

Artículo original

Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR

Jaume Marrugat^{a,*}, Joan Vila^a, José Miguel Baena-Díez^{a,b,c}, María Grau^a, Joan Sala^d, Rafel Ramos^{c,e,f}, Isaac Subirana^{a,g}, Montserrat Fitó^{a,h} y Roberto Elosua^{a,g}

^a Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular, Instituto Municipal de Investigación Médica, Barcelona, España

^b Centro de Atención Primaria La Marina, Barcelona, España

^c Fundació Jordi Gol i Gurina, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Josep Trueta, Institut Català de la Salut, Girona, España

^e Unitat de Recerca d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Girona, España

^f Facultat de Medicina, Universitat de Girona, Girona, España

^g CIBER Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, España

^h CIBER de Obesidad y Nutrición, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 13 de agosto de 2010

Aceptado el 13 de diciembre de 2010

On-line el 8 de abril de 2011

Palabras clave:

Prevención primaria
Enfermedades cardiovasculares
Cardiopatía isquémica
Funciones de riesgo

Keywords:

Primary prevention
Cardiovascular diseases
Coronary disease
Risk function

RESUMEN

Introducción y objetivos: El cribado del riesgo cardiovascular requiere de tablas de riesgo precisas. Se analiza la validez relativa de la función de REGICOR adaptada de la original de Framingham, y la distribución poblacional de acontecimientos cardiovasculares a 10 años según grupos de riesgo.

Métodos: Se siguió entre 2006 y 2009 a una cohorte poblacional, reclutada entre 1995 y 2000, de 3.856 participantes de 35 a 74 años de Girona combinando el cruce con el registro de mortalidad, examen presencial y llamadas telefónicas. Los factores de riesgo cardiovascular se midieron con metodología estandarizada. Los acontecimientos de interés fueron los coronarios.

Resultados: Se acumularon 27.487 personas-año (120 acontecimientos coronarios) y se siguió al 97% de los participantes (media, 7,1 años). La validez de los coeficientes de regresión estimados con los datos de la cohorte fue buena: no difirieron de los originales de la función de Framingham. La calibración de la función fue buena: la incidencia de acontecimientos coronarios en los grupos de deciles de riesgo no difirió de la observada ($p = 0,127$ en mujeres y $p = 0,054$ en varones). El estadígrafo C (discriminación) fue 0,82 (intervalo de confianza del 95%, 0,76-0,88) en las mujeres y 0,78 (intervalo de confianza del 95%, 0,73-0,83) en los varones. Más del 50% de los acontecimientos cardiovasculares ocurrió en el grupo del 5 al 14,9% de riesgo a 10 años.

Conclusiones: La función estudiada predice con precisión y exactitud los acontecimientos coronarios a 10 años. La estratificación de riesgo se puede simplificar a bajo (< 5%), moderado (5-9,9%), alto (10-14,9%) y muy alto ($\geq 15\%$).

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Relative Validity of the 10-Year Cardiovascular Risk Estimate in a Population Cohort of the REGICOR Study

ABSTRACT

Introduction and objectives: Cardiovascular risk screening requires accurate risk functions. The relative validity of the Framingham-based REGICOR adapted function is analyzed and the population distribution of cardiovascular 10-year cardiovascular events is described by risk group.

Methods: A population cohort of 3856 participants recruited between 1995 and 2000, aged 35 to 74 years from Girona without symptoms of cardiovascular diseases, was followed between 2006 and 2009. Standardized laboratory and blood pressure measurements, questionnaires, and case definitions were used. The follow-up combined cross-linkage of our databases with our regional mortality registry, reexamination, and telephone contact with participants. Coronary disease endpoints alone were considered.

Results: A total of 27 487 person-years were obtained (mean follow-up 7.1 years), and the follow-up was achieved in 97% of participants (120 coronary disease events). Validity was good: the regression coefficients estimated with the cohort data did not differ from those obtained in the original Framingham function. Function calibration was good: the observed incidence of cardiovascular events in the decile groups of risk did not differ from the function prediction ($P = .127$ in women, and $P = .054$ in men). The C statistic (discrimination) was 0.82 (95% confidence interval, 0.76-0.88) in women, and 0.78 (95% confidence interval, 0.73-0.83) in men. More than 50% of cardiovascular events occurred in participants whose 10-year risk was 5% to 14.9%.

* Autor para correspondencia: Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular, Instituto Municipal de Investigación Médica, Dr. Aiguader 88, 08003 Barcelona, España. Correo electrónico: jmarrugat@imim.es (J. Marrugat).

Conclusions: The studied function accurately predicts coronary disease events at 10 years. Risk stratification could be simplified in 4 groups: low (<5%), moderate (5%-9.9%), high (10%-14.9%) and very high ($\geq 15\%$).

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

CV: cardiovascular
REGICOR: *Registre Gironí del Cor* (Registro Gerundense del Corazón)

INTRODUCCIÓN

La forma más coste-efectiva de controlar la importante carga sanitaria y de mortalidad de las enfermedades cardiovasculares (CV)^{1,2} consiste en reducir su incidencia. Sin embargo, no está claro cuál es la mejor estrategia para alcanzar este objetivo³⁻⁵. La prevención de las enfermedades CV se fundamenta, por un lado, en las intervenciones poblacionales en salud pública que se basan en la promoción de estilos de vida saludables como la actividad física, la dieta equilibrada y la abstinencia del tabaco⁶ y, por otro, en el cribado oportunista en las consultas médicas. Dicho cribado se realiza mediante las funciones de riesgo CV que valoran y cuantifican el riesgo de sufrir una enfermedad CV a 10 años. Se trata de funciones multifactoriales que proporcionan una puntuación basada en el sexo, la edad y los factores de riesgo CV tradicionales⁷. Estas funciones tienen la ventaja de ser simples y fáciles de entender tanto para los médicos como para los pacientes⁸. Para garantizar la aplicabilidad de estas funciones a poblaciones con riesgos CV diferentes, ha sido necesaria su adaptación a las diferentes realidades epidemiológicas de cada país⁹⁻¹¹. Las tablas de riesgo CV de REGICOR (*Registre Gironí del Cor*), que acomodan la función de Framingham a las características de incidencia de cardiopatía isquémica y prevalencia de factores de riesgo locales^{11,12}, se validaron en una cohorte española seguida durante 5 años¹³.

Los puntos de corte que definen los grupos de riesgo bajo, moderado o alto tienen implicaciones prácticas a la hora de decidir medidas de intervención farmacológicas. Este dintel de riesgo depende de los beneficios potenciales expresados en términos de acontecimientos prevenibles según la distribución del riesgo en la población, y suele estar definido por un consenso de expertos. Clásicamente, en la función original de Framingham se describe el riesgo < 5% como bajo, moderado si está en un 5-9,9%, moderado en un 10-19,9%, alto en un 20-39,9% y muy alto cuando es $\geq 40\%$. En España, se ha recomendado utilizar un punto de corte en un riesgo del 10% a 10 años al usar las tablas adaptadas de REGICOR para iniciar el abordaje farmacológico de la dislipemia¹⁴⁻¹⁶.

