

## Ecuación de Framingham de Wilson y ecuación de REGICOR. Estudio comparativo

Joan Cristóbal<sup>a</sup>, Fernando Lago<sup>a</sup>, Javier de la Fuente<sup>b</sup>, José R. González-Juanatey<sup>c</sup>, Pilar Vázquez-Bellés<sup>b</sup> y María Vila<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Centro de Salud de Sárdoma. Vigo. Pontevedra. España.

<sup>b</sup>Departamento de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario Xeral-Cíes. Vigo. Pontevedra. España.

<sup>c</sup>Departamento de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

**Introducción y objetivos.** Comparar dos ecuaciones de valoración del riesgo coronario (RC), Framingham de Wilson y REGICOR, en una muestra poblacional de sujetos dislipémicos de nuestra área sanitaria. Valorar las posibles repercusiones terapéuticas derivadas de las mediciones obtenidas por ambos métodos.

**Pacientes y método.** La muestra poblacional estaba constituida por 815 pacientes dislipémicos de 35-74 años. Se determinó el RC mediante ambas ecuaciones y se compararon las puntuaciones obtenidas, la clasificación en las categorías de RC a los 10 años y el número de sujetos potencialmente tratables con medicación hipolipemiente en función de los resultados obtenidos con ambas escalas.

**Resultados.** Se observó una óptima correlación entre ambas mediciones al tener en cuenta los valores cuantitativos ( $r = 0,983$ ;  $p < 0,001$ ), aunque ésta disminuyó al valorar los resultados por categorías de RC ( $p = 0,489$ ;  $p < 0,001$ ). La concordancia fue mala en su conjunto ( $\kappa = 0,06$ ) y sólo fue aceptable en el grupo de riesgo bajo ( $\kappa = 0,53$ ). La tabla de Wilson proporcionó unos valores de RC global 2,4 veces superiores a los obtenidos con la calibración de REGICOR, y las diferencias se presentaron principalmente en las categorías de RC moderado y alto. El número de candidatos a ser tratados con hipolipemiantes fue 5 veces superior según la ecuación de Wilson que con la de REGICOR.

**Conclusiones.** La sobrevaloración que se obtiene al calcular el RC mediante la función de Framingham implica un mayor porcentaje de pacientes potencialmente tratables con fármacos hipolipemiantes. Este hecho apoya la necesidad de disponer de tablas de RC ajustadas para nuestra población.

**Palabras clave:** *Riesgo cardiovascular. Ecuaciones de riesgo cardiovascular. Tratamiento hipolipemiente.*

Correspondencia: Dr. J. Cristóbal Torras.  
Camí de la Riera, 18. 08146 Gallifa. Barcelona. España.  
Correo electrónico: sbd@vagusgruppe.com

Recibido el 19 de agosto de 2004.

Aceptado para su publicación el 31 de marzo de 2005.

### Comparison of Coronary Risk Estimates Derived Using the Framingham and REGICOR Equations

**Introduction and objectives.** To compare two equations for evaluating coronary risk, the Framingham-Wilson equation and the Framingham equation adjusted for the Spanish population (REGICOR), in a group of dyslipidemic patients in our healthcare area. In addition, the therapeutic implications of using the 2 methods were also evaluated.

**Patients and method.** The study included 815 dyslipidemic patients, aged 35-74 years, from our healthcare area. Coronary risk was determined using the 2 equations and subjects were categorized as either low-risk (0%-9%), moderate-risk (10%-19%), or high-risk ( $\geq 20\%$ ). To compare the application of the 2 equations, we evaluated differences in derived scores, coronary risk category, and the number of patients regarded as potentially treatable with hypolipidemic drugs.

**Results.** The best correlation observed between the 2 methods was for quantitative scores ( $r=0.983$ ;  $P<.001$ ). The correlation was poorer when coronary risk categories were compared ( $r=0.489$ ;  $P<.001$ ). Overall, the concordance was poor ( $\kappa=0.06$ ), and was only acceptable for low-risk patients ( $\kappa=0.53$ ). The coronary risk estimates derived from the Wilson table were 2.4 times higher than those obtained using REGICOR. The main differences were for moderate and high-risk patients. In addition, the number of patients regarded as potentially treatable with hypolipidemic drugs was five times higher when the Wilson equation was used.

