

Artículo original

Riesgo cardiovascular en la disminución leve-moderada de la tasa de filtrado glomerular, diabetes y enfermedad coronaria en un área del sur de Europa



Neus Gil-Terrón^{a,b,c}, M. Jesús Cerain-Herrero^{b,c,d}, Isaac Subirana^{e,f}, Luisa M. Rodríguez-Latre^{b,c,g}, Oriol Cunillera-Puértolas^{b,h}, Jordi Mestre-Ferrer^{b,c,i}, Maria Grau^{e,j,k}, Irene R. Dégano^{e,j}, Roberto Elosua^{e,j}, Jaume Marrugat^{e,j}, Rafel Ramos^{c,l}, José Miguel Baena-Díez^{c,m} y Betlem Salvador-González^{b,c,e,n,*}

^a Centre Atenció Primària El Pla-Servei d'Atenció Primària Baix Llobregat Centre, Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, Cornellà de Llobregat, Barcelona, España

^b Grup de Recerca Malaltia Cardiovascular en Atenció Primària (MACAP) Renal Costa de Ponent, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Barcelona, España

^d Àrea Bàsica de Salut Can Vidalet, Servei d'Atenció Primària Baix Llobregat Centre, Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, Cornellà de Llobregat, Barcelona, España

^e Grup de Recerca en Genètica i Epidemiologia Cardiovascular, Registre Gironí del Cor (REGICOR), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

^f Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^g Servei d'Atenció Primària Baix Llobregat Centre, Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, Cornellà de Llobregat, Barcelona, España

^h Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Sud, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Cornellà de Llobregat, Barcelona, España

ⁱ Centre d'Atenció Primària Les Síries, Servei d'Atenció Primària Baix Llobregat Centre, Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, Molins de Rei, Barcelona, España

^j Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

^k Departament de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^l Grup Investigació en Salut Cardiovascular de Girona (ISV-Girona), Direcció d'Atenció Primària Girona, Institut Català de la Salut, Girona, España

^m Centre Atenció Primària Marina, Servei d'Atenció Primària Litoral Esquerre, Direcció d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

ⁿ Àrea Bàsica de Salut Florida Sud, Servei d'Atenció Primària Delta del Llobregat, Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 19 de julio de 2018

Aceptado el 3 de diciembre de 2018

On-line el 4 de mayo de 2019

Palabras clave:

Tasa de filtrado glomerular estimada

Enfermedad coronaria

Enfermedad cardiovascular

Diabetes mellitus

Factores de riesgo

RESUMEN

Introducción y objetivos: Se considera que los individuos con disminución leve-moderada de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe, 30-59 ml/min/1,73 m²) están en alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Ningún estudio ha comparado este riesgo con TFGe 30-59, diabetes mellitus (DM) y enfermedad coronaria (EC) en regiones con baja incidencia de EC.

Métodos: Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo en 122.443 individuos de 60-84 años de una región de baja incidencia de EC con creatinina determinada entre el 1 de enero de 2010 y 31 de diciembre de 2011. Se identificaron los ingresos por EC (infarto de miocardio, angina de pecho) o ECV (EC, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio) hasta el 31 de diciembre de 2013 según registros electrónicos. Se estimaron las tasas de incidencia y la *subdistribution hazard ratio* (sHR) ajustadas mediante regresión de Cox considerando los riesgos competitivos en individuos con TFGe 30-59, DM y EC o combinaciones, respecto a individuos sin estas afecciones.

Resultados: La mediana de seguimiento fue de 38,3 [intervalo intercuartílico, 33,8-42,7] meses. Las sHR de EC de los individuos con TFGe 30-59, DM, TFGe 30-59 más DM, EC previa, EC más DM y EC más TFGe 30-59 más DM fueron, respectivamente, 1,34 (IC95%, 1,04-1,74), 1,61 (IC95%, 1,36-1,90), 1,96 (IC95%, 1,42-2,70), 4,33 (IC95%, 3,58-5,25), 7,05 (IC95%, 5,80-8,58) y 7,72 (IC95%, 5,72-10,41), y las sHR de ECV, 1,25 (IC95%, 1,06-1,46), 1,56 (IC95%, 1,41-1,74), 1,83 (IC95%, 1,50-2,23), 2,86 (IC95%, 2,48-3,29), 4,54 (IC95%, 3,93-5,24) y 5,33 (IC95%, 4,31-6,60).