Es importante perfeccionar las funciones de riesgo para identificar con mayor precisión a la población con riesgo de enfermedad CV¹⁷.

Los objetivos del presente trabajo son estudiar la distribución poblacional de riesgo CV a 10 años y analizar la validez, la calibración y la discriminación de la función de REGICOR adaptada de la original de Framingham para acontecimientos coronarios.

MÉTODOS

Diseño y participantes

Partiendo de una cohorte de 4.782 individuos (1.748 reclutados en 1995 y 3.034 en 2000) de edades entre 25 y 74 años en la

provincia de Girona, se realizó un seguimiento entre 2006 y 2009 de los 3.782 que reunían los criterios de elegibilidad. Para este análisis se ha excluido a los sujetos que se negaron a participar, los que ya tenían alguna enfermedad CV sintomática en el momento de la inclusión y los menores de 35 años.

Se seleccionó a los participantes mediante un muestreo aleatorio bietápico: en la primera etapa se seleccionaron poblaciones y en la segunda, el mismo número de varones y mujeres para cada población, estratificados por grupos de edad de 10 años, a partir del censo más reciente (1991 y 2001, respectivamente). La tasa de participación fue superior al 71% en ambos estudios¹⁸.

Determinaciones

Sintéticamente, las mediciones realizadas a los participantes que afectan al presente trabajo se llevaron a cabo por procedimientos estandarizados^{18,19}. Se aplicó un cuestionario adaptado de antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia y sus tratamientos. La presión arterial se midió tras 5 min de reposo con un esfigmomanómetro de mercurio en 1995 y aneroide automático en 2000, periódicamente calibrados (la mejor de dos determinaciones con un intervalo de 10 min).

Se obtuvo una muestra de sangre tras 10 a 14 h de ayuno de todos los participantes y se determinó la concentración de colesterol total, glucosa y triglicéridos por métodos enzimáticos, y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) por metodología directa (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza)¹⁸. La concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad se estimó a partir de la fórmula de Friedewald cuando la trigliceridemia era < 300 mg/dl.

A efectos descriptivos, se han usado las siguientes definiciones: a) hipertensión arterial: participantes previamente diagnosticados o tratados o que presentaran cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o de presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg; b) diabetes mellitus: participantes previamente diagnosticados o tratados o que presentaban cifras de glucemia basal ≥ 126 mg/dl; c) consumo de tabaco: consumidores de 1 o más cigarrillos al día y ex fumadores de menos de 1 año, y d) hipercolesterolemia: participantes con cifras de colesterol total ≥ 240 mg/dl o previamente diagnosticados o tratados.

Seguimiento y acontecimientos de interés

El seguimiento de la cohorte incluyó la encuesta estructurada telefónica a los participantes para determinar si habían padecido alguna enfermedad CV desde su inclusión en el estudio, pero sólo se consideró como acontecimientos de interés la aparición de angina de pecho o infarto de miocardio mortal o no.

La base datos de los participantes se cruzó con el Registro de Mortalidad de Cataluña y con el Índice de Mortalidad del Ministerio de Salud cuando no se conocía el estado vital para identificar a los individuos fallecidos a partir de la causa fundamental consignada en el boletín estadístico de defunción. Se recogieron los diagnósticos de las autopsias cuando se realizaron, y se revisó la historia clínica de los hospitales de la región en las muertes de causa CV.

Para validar los acontecimientos no mortales, se investigó la historia clínica de quienes habían sufrido ictus, infarto de miocardio o angina de pecho.

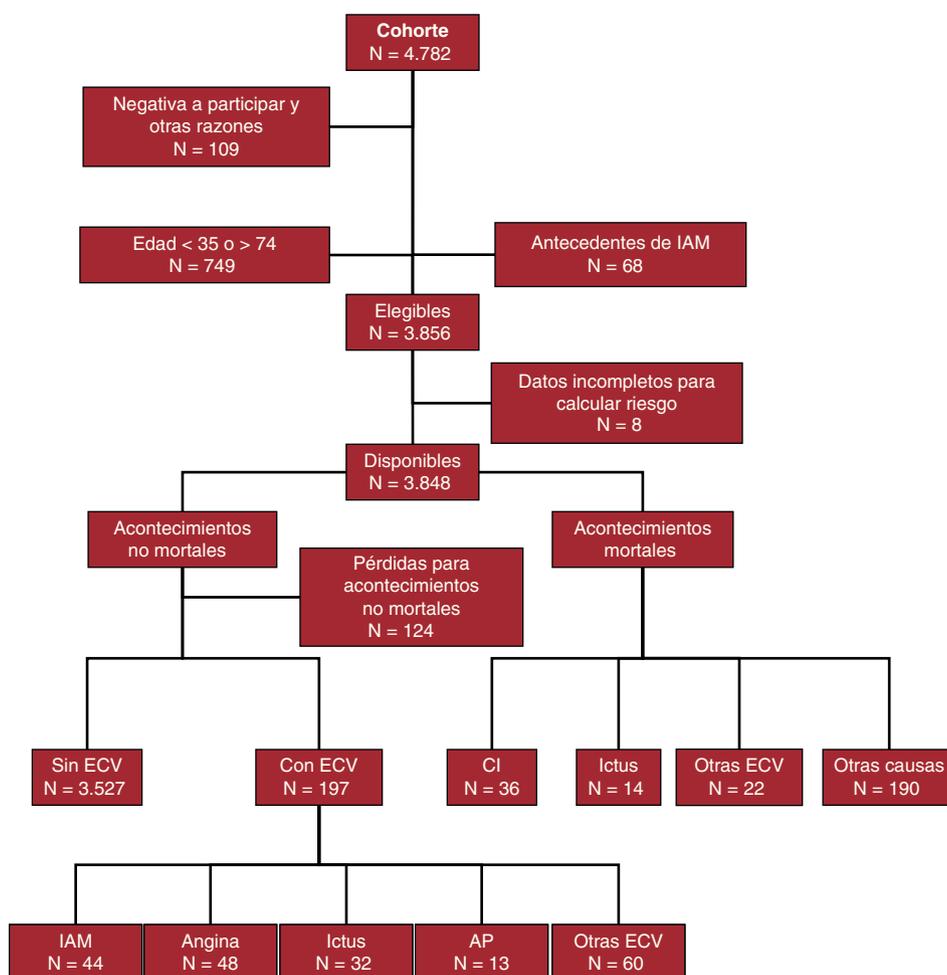


Figura 1. Participantes y diagrama de flujo de la inclusión de participantes, y aparición de primeros acontecimientos mortales y no mortales durante el seguimiento (sólo se describe el primer acontecimiento en los casos no mortales en que ha habido más de uno en el seguimiento; el orden de precedencia es: infarto de miocardio > angina > ictus > arteriopatía periférica > otras cardiovasculares). AP: arteriopatía periférica; CI: cardiopatía isquémica; ECV: enfermedad cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio.