**Conclusions.** The overestimate of coronary risk obtained using the Framingham-Wilson equation leads to a greater number of patients being regarded as candidates for hypolipidemic treatment. Our data show the importance of using tables adjusted for the Spanish population.

**Key words:** *Coronary risk. Coronary risk equations. Hypolipidemic treatment.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

**ABREVIATURAS**

AVAC: años de vida ganados ajustados a la calidad.

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

PAD: presión arterial diastólica.

PAS: presión arterial sistólica.

REGICOR: Registre Gironí del Cor.

RC: riesgo coronario.

**INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades cardiovasculares originan una importante morbilidad y mortalidad<sup>1</sup>. En España, la cardiopatía isquémica es la primera causa individual de muerte en varones y la tercera en mujeres, produciéndose los dos tercios de los fallecimientos por infarto agudo de miocardio se producen antes de llegar al hospital<sup>2</sup>. Parte de estas muertes podrían evitarse con una óptima prevención dirigida a disminuir la incidencia de cardiopatía isquémica mediante la aplicación de un tratamiento precoz que redujera el riesgo coronario (RC) global más que actuando sobre cada uno de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) de forma aislada<sup>3,4</sup>. Con este fin se calcula el RC global o la probabilidad de presentar un evento coronario en un determinado período mediante tablas que valoran de forma asociada los diferentes FRCV<sup>5-7</sup>.

La tabla más utilizada en la actualidad es la de Framingham, que estima el RC a 10 años<sup>5</sup>. Aunque esta ecuación permite calcular el RC de forma adecuada en una amplia mayoría de poblaciones, tiende a sobrestimarlo en otras<sup>6,8,9</sup>, principalmente en las que presentan una baja incidencia y mortalidad por enfermedad coronaria<sup>6-8</sup>. Por este motivo, en estas poblaciones, tal como indican sus mismos creadores<sup>5,6</sup> y las guías europeas de prevención coronaria<sup>3</sup>, es preciso llevar a cabo una calibración mediante datos poblacionales propios.

En España, el número de acontecimientos coronarios observados según el grado de exposición a FRCV es inferior al esperado<sup>10,11</sup>, y la mortalidad por enfermedad coronaria es una de las más bajas del mundo<sup>12-14</sup>. Esta situación es conocida como la paradoja española.

Se han realizado esfuerzos de adaptación de las ecuaciones mediante distintas aproximaciones<sup>2,7</sup>. Los investigadores de los estudios REGICOR (Registre Gironí del Cor) y Framingham han calibrado la ecuación de Framingham de Wilson<sup>5</sup> atendiendo a la prevalencia local de los FRCV y a la incidencia de acontecimientos coronarios obtenidos en el estudio REGICOR<sup>7,14</sup>. La ecuación resultante puede responder a la necesidad de contar con una tabla de cálculo de RC adaptada a

las características de nuestro país. Por este motivo, hemos creído de interés realizar un estudio comparativo de ambos métodos en una muestra de población de nuestra área sanitaria.

**PACIENTES Y MÉTODO**

Hemos realizado un estudio descriptivo transversal en una muestra de pacientes de 35-74 años, diagnosticados de dislipemia (colesterol total > 200 mg/dl)<sup>15</sup>, que han sido visitados con analítica y medición de la presión arterial en nuestro centro de salud entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2002. De los 5.404 pacientes en dicha franja de edad obtuvimos 815 disponibles para el estudio (15%). En todos los casos se anotó el último valor registrado entre las citadas fechas. La obtención de los datos se realizó a partir de la base de datos informatizada disponible en el centro. Las variables incluidas en el estudio fueron: edad, sexo, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial sistólica (PAS) (ambas obtenidas a partir de la media de dos mediciones consecutivas), hábito tabáquico (según los criterios de la Organización Mundial de la Salud)<sup>16</sup> y presencia de diabetes mellitus según los criterios de la American Diabetes Association<sup>17</sup>.