Conclusiones: Los individuos de 60-84 años con TFGe 30-59, de modo similar que la DM, presentaron un riesgo de ingreso por EC y ECV un 50% inferior que aquellos con EC previa. Una TFGe 30-59 no aparece como equivalente de riesgo coronario. Debe priorizarse un tratamiento más intensivo del riesgo cardiovascular de los individuos con EC y DM o TFGe 30-59 más DM.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cardiovascular risk in mild to moderately decreased glomerular filtration rate, diabetes and coronary heart disease in a southern European region

ABSTRACT

Introduction and objectives: Individuals with mild to moderately decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR = 30-59 mL/min/1.73 m²) are considered at high risk of cardiovascular disease (CVD). No studies have compared this risk in eGFR = 30-59, diabetes mellitus (DM), and coronary heart disease (CHD) in regions with a low incidence of CHD.

Keywords:

Estimated glomerular filtration rate

Coronary heart disease

Cardiovascular disease

Diabetes mellitus

Risk factors

* Autor para correspondencia: Àrea Bàsica de Salut Florida Sud, Parc dels Ocellets s/n, 08905 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. Correo electrónico: bsalvador@ambitcp.catsalut.net (B. Salvador-González).

Methods: We performed a retrospective cohort study of 122 443 individuals aged 60–84 years from a region with a low CHD incidence with creatinine measured between January 1, 2010 and December 31, 2011. We identified hospital admissions due to CHD (myocardial infarction, angina) or CVD (CHD, stroke, or transient ischemic attack) from electronic medical records up to December 31, 2013. We estimated incidence rates and Cox regression adjusted subdistribution hazard ratio (sHR) including competing risks in patients with eGFR = 30–59, DM and CHD, or combinations, compared with individuals without these diseases.

Results: The median follow-up was 38.3 [IQR, 33.8–42.7] months. Adjusted sHR for CHD in individuals with eGFR = 30–59, DM, eGFR = 30–59 plus DM, previous CHD, CHD plus DM, and CHD plus eGFR = 30–59 plus DM, were 1.34 (95%CI, 1.04–1.74), 1.61 (95%CI, 1.36–1.90), 1.96 (95%CI, 1.42–2.70), 4.33 (95%CI, 3.58–5.25), 7.05 (5.80–8.58) and 7.72 (5.72–10.41), respectively. The corresponding sHR for CVD were 1.25 (95%CI, 1.06–1.46), 1.56 (95%CI, 1.41–1.74), 1.83 (95%CI, 1.50–2.23), 2.86 (95%CI, 2.48–3.29), 4.54 (95%CI, 3.93–5.24), and 5.33 (95%CI, 4.31–6.60).

Conclusions: In 60- to 84-year-olds with eGFR = 30–59, similarly to DM, the likelihood of being admitted to hospital for CHD and CVD was about half that of individuals with established CHD. Thus, eGFR = 30–59 does not appear to be a coronary-risk equivalent. Individuals with CHD and DM, or eGFR = 30–59 plus DM, should be prioritized for more intensive risk management.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

DM: diabetes mellitus
 EC: enfermedad coronaria
 ECV: enfermedad cardiovascular
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada

INTRODUCCIÓN

El número total de fallecidos a causa de una enfermedad cardiovascular (ECV) aumentó en un 14,5% entre 2006 y 2016, y en un 53,7% entre las personas de más de 70 años¹. La enfermedad coronaria (EC) y el ictus fueron la causa de una tercera parte de la mortalidad mundial en 2016.

La disminución en la función renal (tasa de filtrado glomerular estimada [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m²) se ha asociado con mayores riesgos de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad cardiovascular, riesgos que aumentan progresivamente con la disminución de la TFGe². De hecho, los sujetos con una TFGe < 60 tienen más probabilidades de fallecer por causas cardiovasculares que por una insuficiencia renal^{2,3}. La mortalidad poblacional debida a una disminución en la TFGe dio cuenta del 3,9% del número total de fallecidos en 2013 y se ha estimado que más de la mitad de los casos se debían a una ECV⁴.

En los sujetos con una disminución de la TFGe moderada (TFGe 30–59), los riesgos de muerte por cualquier causa y de muerte cardiovascular son hasta 3 veces mayores que las de los sujetos con TFGe normal². Las guías internacionales vigentes consideran que todos los sujetos con TFGe 30–59 tienen un riesgo alto⁵ o muy alto^{6–8} de sufrir una ECV, y recomiendan un tratamiento agresivo, en algunos casos similar al establecido para la EC. Este mayor riesgo también se ha atribuido a personas con diabetes mellitus (DM)^{5,8}.