Tabla 1

Características de los 3.724 participantes con seguimiento completo en el estudio de seguimiento de las cohortes de 1995 y 2000 de Girona del estudio REGICOR (Registre Gironí del Cor)

	Mujeres	Varones	p
Pacientes	1.934	1.790	
Edad (años)	54,1 ± 11,0	54 ± 11,3	0,74
Consumo de tabaco	268 (14,0)	548 (31,2)	< 0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	129,5 ± 21,8	136,1 ± 19,0	< 0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	77,4 ± 10,3	81,6 ± 9,9	< 0,001
Hipertensión arterial	843 (45,4)	887 (51,7)	< 0,001
Tratamiento farmacológico de la hipertensión ^a	316 (37,5)	202 (22,8)	< 0,001
Glucemia (mg/dl)	101,3 ± 24,2	108,3 ± 28,7	< 0,001
Diabetes mellitus	241 (12,9)	296 (17,2)	< 0,001
Tratamiento farmacológico de la diabetes ^b	72 (30,5)	86 (29,2)	0,734
Colesterol total (mg/dl)	228 ± 43,5	224,2 ± 41,2	0,008
Colesterol unido a HDL (mg/dl)	55,7 ± 13,5	46,7 ± 11,6	< 0,001
Colesterol unido a LDL (mg/dl)	153,1 ± 39,5	153,3 ± 37,1	0,883
Hipercolesterolemia (> 240 mg/dl o tratados)	724 (39,8)	614 (36,4)	0,039
Tratamiento hipolipemiente	130 (6,8)	113 (6,3)	0,606

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

^a Sobre el total de hipertensos.

^b Sobre el total de diabéticos.

Atendiendo a la información recolectada en cada caso, un comité de asignación de acontecimientos clasificó los casos siguiendo una metodología estandarizada. Se consideró angina cuando se cumplía alguno de los siguientes criterios: cambios en el segmento ST del electrocardiograma asociados con dolor en el pecho que se normalizaba al desaparecer el dolor torácico, angiografía coronaria con oclusión > 50%, prueba de esfuerzo positiva o cualquier otra prueba de isquemia miocárdica con resultado positivo. Para el diagnóstico de infarto de miocardio, se siguieron los criterios de la Organización Mundial de la Salud y las nuevas definiciones de infarto de miocardio¹⁹. El ictus incluyó a los pacientes cuyo diagnóstico principal en la historia clínica hospitalaria fuera ictus hemorrágico, isquémico o no filiado: el comité de clasificación de casos tuvo en cuenta los síntomas y

los resultados de la tomografía computarizada. Se excluyeron las hemorragias subaracnoideas y el trastorno isquémico transitorio.

Aspectos éticos

Los participantes firmaron un consentimiento informado en el momento de la inclusión que contenía, entre otras, la autorización para ser seguidos posteriormente. El comité ético local aprobó los estudios, y los resultados de las pruebas se enviaron a los participantes. Se siguieron las directrices nacionales e internacionales de estudios en humanos y la normativa legal española sobre confidencialidad de los datos personales.

Tabla 2

Tasa de incidencia a 10 años por Kaplan-Meier, número de participantes en la cohorte de Girona de 35 a 74 años y proporción de acontecimientos cardiovasculares ocurridos en cuatro grupos de riesgo cardiovascular en los 3.724 participantes con seguimiento completo, por sexos

Riesgo cardiovascular a 10 años (%)	< 5	5-9,9	10-14,9	≥ 15	Total
<i>Mujeres</i>					
Población	1.508	349	57	20	1.934
Población en el grupo (%)	78	18	2,9	1,0	100
Riesgo medio predicho en el grupo (%)	2,1	6,7	11,9	17,4	3,4
Incidencia a 10 años CI (%)	2,0	8,4	7,6	23,1	3,6
Incidencia a 10 años ACV (%)	0,9	0,3	3,6	5,0	0,9
Incidencia de CI o ACV (%)	2,9	8,7	11,2	27,4	4,5
Número de CI en 10 años	16 (35,6)	20 (44,4)	6 (13,3)	3 (6,7)	45 (100)
Número de ACV en 10 años	14 (77,8)	1 (5,6)	2 (11,1)	1 (5,6)	18 (100)
Número de CI o ACV en 10 años	29 (46,8)	21 (33,9)	8 (12,9)	4 (6,5)	62 (100)
<i>Varones</i>					
Población	941	550	183	116	1.790
Población en el grupo (%)	52,6	30,7	10,2	6,5	100
Riesgo medio predicho en el grupo (%)	2,8	7,1	12,0	19,9	6,2
Incidencia a 10 años CI (%)	2,4	5,5	15,8	14,8	5,6
Incidencia a 10 años ACV (%)	1,0	4,1	6,7	10,5	3,1
Incidencia de CI o ACV (%)	3,4	8,6	20,5	24,4	8,2
Número de CI en 10 años	15 (20,0)	24 (32,0)	22 (29,3)	14 (18,7)	75 (100)
Número de ACV en 10 años	5 (16,7)	13 (43,3)	6 (20)	6 (20)	30 (100)
Número de CI o ACV en 10 años	20 (19,8)	35 (34,7)	27 (26,7)	19 (18,8)	101 (100)

ACV: acontecimientos cerebrovasculares; CI: cardiopatía isquémica.

Tabla 3

Comparación de los coeficientes originales para las variables de la función de Framingham con los obtenidos en un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado con los datos de la cohorte de Girona por sexos

	Mujeres					Varones				
	Framingham original		REGICOR mejor Cox		z-score p	Framingham original		REGICOR mejor Cox		z-score p
	Coefficiente	EE	Coefficiente	EE		Coefficiente	EE	Coefficiente	EE	
<i>Edad</i>	0,338	0,074	0,217	0,23	0,617	0,049	0,005	0,071	0,014	0,133
<i>Edad²</i>	-0,003	0,001	-0,001	0,002	0,422	-	-	-	-	-
<i>Colesterol total (1 mg)</i>	0,005	0,002	0,005	0,004	0,944	0,007	0,001	0,013	0,003	0,073
<i>Colesterol de HDL (1 mg)</i>	-0,027	0,005	-0,045	0,014	0,216	-0,027	0,005	-0,054	0,013	0,051
<i>Clasificación presión arterial</i>										
PAS < 120 y PAD < 80	-0,52	0,256	-1,213	0,835	0,427	-0,009	0,194	-0,581	0,605	0,368
PAS 120 a ≤ 129 o PAD 80 a ≤ 84	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PAS 130 a ≤ 139 o PAD 85 a ≤ 89	-0,049	0,231	0,06	0,545	0,854	0,275	0,171	-0,011	0,459	0,559
PAS 140 a ≤ 159 o PAD 90 a ≤ 99	0,269	0,205	-0,545	0,536	0,156	0,524	0,159	0,243	0,405	0,518
PAS ≥ 160 o PAD ≥ 100	0,485	0,218	0,466	0,516	0,973	0,631	0,173	0,392	0,437	0,61
<i>Diabetes mellitus</i>	0,617	0,212	0,36	0,354	0,533	0,417	0,177	0,085	0,288	0,326
<i>Fumadores actuales</i>	0,283	0,142	0,843	0,663	0,408	0,53	0,104	0,594	0,258	0,817

EE: error estándar; HDL: lipoproteínas de alta densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables continuas expresadas como media ± desviación estándar o como mediana [percentiles 25 y 75] si no seguían una distribución normal. Las variables categóricas se presentan como porcentajes.