Dado que los pacientes con manifestaciones clínicas de arteriosclerosis, en la práctica clínica, no precisan cálculo de RC<sup>18-21</sup>, se han considerado como criterios de exclusión la presencia de cualquiera de los siguientes antecedentes registrados como razones de consulta según la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP)<sup>22</sup>: angina de pecho (K74), infarto agudo de miocardio (K75), otras enfermedades isquémicas crónicas del corazón (K76), isquemia cerebral transitoria (K89), accidente cerebrovascular/apoplejía (K90), aterosclerosis, excepto cardíaca o cerebral (K91), y otras enfermedades arteriales o vasculares obstructivas (K92). También se ha excluido a todos los pacientes que cumplieron 35 o 75 años durante el período de estudio y todos aquellos a los que les faltaba alguna de las variables de medida.

Se utilizaron las dos ecuaciones de valoración del RC, la de Framingham de Wilson y la de Framingham calibrada para la población española (REGICOR)<sup>5,7</sup>. Ambos métodos miden el riesgo coronario como la probabilidad de presentar en 10 años un infarto de miocardio mortal o no mortal y cualquier tipo de angina. Teniendo en cuenta objetivos de implementación de tratamiento, hemos dividido a los pacientes en tres categorías de riesgo, que son las habitualmente utilizadas en nuestro país<sup>20</sup>: riesgo coronario bajo (0-9%), moderado (10-19%) y alto ( $\geq$  20%). El cálculo del RC se hizo, tal y como sugieren algunas recomendaciones<sup>3</sup>, con la edad real del paciente sin proyectarla a 60 años.

En el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS versión 10.0. La estadística descriptiva se realizó mediante el cálculo de la media y la desviación estándar. La comparación de las puntuaciones medias obtenidas por ambos métodos se efectuó mediante el test de la *t* de Student. La comparación de la proporción de sujetos clasificados en los distintos RC, así como la proporción de sujetos potencialmente tratables, se efectuó mediante el test de la  $\chi^2$ . La valoración de la correlación entre ambos métodos se efectuó mediante los coeficientes de correlación de Pearson para las variables cuantitativas continuas y el de rho de Spearman para las variables categóricas. Finalmente, para evaluar la concordancia de la clasificación del RC de ambos métodos se determinó el índice kappa de Cohen<sup>23</sup>.

## RESULTADOS

La muestra poblacional estaba compuesta por 815 sujetos, de los que el 56,1% eran mujeres y el 43,9%, varones. El 16,4% cumplía criterios diagnósticos de diabetes mellitus y el 22,3% era fumador. En esta última variable se apreció una diferencia significativa entre ambos sexos, con un 39,1% de fumadores varones en contraste con el 9,2% de las mujeres ( $p < 0,0001$ ). Las medias de edad, colesterol total, cHDL, PAS y PAD se muestran en la tabla 1.

Según la ecuación de Framingham de Wilson (fig. 1), el 55,8% de los sujetos tenía un RC bajo, el 29,8% moderado y el 14,4% alto, significativamente diferentes de los obtenidos en la ecuación de Framingham REGICOR (92, 7,4 y 0,6%, respectivamente;  $p < 0,05$ ).

Al analizar la correlación entre las puntuaciones obtenidas por ambos métodos se obtuvo un coeficiente de Pearson de 0,983 ( $p < 0,001$ ), lo que indica una asociación positiva muy fuerte, prácticamente lineal, entre las dos ecuaciones, correspondiéndole a cada valor de la ecuación de Framingham de Wilson otro inferior de la de REGICOR. Sin embargo, al valorar la medición teniendo en cuenta la estratificación por las categorías de riesgo coronario (bajo, moderado y alto), el grado de correlación disminuyó significativamente:

