, Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
50. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, MacGregor GA, Poston L, Potter JF et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999;319:630-5.
51. Masia R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:707-15.
52. Perez G, Peña A, Sala J, Roset P, Masia R, Marrugat J. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. REGICOR Investigators. *Int J Epidemiol* 1998;27:599-604.
53. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
54. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:634-8.

55. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
56. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:476-85.
57. Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J* 2003;24:1903-11.
58. Laurier D, Nguyen PC, Cazelles B, Segond P. Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1353-64.
59. Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyse D, Castaigne A, Mancina G, de Leeuw PW et al. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:1973-80.
60. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000;84:238-44.
61. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000;21:365-70.
62. Schulte H, Assmann G. CHD risk equations, obtained from the Framingham heart study, applied to the PROCAM study. *Cardiovascular Risk Factors* 1991;1:126-33.
63. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MP, Croft P, Neary RH. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. *BMJ* 2000;320:676-7.

64. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999;81:40-6.
65. Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:1267.
66. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, Jorgensen T. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 2002;31:817-22.
67. Hense HW, Schulte H, Lowel 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.
68. Eichler K, Puhan MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: a systematic review. *Am Heart J* 2007;153:722-31, 731.e1-8.
69. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995;274:131-6.
70. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.

71. Neuhauser HK, Ellert U, Kurth BM. A comparison of Framingham and SCORE-based cardiovascular risk estimates in participants of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:442-50.
72. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40-7.
73. Maiques Galan A, Anton Garcia F, Franch Taix M, Albert Ros X, Aleixandre Marti E, Collado Gil A. Riesgo cardiovascular del SCORE comparado con el de Framingham. Consecuencias del cambio propuesto por las Sociedades Europeas. *Med Clin (Barc)* 2004;123:681-5.
74. Baena Díez J, del Val García J, Salas Gaetgens L, Sánchez Perez R, Altes Vaques E, Deixens Martínez B et al. Comparación de los modelos SCORE y REGICOR para el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular atendidos en un centro de salud de Barcelona. *Rev Esp Salud Pública* 2005;79:453-64.
75. Álvarez Cosmea A, Díaz González L, López Fernández V, Prieto Díaz M, Suárez García S. Comparación de los modelos SCORE y Framingham en el cálculo de alto riesgo cardiovascular para una muestra de varones de 45 y 65 años de Asturias. *Rev Esp Salud Pública* 2005;79:465-73.
76. Mostaza JM, Vicente I, Taboada M, Laguna F, Echaniz A, Garcia-Iglesias F et al. La aplicación de las tablas del SCORE a varones de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo en comparación con la función de Framingham. *Med Clin (Barc)* 2005;124:487-90.
77. González C, Rodilla E, Costa JA, Justicia J, Pascual JM. Comparación entre el algoritmo de Framingham y el de SCORE en el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos de 40-65 años. *Med Clin (Barc)* 2006;126:527-31.

78. Buitrago F, Cañon-Barroso L, Diaz-Herrera N, Cruces-Muro E, Escobar-Fernandez M, Serrano-Arias JM. Comparación de las tablas REGICOR y SCORE para la clasificación del riesgo cardiovascular y la identificación de pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiante o antihipertensivo. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:139-47.
79. Comin E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gene-Badia J et al. Rendimiento de la estimación del riesgo cardiovascular en España mediante la utilización de distintas funciones. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:693-702.
80. García Ortiz L. Framingham-Grundy, REGICOR y SCORE en la estimación del riesgo cardiovascular del paciente hipertenso: concordancias y discrepancias *Hipertensión* 2006;23:111-17.
81. Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D, Maiques-Galan A, Aznar-Vicente J, Navarro J, Cea-Calvo L et al. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1042-50.
82. Buitrago Ramirez F, Canon Barroso L, Diaz Herrera N, Cruces Muro E, Bravo Simon B, Perez Sanchez I. Comparación entre la tabla del SCORE y la función Framingham-REGICOR en la estimación del riesgo cardiovascular en una población urbana seguida durante 10 años. *Med Clin (Barc)* 2006;127:368-73.
83. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
84. Pértegas Díaz S, Pita Fernández S. Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos. *Cad Aten Primaria* 2002;9:30-33.
85. Petrie JC, O'Brien ET, Littler WA, de Swiet M. Recommendations on blood pressure measurement. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:611-5.

86. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
87. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
88. Molinero Casares JM. Modelos de riesgo cardiovascular. Estudio de Framingham. Proyecto SCORE. Páginas sobre Bioestadística 2003;10.
89. Cook R. Kappa. In: Armitage P, Colton T, eds Volume 3. West Sussex PO19 1UD, England: 1998.
90. Latour J, Abaira V, Cabello JB, Lopez Sanchez J. Métodos de investigación en cardiología clínica (IV). Las mediciones clínicas en cardiología: validez y errores de medición. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:117-28.
91. Argimón Pallas J, Jiménez Villa J. Métodos para investigación clínica y epidemiológica. Madrid : Harcourt, 2000.
92. Primo, J. Calculadora de pruebas diagnósticas. 2007. [accedido junio 2008]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm>
93. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-92.
94. Cañon Barroso L, Diaz Herrera N, Cruces Muro E, Nieto Hernandez T, Garrote Florencio T , Buitrago F. Capacidad predictiva, comparación y consecuencias clínicas de las tablas de Framingham-Wilson y REGICOR en personas atendidas en un centro de salud de Badajoz. *Rev Esp Salud Publica* 2007;81:353-64.

95. Ramos R, Solanas P, Cordon F, Rohlfis I, Elosua R, Sala J et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc)* 2003;121:521-6.
96. Cristobal J, Lago F, de la Fuente J, Gonzalez-Juanatey JR, Vazquez-Belles P, Vila M. Ecuación de Framingham de Wilson y ecuación de REGICOR. Estudio comparativo. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:910-5.
97. Brekke M, Rekdal M, Straand J. Which population groups should be targeted for cardiovascular prevention? A modelling study based on the Norwegian Hordaland Health Study (HUSK). *Scand J Prim Health Care* 2007;25:105-11.
98. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1847-51.
99. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904.
100. Blumenthal RS, Michos ED, Nasir K. Further improvements in CHD risk prediction for women. *JAMA* 2007;297:641-3.
101. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de salud 2006. [accedido diciembre 2008]. Disponible en:  
<http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>
102. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481-501.
103. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-9.

104. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
105. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
106. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-72.
107. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
108. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
109. Rodilla E, Gomez-Belda A, Costa JA, Arago M, Miralles A, Gonzalez C et al. [C-reactive protein changes with antihypertensive and statin treatment]. *Med Clin (Barc)* 2005;125:561-4.
110. Manzano L, Garcia-Diaz Jde D, Gomez-Cerezo J, Mateos J, del Valle FJ, Medina-Asensio J et al. Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio VITAMIN. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:662-70.
111. Lahoz C, Mostaza JM. Índice tobillo-brazo: una herramienta útil en la estratificación del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:647-9.
112. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006;98:2H-15H.

113. Morcillo C, Valderas JM, Roca JM, Olivero R, Nunez C, Sanchez M et al. La determinación de calcio coronario con tomografía computarizada en la evaluación del riesgo cardiovascular: un estudio descriptivo. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:268-75.
114. Paré-Bardera JC, Aguilar-Torres R, Gallego Garcia de Vinuesa P, Velasco del Castillo S. Actualización en técnicas de imagen cardíaca. Ecocardiografía, resonancia magnética en cardiología y tomografía computarizada con mulridetectores. *Rev Esp Cardiol* 2007;60 Suppl 1:41-57.
115. Alfonso F, Suarez A, Perez-Vizcayno MJ, Moreno R, Escaned J, Banuelos C et al. Intravascular ultrasound findings during episodes of drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2095-7.
116. Naghavi M. Preventive Cardiology: the SHAPE of the future. A Synopsis from the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Herz* 2007;32:356-61.
117. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Prevención cardiovascular. ¿Siempre demasiado tarde?. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:291-8.
118. Garcia-Artero E, Ortega FB, Ruiz JR, Mesa JL, Delgado M, Gonzalez-Gross M et al. El perfil lipídico-metabólico en los adolescentes está más influido por la condición física que por la actividad física (estudio AVENA). *Rev Esp Cardiol* 2007;60:581-8.
119. Lurbe E. Childhood blood pressure: a window to adult hypertension. *J Hypertens* 2003;21:2001-3.
120. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005;45:493-8.
121. Lurbe E. Hypertension and target organ damage in children and adolescents. *J Hypertens* 2007;25:1998-2000.

122. Carreras-Gonzalez G, Ordoñez-Llanos J. Adolescencia, actividad física y factores metabólicos de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:565-8.
123. Lurbe E. Masked hypertension in children and adolescents. *Curr Hypertens Rep* 2008;10:165-6.
124. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I, Kirkengen AL, Romundstad S, Holmen J. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study. *BMJ* 2005;331:551.
125. Ulrich S, Hingorani AD, Martin J, Vallance P. What is the optimal age for starting lipid lowering treatment? A mathematical model. *BMJ* 2000;320:1134-40.