Se utilizó el método de imputación múltiple (10 imputaciones) para estimar los datos perdidos en las variables necesarias para el cálculo del riesgo CV de 379 (9,7%) participantes²⁰. Sólo se descartó a 8 por presentar una variabilidad de las estimaciones obtenidas superior al percentil 97,5.

Los análisis exploratorios realizados sobre la distribución de los acontecimientos coronarios según los grupos de riesgo coronario originales de Framingham y luego aplicados a la función recalibrada de REGICOR indicaron que la clasificación del riesgo que mejor se adaptaba a las necesidades clínicas era considerar cuatro

categorías de probabilidad de acontecimiento CV a 10 años, de acuerdo con la función REGICOR adaptada de Framingham: < 5%, 5-9,9%, 10-14,9% y ≥ 15%.

La validez relativa de la función se analizó comparando los coeficientes de las funciones originales de Framingham de cada variable para cada sexo con los estimados con modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados con los datos de nuestra cohorte (mejor Cox), mediante la prueba de la puntuación z^{9,21}. Por razones de poder estadístico, los modelos se ajustaron con el colesterol total y el cHDL como variables continuas.

Para determinar la calibración (precisión de la estimación del riesgo absoluto comparándola con las tasas de incidencia reales) de la función adaptada a las tasas observadas de acontecimientos, se empleó una prueba de calibración para cada sexo. Se utilizó la versión creada por D'Agostino y Nam de la prueba de Hosmer y Lemeshow de bondad de ajuste, basada en una distribución de χ^2

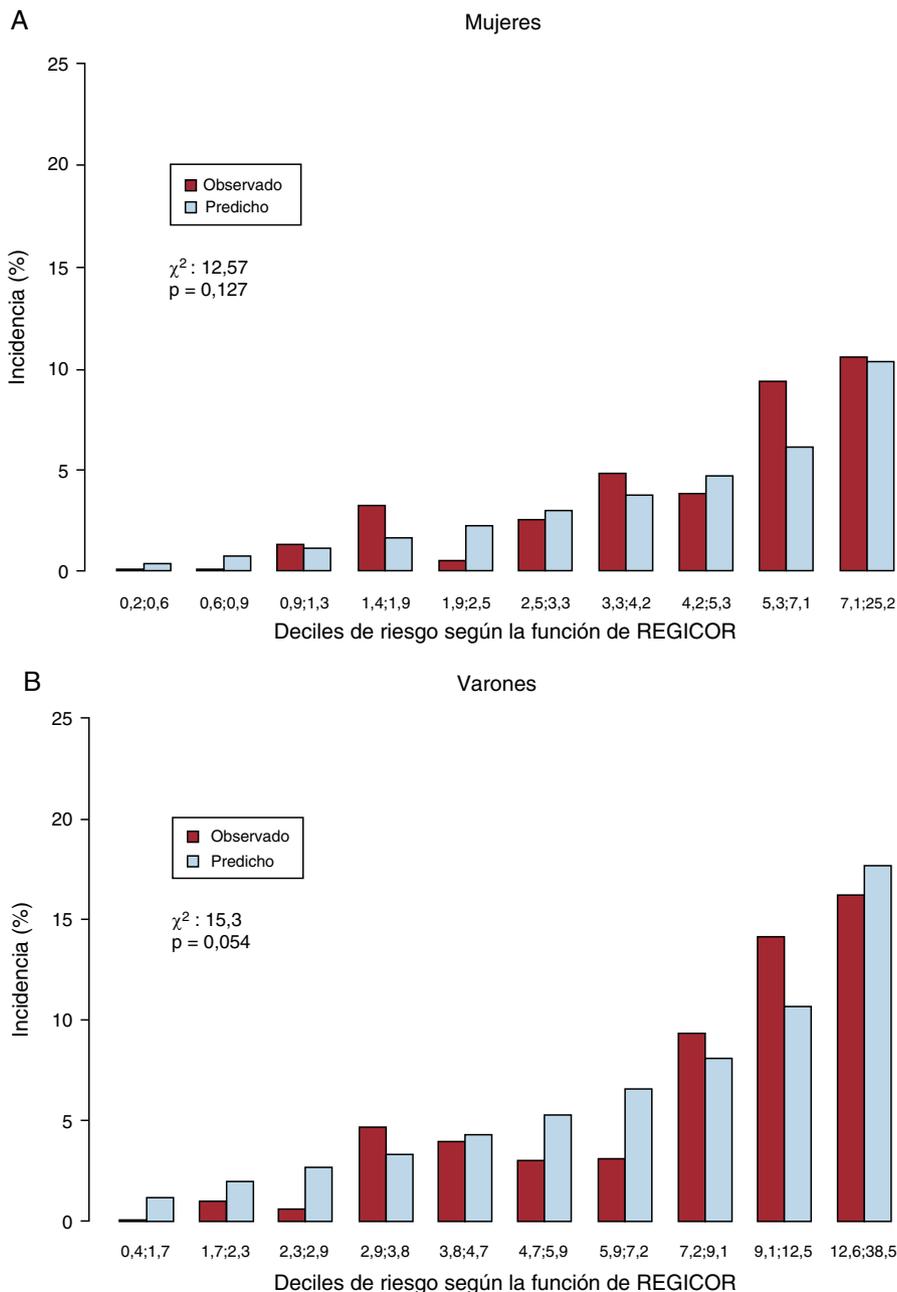


Figura 2. Calibración de la función de riesgo de REGICOR adaptada de Framingham en la predicción de acontecimientos coronarios a 10 años: acontecimientos predichos y observados por deciles de riesgo.

para 10 grupos de riesgo (deciles) según la función^{10,21}. La discriminación, o capacidad del modelo adaptado de separar a los participantes que presentaron un acontecimiento de los que no, se analizó mediante el estadígrafo C por sexos. Este estadígrafo lleva implícita la evaluación combinada de sensibilidad y especificidad del modelo, que puede representarse mediante áreas bajo la curva *receiver operating characteristics*. Valores alrededor de 0,5 indican que el modelo no discrimina mejor que el azar, mientras que los superiores a 0,7 suponen una correcta discriminación.