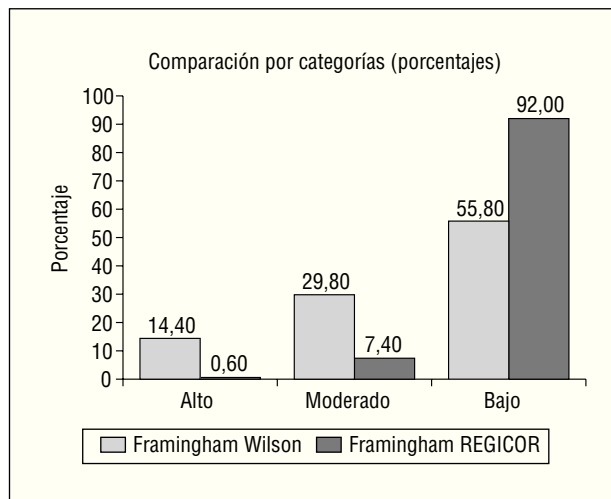


Fig. 1. Gráfico comparativo porcentual de la clasificación por estratos realizada con ambas ecuaciones.

rho de Spearman de 0,489 ( $p < 0,001$ ). Estas características se mantuvieron al calcularlas en ambos sexos por separado.

Al observar el grado de concordancia de las 2 mediciones aplicadas sobre la misma muestra, se obtuvo un índice kappa de 0,06 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,04-0,08). El coeficiente kappa depende sensiblemente del número de categorías y tiende a disminuir su valor conforme aumenta el número de éstas. Por este motivo, cuando haya más de dos categorías es conveniente comparar cada una de ellas con la suma de las demás (concordancia específica)<sup>23</sup>. En nuestra muestra poblacional, el índice de kappa para la clasificación de RC bajo entre ambos métodos fue de 0,53 (IC del 95%, 0,49-0,57), lo que implica un grado de concordancia moderado. Sin embargo, en los otros dos grupos (moderado y alto) ésta fue mala, siendo de 0,07 (IC del 95%, -0,11 a 0,25) para un RC alto y de -0,12 (IC del 95%, -0,22 a -0,02) en el grupo de RC moderado.

Al calcular la media de los valores absolutos se detectó una diferencia significativa entre las puntuaciones obtenidas por ambas ecuaciones ( $p < 0,001$ ), las cuales son superiores en la ecuación de Framingham de

TABLA 1. Características generales de los pacientes

Variable	Mujeres	Varones	Total
Edad, años, media $\pm$ DE	55,33 $\pm$ 12	54,56 $\pm$ 11,55	54,86 $\pm$ 11,90
Colesterol total, mg/dl, media $\pm$ DE	234,86 $\pm$ 36,73	226,38 $\pm$ 41,85	231,13 $\pm$ 39,26
cHDL, mg/dl, media $\pm$ DE	67,85 $\pm$ 17,13	57,65 $\pm$ 14,99	63,37 $\pm$ 16,99
PAD, mmHg, media $\pm$ DE	77,36 $\pm$ 8,72	79,38 $\pm$ 9	78,25 $\pm$ 8,91
PAS, mmHg, media $\pm$ DE	133,29 $\pm$ 15,57	132,60 $\pm$ 14,5	132,99 $\pm$ 15,1
Diabetes, n (%)	65 (14,2)	69 (19,3)	134 (16,4)
Tabaquismo, n (%)	42 (9,2)	140 (39,1)	182 (22,3)

DE: desviación estándar; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

**TABLA 2. Pacientes farmacológicamente tratables (semFYC)**

Según ecuación de Framingham-Wilson	Según ecuación de Framingham-adaptado		
	Sí	No	Total
Sí	36 (4,42%)	146 (17,91%)	182 (22,33%)
No	0 (0%)	633 (76,67%)	633 (76,67%)
Total	36 (4,42%)	779 (95,58%)	815 (100%)

Wilson ( $11,36 \pm 8,45$ ) que en la de Framingham de REGICOR ( $4,78 \pm 3,2$ ). Al realizar una estratificación por categorías observamos que esta diferencia no se distribuyó de forma uniforme, sino que principalmente afectó a los riesgos moderado y alto: todos los pacientes clasificados como de riesgo bajo por Framingham lo fueron también por REGICOR, aunque sólo el 60% cumplió la relación inversa; todos los catalogados como moderados fueron considerados como de riesgo bajo por REGICOR; finalmente, en el Framingham se consideró con un riesgo alto a 117 pacientes (14,4%), mientras que en REGICOR sólo a 5 (0,6%); el resto fueron clasificados como con riesgo moderado ( $n = 60$ ) o bajo ( $n = 52$ ) ( $p < 0,001$ ). Esta gran variabilidad en las diferencias individuales se corresponde con la expresada por el índice kappa y se refleja en la figura 1.