No obstante, solo unos pocos estudios han analizado los riesgos de sufrir EC o ECV o muerte en personas con TFGe reducida respecto a los de personas con ECV o DM previas, y sus resultados son contradictorios^{9–12}. Además, los resultados han originado la preocupación de que la combinación de TFGe reducida y DM podría conllevar el mayor riesgo.

En la zona nororiental de España, un área con baja incidencia de EC⁵, se observó que los sujetos con DM tipo 2 tenían menos riesgo cardiovascular que los pacientes coronarios¹³. No obstante, se carece de estudios que hayan comparado este riesgo en sujetos con TFGe reducida, DM o EC. El objetivo de este estudio es comparar los riesgos añadidos de EC, ECV y mortalidad total en una cohorte

poblacional formada por sujetos de 60 a 84 años con TFGe 30–59, DM o EC previa de una región con baja incidencia de EC⁵.

MÉTODOS

Origen de los datos y cohorte

Los métodos utilizados en este proyecto ya están publicados¹⁴. Brevemente, este es un estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo con 130.233 sujetos nacidos en 1950 o antes registrados en 40 centros de atención primaria del Servicio de Atención Primaria Costa de Ponent, localizado en el Área Metropolitana de Barcelona (noreste de España, Europa meridional), que da servicio a una población de 873.549 personas, y que tuvieron una determinación de la concentración de creatinina en un laboratorio centralizado entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2011. Se excluyó a los sujetos con enfermedad renal en fase 5 (TFGe < 15, trasplante de riñón o diálisis), los que recibieran atención sanitaria en casa y los que tuvieran un seguimiento < 30 días. Se recogieron datos sobre la edad, el sexo, el nivel de tabaquismo (nunca fumador, fumador activo o exfumador), la hipercolesterolemia (colesterol sérico > 5,2 mmol/l [200 mg/dl] o tratamiento con estatinas), la hipertensión (CIE-10 [décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades], códigos: I10, I15 y subcategorías), la existencia de DM (E11, E12, E14 y subcategorías) y diagnóstico previo de ECV, que incluía EC (I20, I21, I22, I23, I24, I25), enfermedad cerebrovascular (G45, G46, I63, I64, I67.8, I67.9, I69), arteriopatía periférica (I70, I73, I74), fibrilación auricular (I48) e insuficiencia cardíaca (I11.0, I13.0, I13.2, I50); también se recogieron datos sobre el uso de estatinas y fármacos del sistema renina-angiotensina.

El único laboratorio determinó las concentraciones séricas de creatinina mediante el método cinético compensado y estandarizado de Jaffe, trazable a un método de referencia de espectrofotometría de masas por dilución isotópica (*isotope dilution mass spectrophotometry* [IDMS]). La TFGe se calculó utilizando la ecuación de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*¹⁵ sin corregir por raza, que no estaba disponible.

Se excluyó a los sujetos con TFGe ≥ 120 porque la precisión de los cálculos se reduce con valores de TFGe muy altos¹⁵. A efectos de este análisis, para comparar el riesgo añadido de la TFGe 30–59, se excluyó a los sujetos con TFGe < 30. El estudio se centró exclusivamente en sujetos de edad < 85 años, dado el mayor riesgo asociado con la edad avanzada y la escasez de pruebas sobre estrategias para reducir el riesgo en sujetos muy ancianos⁵.

Se estratificó a los sujetos en categorías mutuamente excluyentes según la presencia de TFGe 30–59, DM y una EC establecida o cualquier combinación de ellas.

Tabla 1
Características de la población de estudio según el grupo de enfermedad al inicio (n=113.571; edad, 60 a 84 años)