Se utilizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para calcular la tasa acumulada de incidencia de acontecimientos coronarios.

RESULTADOS

De los 4.782 participantes reclutados en 1995 y 2000, se excluyó a 934 por diferentes motivos (fig. 1). La tasa de seguimiento de los 3.848 participantes sin antecedentes de enfermedad CV finalmente incluidos fue del 100% para mortalidad y el 96,8% para acontecimientos no mortales. Los 3.724 participantes de quienes se pudo completar el seguimiento acumularon 27.487

personas-año de seguimiento, con un seguimiento medio de $7,1 \pm 2,8$ años.

Las características basales de los 3.724 participantes de la cohorte con seguimiento completo se presentan en la tabla 1. La proporción de la población de 35 a 50 años con colesterol total < 180 mg/dl, presión arterial < 120/< 80 mmHg, que no había fumado nunca y no era diabética fue aproximadamente del 5,8%. La proporción de participantes que presentaban colesterol total < 240 mg/dl, presión arterial < 140/< 90 mmHg, sin ser fumadores ni diabéticos fue del 37,1%.

En la tabla 2 se presenta la distribución de participantes y proporción de acontecimientos CV en cuatro grupos de riesgo coronario en el seguimiento a 10 años de los 3.724 participantes con seguimiento completo, por sexos. Destaca que la mayor parte de los acontecimientos CV se acumulan en la población cuyo riesgo CV a 10 años se sitúa entre el 5 y el 15%: el 61,4 en varones y el 45,9% en mujeres, en las que además el 46,8% de los acontecimientos se produjo en el grupo de riesgo < 5%. La distribución detallada de acontecimientos se puede ver en la figura 1.

En la tabla 3 se muestran los coeficientes de regresión de las variables de la función de Framingham originales y los obtenidos en el mejor modelo de Cox de la función ajustada a los datos de

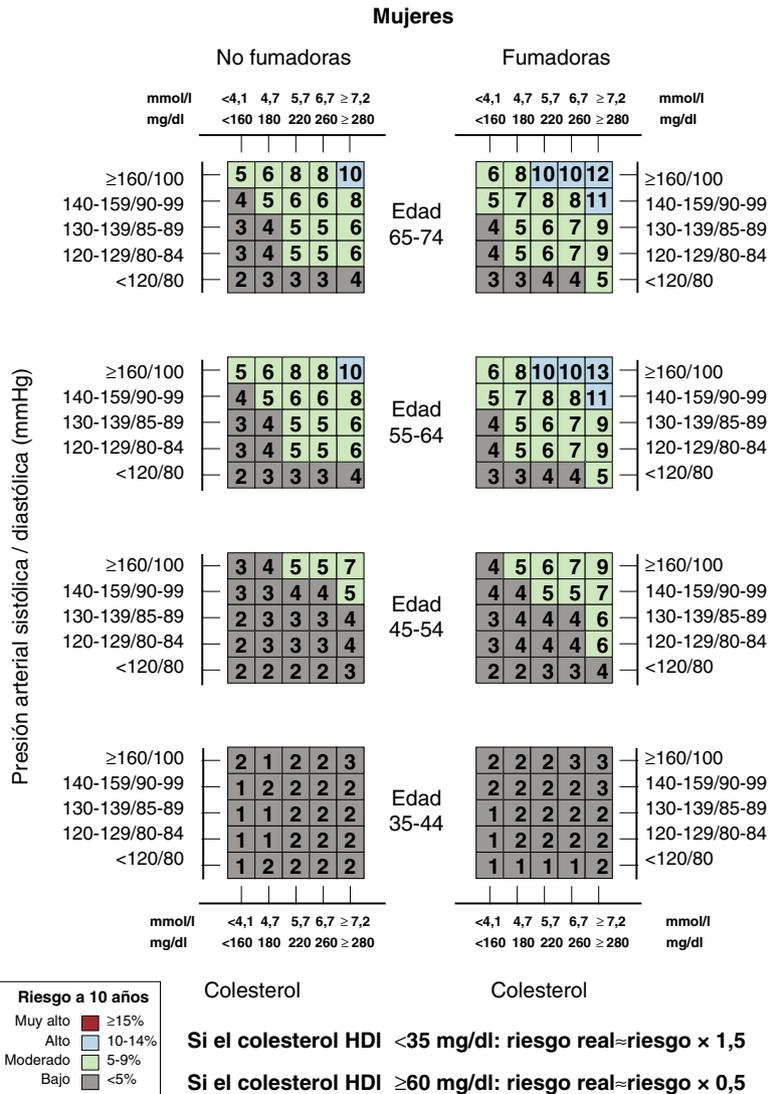


Figura 3. Tablas de riesgo de REGICOR adaptadas de Framingham y simplificadas con cuatro grupos de riesgo basados en los puntos de corte de riesgo a 10 años propuestos por expertos de varias comunidades autónomas y en la concentración de acontecimientos. HDL: lipoproteínas de alta densidad.