Por último, hemos aplicado las recomendaciones de indicación de tratamiento hipolipemiante del grupo de dislipemias de la semFYC<sup>24</sup>, según las cuales deberían ser tratados con fármacos en prevención primaria, si no se alcanzan los objetivos terapéuticos con medidas no farmacológicas, todos los pacientes con RC alto y los diabéticos con RC moderado. Así pues, con el REGICOR se trataría sólo a 36 pacientes (4,42%), mientras que con la tabla de Framingham se trataría a 182 (22,33%), diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) que se expone en la tabla 2.

## DISCUSIÓN

Las tablas de RC de Framingham y de Framingham calibrada para la población española se correlacionan perfectamente en sus mediciones absolutas. Ello es lógico y es lo que se esperaba, ya que la tabla del REGICOR se ha construido a partir de la de Framingham mediante la aplicación de datos de prevalencia de FRCV y de incidencia de eventos coronarios del estudio REGICOR<sup>7</sup>.

Por otro lado, y debido precisamente a esta calibración, la tabla del REGICOR<sup>7,14</sup> aporta valores inferiores de RC en todas las categorías para un mismo sujeto. Ello significa que la ecuación de Framingham

sobrevalora el RC en la población española, y lo hace de un modo más acentuado en los grupos de RC moderado y alto, que son los que tienen mayor repercusión terapéutica<sup>24,25</sup>. En nuestra muestra poblacional hemos observado que un 37,2% de los sujetos descien-de en una categoría su RC (bajo, moderado, alto) al aplicar la tabla del REGICOR y que un 6,4% descien-de dos. Las implicaciones prácticas de estos resultados son importantes: la tabla de Framingham duplica el RC global en nuestra población a igualdad de FRCV (comparación de medias absolutas), y quintuplica el número de pacientes tratados si se aplican las reco-mendaciones del grupo de lípidos de la semFYC (tra-tamiento farmacológico en pacientes con RC alto defi-nido como  $\geq 20\%$  en 10 años, medido con las tablas de Framingham por categorías y que miden eventos gra-ves)<sup>24</sup>.

La utilización práctica de las tablas calibradas del REGICOR puede originar un descenso de tratamiento farmacológico en varones y hacerlo casi desaparecer en mujeres. Esta premisa no nos parece asumible debi-do a que la hipercolesterolemia se considera un factor de riesgo en España<sup>26</sup>. Además, a pesar de que en los ensayos clínicos se incluye a pocas mujeres, en un metaanálisis reciente se ha podido demostrar una reduc-ción de eventos coronarios en prevención primaria en mujeres (al excluir el estudio ALLHAT)<sup>27</sup>, y sobre todo en mujeres diabéticas<sup>28</sup>.

Precisamente la publicación de la tabla del estu-dio REGICOR pone de manifiesto la necesidad de establecer de nuevo el umbral de RC alto en función de los resultados de los ensayos clínicos que han demostrado una reducción de los eventos coronarios en prevención primaria en pacientes con un RC más bajo: el 15,2% en el WOSCOPS<sup>29</sup>, el 5,8% en el AF-CAPS<sup>30</sup>, el 9% en el ASCOT<sup>31</sup> y el 11,6% en el CARDS<sup>28</sup>, al asumir que la valoración con la fun-ción calibrada del RC es más ajustada a nuestra po-blación. La utilización del 20% como valor umbral para considerar a los pacientes como de RC alto es relativamente arbitraria y se basa en razones de coste-efectividad. De hecho, no todas las guías de disli-pemia aplican el mismo umbral, que varía entre el 15 y el 30%<sup>3,18,20,21,32</sup>. Además, el número global de pacientes tratados en cada lugar depende también de si se recomienda el tratamiento farmacológico de pacientes con RC moderado o incluso bajo<sup>18</sup>. Por otra parte, los estudios de coste-efectividad tienen limitaciones. A pesar de que algunos valoran el coste del tratamiento en función del descenso de los parámetros lipídicos<sup>33</sup>, parece mucho más «robusto» expresar el coste por año de vida ganado ajustado a la calidad (AVAC)<sup>34</sup>. Se considera que el tratamiento farmacológico tiene una buena relación coste-efecti-vidad en pacientes en prevención secundaria, pero en prevención primaria sólo la tiene en determina-dos pacientes. No obstante, la amplitud de rangos