	Ninguna n = 73.687	TFGe 30-59 n=6.981	DM n= 19.960	TFGe 30-59+DM n = 2.856	EC n = 5.061	EC +TFGe 30-59 n = 1.100	EC + DM n = 3.105	EC +TFGe 30-59 +DM n = 821	Todos, p
<i>Edad (años)</i>	67,0 [63,0-73,0]	76,0 [71,0-80,0]	69,0 [64,0-75,0]	76,0 [71,0-80,0]	71,0 [65,0-76,0]	77,0 [72,0-81,0]	71,0 [66,0-76,0]	76,0 [72,0-80,0]	< 0,001
<i>Mujeres</i>	44.342 (60,2)	4.388 (62,9)	10.232 (51,3)	1.768 (61,9)	1.536 (30,3)	388 (35,3)	928 (29,9)	317 (38,6)	< 0,001
<i>TFGe (ml/min/1,73 m²)</i>	85,9 [76,4-92,4]	53,1 [46,6-56,9]	86,1 [76,2-92,6]	51,0 [44,4-56,2]	82,0 [72,2-89,2]	51,9 [45,0-56,5]	83,2 [72,7-90,5]	49,0 [42,3-55,0]	< 0,001
<i>Categorías de TFGe (ml/min/1,73 m²)</i>									
> 60	73.687 (100)	-	19.960 (100)	-	5.061 (100)	-	3.105 (100)	-	
45-59	-	5.535 (79,3)	-	2.089 (73,1)	-	825 (75,0)	-	537 (65,4)	
30-44	-	1.446 (20,7)	-	767 (26,9)	-	275 (25,0)	-	284 (34,6)	
<i>Tabaquismo</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	< 0,001
Nunca ha fumado	50.201 (68,1)	5.017 (71,9)	11.915 (59,7)	1.966 (68,8)	2.402 (47,5)	579 (52,6)	1.265 (40,7)	398 (48,5)	
Fumador activo	7.342 (9,96)	445 (6,37)	2.159 (10,8)	178 (6,23)	497 (9,82)	82 (7,45)	319 (10,3)	53 (6,46)	
Exfumador	16.144 (21,9)	1.519 (21,8)	5.886 (29,5)	712 (24,9)	2.162 (42,7)	439 (39,9)	1.521 (49,0)	370 (45,1)	
<i>Hipercolesterolemia</i>	57.150 (78,8)	5.205 (76,1)	15.016 (75,8)	2.148 (76,0)	4.593 (91,2)	961 (87,5)	2.861 (92,4)	753 (92,1)	< 0,001
<i>Diabetes mellitus</i>	-	-	19.960 (100)	2.856 (100)	-	-	3.105 (100)	821 (100)	< 0,001
<i>Hipertensión</i>	38.747 (52,6)	5.580 (79,9)	14.036 (70,3)	2.531 (88,6)	3.174 (62,7)	862 (78,4)	2.236 (72,0)	695 (84,7)	< 0,001
<i>Fibrilación auricular</i>	2.503 (3,40)	628 (9,00)	908 (4,55)	312 (10,9)	466 (9,21)	190 (17,3)	312 (10,0)	129 (15,7)	< 0,001
<i>EC</i>	-	-	-	-	5.061 (100)	1.100 (100)	3.105 (100)	821 (100)	< 0,001
<i>Ictus</i>	-	-	-	-	465 (9,19)	150 (13,6)	365 (11,8)	134 (16,3)	< 0,001
<i>APP</i>	-	-	-	-	262 (5,18)	71 (6,45)	260 (8,37)	130 (15,8)	< 0,001
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	1.033 (1,40)	390 (5,59)	487 (2,44)	251 (8,79)	381 (7,53)	167 (15,2)	339 (10,9)	179 (21,8)	< 0,001
<i>Estatinas</i>	25.243 (34,3)	2.791 (40,0)	11.440 (57,3)	1.711 (59,9)	4.264 (84,3)	887 (80,6)	2.776 (89,4)	732 (89,2)	< 0,001
<i>FSRA</i>	28.788 (39,1)	4.701 (67,3)	12.556 (62,9)	2.350 (82,3)	3.056 (60,4)	795 (72,3)	2.335 (75,2)	704 (85,7)	< 0,001

APP: arteriopatía periférica; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; FSRA: fármacos del sistema renina-angiotensina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada. Los valores expresan n (%), media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 2

Tasas brutas de incidencia cada 1.000 personas-años (intervalo de confianza del 95%) de EC, ECV y muerte por cualquier causa según el grupo de referencia (n = 113.571; edad, 60-84 años) y considerando la mortalidad como riesgo competitivo para la EC y cualquier ECV

	EC	Cualquier ECV	MCC
	1,98 (1,80-2,17)	4,81 (4,52-5,10)	7,29 (6,93-7,65)
Ninguna	3,40 (2,60-4,20)	8,59 (7,35-9,83)	18,36 (16,5-20,2)
TFGe 30-59	3,63 (3,14-4,12)	8,73 (7,98-9,48)	12,34 (11,5-13,2)
DM	4,37 (2,96-5,78)	12,6 (10,2-15,0)	27,85 (24,4-31,3)
TFGe 30-59 más DM	11,3 (9,60-12,9)	18,1 (16,0-20,1)	17,1 (14,9-19,2)
EC	15,2 (11,1-31,0)	25,8 (31,5-31,0)	38,1 (31,6-44,5)
EC más TFGe 30-59	18,9 (16,2-21,7)	29,8 (26,4-33,2)	24,9 (21,6-28,1)
EC más DM	22,5 (16,5-28,4)	41,8 (34,0-49,4)	53,7 (44,9-62,1)

DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; MCC: mortalidad por cualquier causa; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Resultados

El seguimiento de los sujetos se inició desde 1 mes tras la fecha índice hasta su fallecimiento, su paso a otro sistema sanitario o el final del estudio (31 de diciembre de 2013). La fecha del deceso se obtuvo de los registros administrativos del hospital o centro de atención primaria sin especificación de la causa; todos los objetivos de ECV se obtuvieron a partir de los registros del ingreso. El objetivo principal fue el ingreso hospitalario debido a un evento de EC (infarto agudo de miocardio [CIE-9, códigos: 410, 412], angina de pecho inestable [411] o angina de pecho [413]). Todas las ECV, tales como EC, ictus (CIE-9 códigos: 433.01, 433.11, 433.21, 433.31, 433.81, 433.91, 434.01, 434.11, 434.91) o accidente isquémico transitorio (435), y la mortalidad por cualquier causa también se analizaron como objetivos secundarios. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité local de ética en investigación clínica (IDIAP Jordi Gol P11/43).

Análisis estadístico

Las variables continuas de distribución normal se expresan como media \pm desviación estándar y las de distribución no normal, como mediana [intervalo intercuartílico], y las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas. Para examinar las diferencias entre grupos, se utilizaron el ANOVA (análisis de la varianza) y la prueba de Kruskal-Wallis para variables continuas con distribución normal y no normal respectivamente. Se utilizó la prueba de la χ^2 para las variables categóricas.

Se compararon tasas no ajustadas de incidencia de EC, ECV y muerte por cualquier causa cada 1.000 personas-años en pacientes con TFGe 30-59, DM y una EC establecida, sin TFGe reducida y DM, y combinaciones de estas frente a sujetos sin estas enfermedades.

Se recurrió a los modelos de riesgos proporcionales de Cox para evaluar la asociación entre las enfermedades de interés y los eventos de EC, cualquier ECV y la mortalidad por cualquier causa. En el caso de la EC y la ECV, se utilizaron las técnicas de supervivencia para riesgos competitivos (regresión de riesgos proporcionales de Fine-Gray) para explicar el efecto de la mortalidad en los cálculos. Gráficamente se ha evaluado la suposición de proporcionalidad del riesgo a lo largo del tiempo (residuos de Schoenfeld) para la variable de exposición (TFGe; resultados no mostrados). Para cada resultado, los modelos se ajustaron a las siguientes variables utilizando un procedimiento retrógrado por etapas: edad, sexo, nivel de tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca y uso de estatinas y fármacos del sistema renina-angiotensina. Se utilizaron curvas de incidencia para comparar los riesgos de sufrir EC, ECV entre grupos de interés (método de función de incidencia acumulada) y la mortalidad por cualquier causa (Kaplan-Meier).

Se llevó a cabo un subanálisis para evaluar el riesgo de todos los eventos en los sujetos con una disminución leve de la TFGe (45-59) y

un análisis de sensibilidad del riesgo de todos los eventos, considerando que todos los sujetos con una ECV aterosclerótica establecida (ictus, accidente isquémico transitorio, arteriopatía periférica), además de EC, corrían un riesgo equivalente de sufrir una EC.

Para todos los análisis estadísticos se utilizó R versión 3.2.3 (R Foundation; Viena, Austria) con pruebas de 2 colas y $p < 0,05$.

Se llevó a cabo un subanálisis complementario de los mayores de 85 años.

RESULTADOS

De la cohorte inicial (130.233 sujetos)¹⁴, se excluyó a 14 con TFGe ≥ 120 , por lo que quedaron 130.219 sujetos (122.443 menores de 85 años y 7.776 de 85 o más) (tabla 1 del material adicional).

La mediana de edad de los sujetos de 60-84 años era 69 [64-75] años. El porcentaje de mujeres en este grupo de edad era menor que en el de más edad (el 55,3 frente al 68,8% respectivamente), así como el predominio de la TFGe < 60 (el 11,4 frente al 47,1%) y los factores de riesgo cardiovascular, excepto en los casos de DM, ECV y tratamiento farmacológico. Se estratificó a los sujetos en grupos de referencia en función de la TFGe (30-59), la DM o la EC y las combinaciones (tabla 1). Los sujetos sin ninguna de estas enfermedades eran más jóvenes, sufrían menos enfermedades concomitantes y seguían menos tratamientos farmacológicos que los pacientes con cualquiera de estas enfermedades. Aquellos con TFGe 30-59 eran mayores que los pacientes con DM o EC y en su grupo era mayor el porcentaje de mujeres.