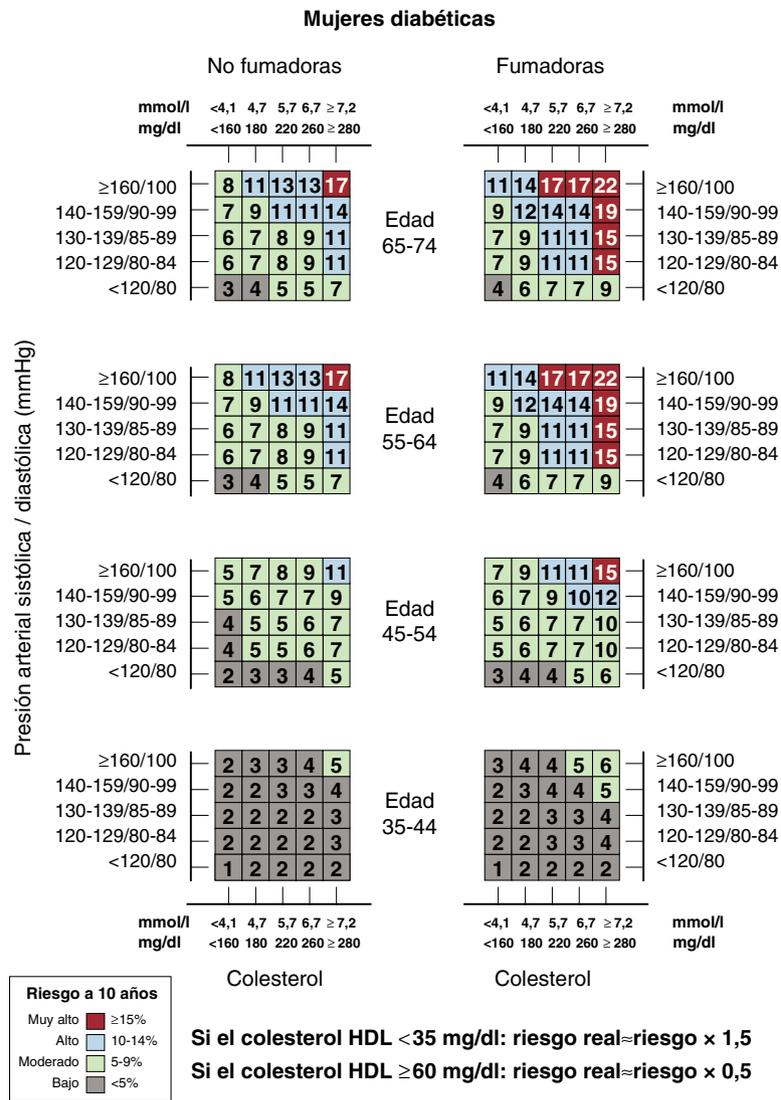


Figura 3. (Continuación)

seguimiento de la cohorte de REGICOR, incluyendo únicamente los acontecimientos coronarios. En ninguno de los casos el valor de ambos coeficientes difirió significativamente. Los resultados se mantuvieron incluso tras ajustar por tratamiento de la dislipemia y la hipertensión.

En la figura 2 se muestra la distribución de acontecimientos coronarios observados en la cohorte en los deciles de riesgo predicho por la función REGICOR adaptada de Framingham. La tasa de acontecimientos observada dentro de cada decil de riesgo no difirió significativamente de la predicha por la función de riesgo (calibración): prueba de Hosmer adaptada, $p = 0,127$ para mujeres y $p = 0,054$ para varones.

El estadígrafo C para la función de Framingham adaptada por sexos fue de 0,82 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,76-0,88) en las mujeres y 0,78 (IC del 95%, 0,73-0,83) en los varones.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio confirman la validez relativa de la función de riesgo coronario de REGICOR adaptada de la original de Framingham, e indican que el 56% de acontecimientos CV (el 60 de acontecimientos coronarios y el 46% cerebrovasculares) ocurre en sujetos cuyo riesgo a 10 años se

encuentra entre el 5 y el 15%. Estos hallazgos corroboran los del estudio VERIFICA en una cohorte seguida a 5 años¹³. Proponemos simplificar los niveles de riesgo que producen las tablas de REGICOR a cuatro estratos: < 5%, que indicaría bajo riesgo; 5-9,9%, que indicaría riesgo moderado; 10-14,9%, que indicaría alto riesgo, y ≥ 15%, que incluiría a los de muy alto riesgo (fig. 3). Esta nueva estratificación se fundamenta en la distribución de la población en función del riesgo y la distribución observada de los acontecimientos: se intenta evitar la existencia artificial de subgrupos de riesgo (como > 20% a 10 años) con poca población y aún menos casos. En los grupos de riesgo moderado y alto es donde se produce el mayor número de acontecimientos a pesar de que la tasa de incidencia no es muy elevada.

La población que alcanza los 50 años de edad con colesterol total < 180 mg/dl, presión arterial < 120/< 80 mmHg, sin haber fumado nunca ni ser diabética, tiene una probabilidad ínfima de sufrir enfermedad CV. Sin embargo, menos del 4% de la población de 50 años de Estados Unidos se encuentra en esta situación²². En nuestro estudio constatamos que la población de estas características con edad entre 35 y 50 años no supera el 6%. Este hallazgo indica que existe aún un amplio margen para actuar preventivamente, incluso relajando un poco los criterios (colesterol total < 240 mg/dl y presión arterial < 140/< 90 mmHg) que aumentan dicho porcentaje hasta el 37% aproximadamente.

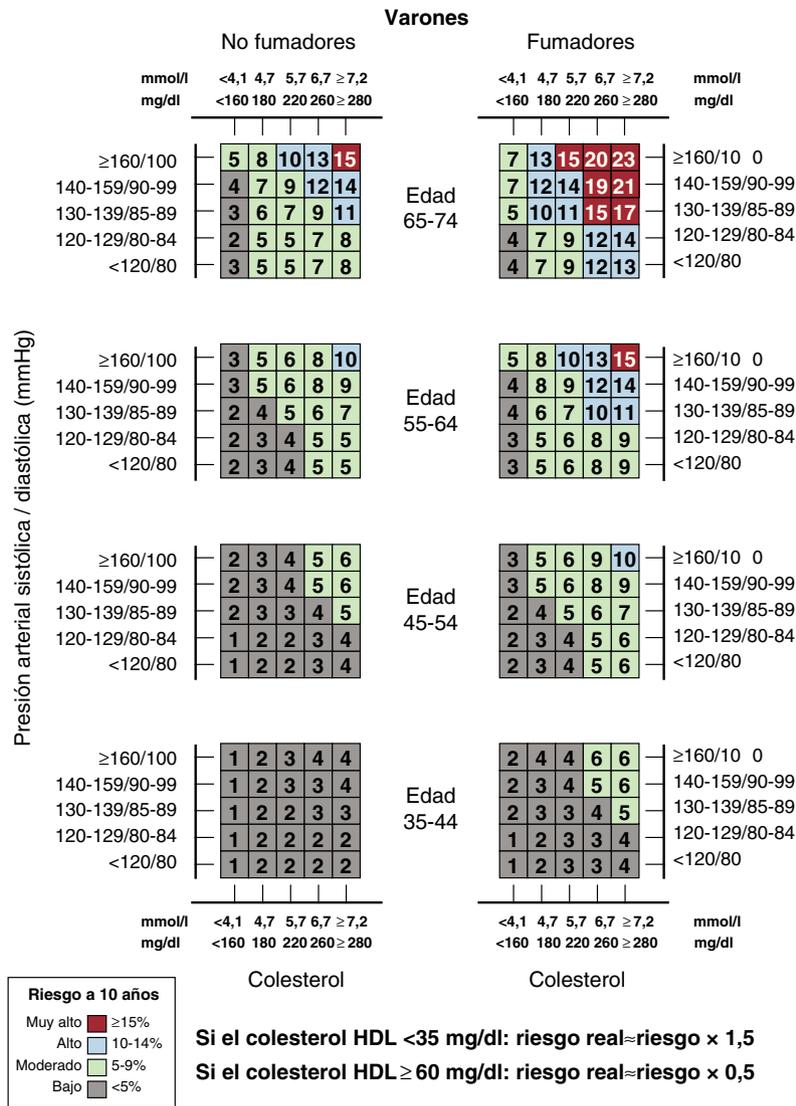


Figura 3. (Continuación)

Tablas de riesgo mejorables

Las funciones de riesgo constituyen el sistema preferido de cribado de riesgo CV, e incluyen sexo, edad, colesterol total y cHDL, presión arterial, consumo de tabaco y diabetes mellitus. Sólo la versión de las tablas de riesgo CV de Framingham adaptada por REGICOR está validada para su uso en población española¹³. Las tablas de Framingham originales sobrestiman en más de 2,5 veces el riesgo real de la población española¹¹. Una limitación de este tipo de tablas es que no dan una idea correcta del riesgo CV más allá de los 10 años a causa de los posibles cambios en los factores de riesgo con el paso del tiempo²³; además, la edad límite para su uso son los 74 años.