para el coste por AVAC es mayor en la prevención primaria que en la secundaria y no sólo depende del RC del paciente, sino también de la edad, así como de la potencia y especialmente del precio del fármaco. De hecho, en un reciente estudio en el que se consideró que una cifra de 60.000 dólares por AVAC a los 35 años tenía una buena relación coste-efectividad era suficiente con un RC del 4,8% en 10 años en varones y del 4% en mujeres<sup>35</sup>.

Una limitación propia de nuestro estudio es la inclusión de pacientes que probablemente estaban en tratamiento farmacológico, tanto con antihipertensivos como con hipolipemiantes. Esto implica que el cálculo del RC para ellos queda sesgado y proporciona valores de riesgo inferiores. De todos modos, al ser cada paciente su propio control (con ambas tablas), la comparación global no se resiente, aunque el cálculo del porcentaje de pacientes que deben ser tratados si todos estuviesen sin tratamiento podría ser mayor con ambas tablas de riesgo.

La validez externa de la ecuación para otras zonas de España debe aceptarse con precaución, ya que la incidencia de cardiopatía isquémica varía en las distintas áreas geográficas, como ha puesto de manifiesto el estudio IBERICA (Investigación y Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda)<sup>12</sup>. Además, la calibración debe ser validada sobre la base de procedimientos poblacionales y de carácter prospectivo. En este sentido, y con la intención de solventar estos problemas, el grupo de investigadores del estudio REGICOR ha llevado a cabo un trabajo prospectivo de verificación con la participación de múltiples cohortes en todo el territorio nacional.

Por otro lado, al ser desconocida la tasa de incidencia de angina y de infarto agudo de miocardio silente en la población de Girona, los autores de la ecuación calibrada han utilizado los valores de Framingham. Ello probablemente confiere a la nueva tabla un carácter conservador, ya que es poco probable que los valores reales de Girona sean superiores a los de la ciudad americana. De todas maneras, es importante no olvidar que la medicina sigue siendo, en parte, un arte, lo que implica que la utilización de las tablas de RC y las recomendaciones que las acompañan debe considerarse como una ayuda para la toma de decisiones en la consulta.