La función de Framingham y sus derivadas están diseñadas para predecir acontecimientos coronarios. A pesar de que disponemos de los acontecimientos cerebrovasculares, no puede realizarse ninguna inferencia sobre la posible predicción de esta enfermedad, ya que esta es más incidente en población de edad más avanzada que la considerada en nuestra cohorte. Algunos de los coeficientes de algunas variables estimadas con el modelo de Cox con los datos de nuestra cohorte difieren algo de los originales (en ningún caso significativamente). Ello puede atribuirse probablemente al distinto manejo de los factores de riesgo hace 60 años, cuando se

estimaron los coeficientes originales del actual y al pequeño número de acontecimientos coronarios ocurridos en nuestra cohorte, especialmente en mujeres. También es probable que este bajo número de acontecimientos sea la razón para que la predicción en los deciles 4 y 9 de la figura 2 en la que se evalúa la calibración de la función sea menos precisa que en el resto.

Las tablas de riesgo coronario Framingham REGICOR recalibradas probablemente puedan aplicarse a la mayoría de las comunidades autónomas, a la vista de la relativamente baja variabilidad general existente en la prevalencia de los factores de riesgo CV entre ellas. Sin embargo, es posible que precisen recalibraciones y validaciones específicas las comunidades de Canarias, Extremadura y Andalucía, cuyas prevalencias destacan por elevadas en varios factores de riesgo²⁴.

Idealmente, el máximo de acontecimientos coronarios a 10 años se debería concentrar en la población de alto riesgo²⁵, definido por un dintel de riesgo a 10 años acordado por consenso de expertos generalmente²⁶. Sin embargo, más del 50% de los acontecimientos se concentran en aproximadamente el 30% de la población de 35 a 74 años que tiene riesgo entre el 5 y el 15%. Las razones para este fenómeno son complejas, entre ellas que hay una notable variabilidad individual en la susceptibilidad a los efectos aterogénicos de cada factor de riesgo, relacionada con factores genéticos

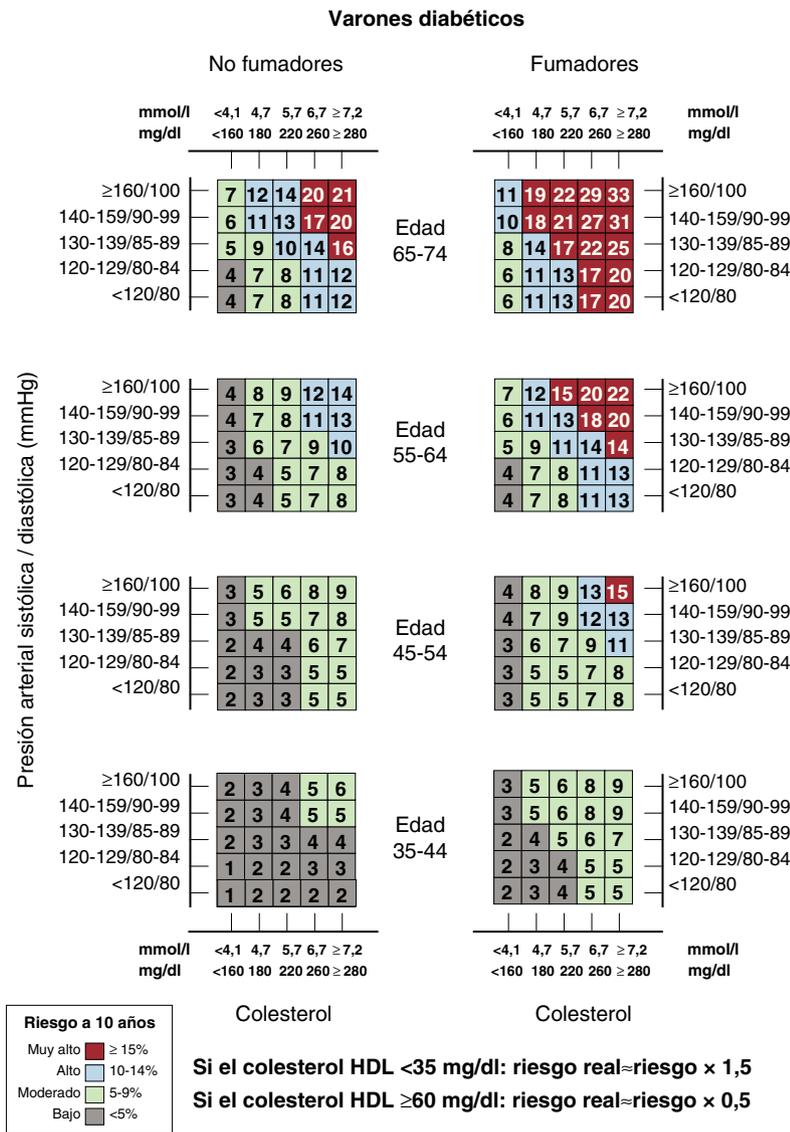


Figura 3. (Continuación)

y ambientales y su interacción. Este hecho conlleva una inevitable incertidumbre sobre el verdadero riesgo individual. Es posible que se pueda obtener una mejor estratificación de los niveles de riesgo que producen más incertidumbre (en el caso de las tablas de REGICOR, 5-9,9% y 10-14,9%) incorporando información clínica complementaria. Ciertos biomarcadores como los triglicéridos, la proteína C reactiva, características genéticas y varios factores que actualmente tampoco figuran en las funciones de riesgo de la enfermedad CV, como antecedentes familiares de enfermedad CV, obesidad, pulso pedio, índice tobillo-brazo, grosor de la íntima-media carotídeo o la proteinuria, podrían contribuir a mejorar la predicción^{17,27,28}. Futuros estudios deben determinar si mediante estos biomarcadores y factores puede mejorarse la predicción del riesgo CV, aunque en los pacientes con más incertidumbre (riesgo del 5 al 15%) podría ser juicioso desde el punto de vista clínico reclasificar a una categoría de riesgo alto, o incluso hacia una categoría de riesgo inferior, si se demuestra la ausencia de aterosclerosis subclínica. La simplificación a cuatro niveles de riesgo de las tablas podría contribuir también a facilitar la toma de decisiones, perfeccionar las recomendaciones y refinar la estratificación del riesgo (fig. 2).

Las posibilidades de mejora de la discriminación de las funciones de riesgo son pequeñas, ya que el área bajo la curva

es muy difícil de mejorar significativamente²⁸, por lo que puede ser poco apropiada para evaluar la capacidad de mejora de la predicción. Por ello se ha propuesto como alternativa a otras herramientas el índice de reclasificación neta²⁹.

Mientras se genera la información necesaria para cada nuevo factor, puede considerarse desde el punto de vista clínico la presencia de uno o más de los factores no tradicionales considerados en el apartado anterior como elementos útiles para tomar decisiones sobre la intensidad de la intervención a realizar en los sujetos clasificados en riesgo moderado o intermedio (en el caso de la función adaptada de REGICOR, los que tienen un riesgo entre el 5 y el 9,9% a 10 años). En caso de obtener una prueba patológica, se considera al individuo como con alto o muy alto riesgo.

La identificación del individuo vulnerable

La mayoría de los acontecimientos coronarios mayores ocurren por la rotura de una placa de ateroma independientemente de su tamaño y del grado de estenosis que produce^{30,31}. El papel de las pruebas no invasivas de imagen y otros biomarcadores está todavía en discusión, aunque es probable que sea importante cuando se

logre identificar un subgrupo de riesgo específico en el que sea coste-efectiva la inversión²⁵.

Características y limitaciones del estudio

Nuestro estudio se caracteriza por ser representativo de la población general de una región del noroeste de la península, por tener una elevada tasa de seguimiento a largo plazo. Entre las limitaciones destacables figura el relativamente bajo número de acontecimientos coronarios propio de la baja tasa de incidencia observada en España, y más concretamente en la zona de Girona³². Es posible también que la disponibilidad de los tratamientos de la hipertensión y la dislipemia en la actualidad no queden adecuadamente reflejados en las funciones adaptadas de Framingham. Sin embargo, la predicción no se ve afectada perceptiblemente en nuestro caso, ya que al ajustar por dichos tratamientos no se modifican los resultados.

CONCLUSIONES

La función de riesgo CV de REGICOR adaptada de la original de Framingham predice bien la incidencia de acontecimientos coronarios para los que fue diseñada.

La distribución de la población en función del riesgo y del número de acontecimientos coronarios a 10 años indica que puede simplificarse la estratificación del riesgo en cuatro grupos: < 5%, bajo; 5-9,9%, moderado; 10-14,9%, alto, y \geq 15%, muy alto.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean reconocer el trabajo de Ruth Martí, Susana Tello, Marta Cabañero, Yolanda Ferrer, Sandra Farré y Esmeralda Gómez por el manejo de datos y apoyo administrativo del estudio. El listado completo de los investigadores del estudio REGICOR puede verse en: www.regicor.org/regicor_inv. Nuestro reconocimiento también a la colaboración del Registre de Mortalitat de Catalunya del Servei d'Informació i Estudis, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya (Anna Puigdefàbregas, Gloria Ribas y Rosa Gispert).

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Instituto de Salud Carlos III- RETIC 06/0009-FEDER (Red HERACLES), FIS-FEDER (PI081327) y el Contrato Miguel y Servet (CP06 00100) y Río-Hortega (CM08 00141), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio de la Mortalidad en España. Área de Análisis Epidemiológico y Situación de Salud [Página web] Instituto de Salud Carlos III [citado 19 Feb 2010]. Disponible en: <http://193.146.50.130/raziel.php>
2. Gil M, Helena Martí H, Elosua R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:349-56.
3. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol.* 1985;14:32-8.
4. Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M, Ebrahim S. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2004;25:484-91.
5. 4th Joint Task Force. European guidelines for CHD prevention. *Eur Heart J.* 2007;28:2375-414.
6. Bartecchi C, Alsever RN, Nevin-Woods C, Thomas WM, Estacio RO, Bartelson BB, et al. Reduction in the Incidence of Acute Myocardial Infarction Associated With a Citywide Smoking Ordinance. *Circulation.* 2006;114:1490-6.
7. Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L, Wilson PW. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. *Am Heart J.* 2004;148:16-26.
8. Wilson PW. Challenges to improve coronary heart disease risk assessment. *JAMA.* 2009;302:2369-70.
9. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores. *JAMA.* 2001;286:180-8.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Marrugat J, Subirana I, Comín 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.
14. San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca García de Madinabeitia J, et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza; 2008.
15. Rodríguez Ruiz T, Rigo Carratalá F, Mairata Bosch S, García Sánchez B, Escriche Erviti L, Fiol Gelabert F, et al. Riesgo cardiovascular: Guía de actuación en atención primaria. Gerència d'Atenció Primària de Mallorca. Palma: Ib-salut; 2006.
16. Baena Díez JM, Barcelo Colomer E, Ciurana Misol R, Franzi Sisó A, García Cerdán MR. Colesterol i risc coronari. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2009. Disponible en: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/colesterol/colesterol.htm>
17. Marrugat J, Sala J, Elosua R, Ramos R, Baena-Díez JM. Prevención cardiovascular: avances y el largo camino por recorrer. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63 Suppl 2:49-54.
18. Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14:653-9.
19. Grau M, Subirana I, Elosua R, Fitó M, Covas MI, Sala J, et al. Why should population attributable fractions be periodically recalculated? An example from cardiovascular risk estimation in southern Europe. *Prev Med.* 2010;51:78-84.
20. Rubin DB, Schenker N. Multiple imputation in health-care databases: An overview and some applications. *Stat Med.* 1991;10:585-98.
21. D'Agostino Sr RB, Nam BH. Evaluation of the performance of survival analysis models: discrimination and calibration measures. En: Balakrishnan N, Rao C, editors. *Advances in survival analysis handbook of statistics*, 23. Amsterdam: Elsevier; 2004. p. 1-25.
22. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation.* 2006;113:791-8.
23. Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham heart study. *Circulation.* 2009;119:3078-84.
24. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:295-304.
25. Braunwald E. Epilogue: What do clinicians expect from imagers? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47 Suppl C:101-3.
26. Kerr AJ, Broad J, Wells S, Riddell T, Jackson R. Should the first priority in cardiovascular risk management be those with prior cardiovascular disease? *Heart.* 2009;95:125-9.
27. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197-208.
28. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006;355:2631-9.
29. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med.* 2009;150:795-802.
30. Lutgens E, Van Suylen RJ, Faber BC, Gijbels MJ, Eurlings PM, Bijnens AP, et al. Atherosclerotic plaque rupture: local or systemic process? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:2123-30.
31. Heistad DD. Unstable coronary-artery plaques. *N Engl J Med.* 2003;349:2285-7.
32. Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaoclocha H, Segura A, et al. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:831-9.