## CONCLUSIÓN

La estimación que se obtiene al calcular el RC mediante la ecuación de Framingham puede causar un sobretreatment farmacológico. La correcta validación de la función calibrada, junto con la reconsideración del grado de riesgo a partir del cual se debe iniciar el tratamiento en prevención primaria, puede ser una herramienta de gran utilidad para una correcta actuación en este tipo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Estadísticas de morbilidad y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares en España [consultado 25 Jun 2003]. Disponible en: <http://cne.isciii.es/cardio/cvcardiovasculares.htm>
2. Marrugat J, Elosúa 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.
3. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J*. 1998;19:1434-503.
4. Villar F, Maiques A, Brotons C, Torcal J, Ortega R, Vilaseca J, et al, del Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPs. Prevención cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria*. 2001;28 Supl 2:13-26.
5. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
6. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7.
7. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Córdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
8. Menotti A, Lanti M, Puđu 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.
9. Hauterman S, Boshuizen HC, Verschuren VMM, Giampaolia S, Nissinen A, Menotti A, et al. Predicting cardiovascular risk in the elderly in different European countries. *Eur Heart J*. 2002;23:294-300.
10. Tomas L, Vares C, Pérez I, Puig T, Balaguer I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio Manresa. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1146-54.
11. Masià R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al, and the REGICOR Investigators. High prevalence of cardiovascular risk factors in Girona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:707-15.
12. Marrugat J, Fiol M, Sala J, Tormo MJ, Segura A, Muñoz J, et al. Variabilidad geográfica en España en las tasas de incidencia y mortalidad poblacionales por infarto agudo de miocardio en el Estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53 Supl 2:71.
13. Eguileta T, Muñoz J, Rohfz I, Riera M, García A, Tejera R, et al. Variabilidad geográfica en España en la mortalidad prehospitalaria y hospitalaria a 28 días por infarto agudo de miocardio. Estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol*. 2002;53 Supl 2:71-2.
14. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masià R, Marrugat J, and the REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Girona, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol*. 1998;27:599-604.
15. Lago Deibe F, Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Lapetra Peralta J, Llor Vilá C, Maiques Galán A, et al. Recomendaciones semFYC dislipemias. 2.ª ed. Barcelona: semFYC Ediciones; 2004. p. 19-31.
16. Córdoba García R, Ortega Sánchez-Pinilla R, Cabezas Peña C, Forés García D, Nebot Adell M, Robledo de Dios T. Recomendaciones sobre estilo de vida. *Aten Primaria*. 2001;28 Supl 2:27-41.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:33-50.
18. 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). Final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.

19. Lago Deibe F, Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Lapetra Peralta J, Llor Vilá C, Maiques Galán A. Recomendaciones semFYC dislipemias. 2.ª ed. Barcelona: semFYC Ediciones; 2004. p. 41-50.
20. Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Ortega Sánchez-Pinilla R, Vilaseca Canals J, et al. Actividades preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria*. 2003;32 Supl 2:15-29.
21. Wood D, Durrington P, Poulter N, McInnes G, Reen A, Gras R. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart*. 1998;80 Suppl 2:1-29.
22. Comité Internacional de Clasificación de la WONCA. Clasificación Internacional de Atención Primaria CIAP-2. 2.ª ed. Barcelona: Masson S.A.; 1999. p. 91-9.
23. Latour J, Abaira V, Cavello JB, López Sánchez J. Las mediciones clínicas en cardiología: validez y errores de medición. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50:117-28.
24. Grupo de Dislipemias semFYC. Recomendaciones semFYC dislipemias [consultado 19 Dic 2003]. Disponible en: [www.semfyces/uploads/entrades/entrada/99765/recomendaciones.doc](http://www.semfyces/uploads/entrades/entrada/99765/recomendaciones.doc)
25. Brotons C, Maiqués A. ¿Debe administrarse terapia farmacológica hipolipemiante en normolipémicos o hiperlipémicos leves con factores de riesgo coronario? Argumentos en contra. *Rev Esp Cardiol*. 1997;49:486-91.
26. Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR. ¿Era necesario demostrar también que en España la hipercolesterolemia y el tabaco son factores de riesgo cardiovascular? *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1141-2.
27. Walsh J, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA*. 2004;291:2243-52.
28. Colhoun H, Betteridge D, Durrington P, Timan G, Neil H, Livingstone S, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes to the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
29. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles GC, Lorimer AR, McFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
30. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro D, Beere P, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
31. Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
32. Brotons C, Ciurana R, Franzi A, Rosa García M, Isacha A, Tobias J, et al. Hipercolesterolemia. Guies de pràctica clínica i material docent. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2002. p. 15-7.
33. Gómez Gerique JA. Costes de la enfermedad cardiovascular. ¿El beneficio del tratamiento farmacológico de la evolución de la concentración del colesterol justifica su coste? *Clin Invest Arteriosclerosis*. 2002;14 Supl 3:51-9.
34. Plans-Rubio P. Cost-effectiveness of cardiovascular prevention programs in Spain. *Int J Technol Asses Health Care*. 1998;14:320-30.
35. Jönsson B. Economics of drug treatment: for which patients is it costeffective to lower cholesterol? *Lancet*. 2001;358:1251-6.