Durante una mediana de seguimiento de 38,3 [33,8-42,7] meses, 1.276 sujetos sufrieron un evento de EC; 1.533, un evento de ECV y 3.976 fallecieron. La tasa de incidencia no ajustada de los eventos de EC y ECV, así como la mortalidad cada 1.000 personas-años se muestran en la tabla 2. La incidencia de EC y ECV también era mayor en los sujetos con TFGe 30-59 y DM que en los sujetos sin estas enfermedades, e inferior que en los que ya habían sufrido una EC con anterioridad, incluso en el grupo con TFGe 30-59 y DM. Al contrario, en los sujetos con TFGe 30-59 se observaba una mortalidad no ajustada parecida a la de aquellos con EC establecida e incluso mayor se se combinaba con DM. Entre los pacientes con EC establecida, la incidencia de todos los eventos aumentó en presencia de TFGe reducida o DM, y las tasas más altas se observaron entre los sujetos con EC combinada con TFGe 30-59 y DM.

Se analizó la incidencia acumulada de ingreso hospitalario cada 1.000 personas-años (figura 1 y figura 1 del material adicional) y las *hazard ratio* (HR) con ajuste multivariante de hospitalización por eventos de EC, ECV y la mortalidad por cualquier causa de los sujetos con TFGe 30-59, DM o EC y cualquier combinación de estas, comparados con sujetos sin estas enfermedades (tabla 3). Los sujetos con TFGe 30-59 y DM también tenían mayor riesgo de EC y de ECV y este riesgo, ya sea individual o en combinación, era menor que el observado en los sujetos con EC establecida. No obstante, el

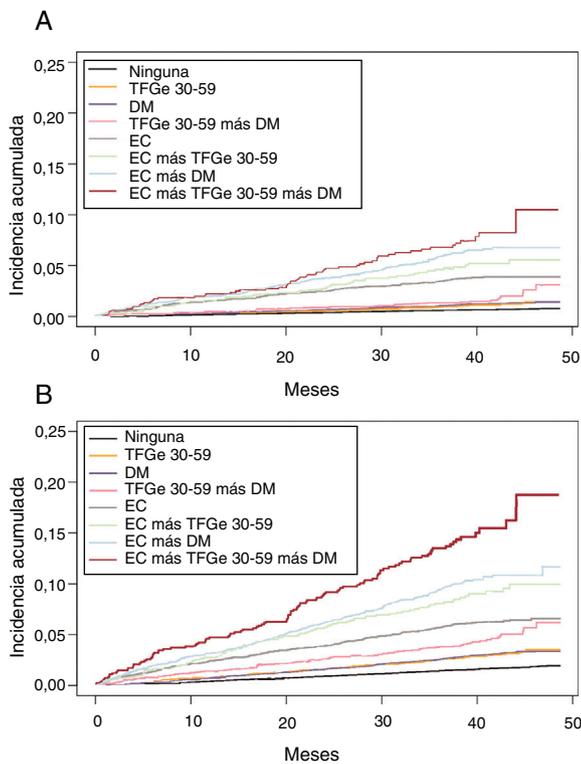


Figura 1. Función de incidencia acumulada cada 1.000 personas-años de hospitalización por EC (A) y ECV (B) de sujetos de 60-84 años con una disminución moderada de la TFGe (30-59 ml/min/1,73 m²), EC y DM, y combinaciones, comparados con sujetos sin estas enfermedades, considerando la mortalidad como un riesgo competitivo de la EC y cualquier ECV. EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; DM: diabetes mellitus; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

riesgo de muerte por cualquier causa era parecido al de aquellos con TFGe 30-59, DM y EC, y considerablemente mayor que con la combinación de TFGe 30-59 y DM. En sujetos con EC establecida, el riesgo de todos los eventos aumentó considerablemente en presencia de DM, e incluso más en sujetos con TFGe 30-59 y DM.

Se llevó a cabo un subanálisis para evaluar el riesgo de todos los eventos en la categoría más frecuente de una disminución leve de la TFGe (45-59). En estos sujetos, la sHR ajustada multivariante fue 1,28 (IC95%, 0,96-1,70) para todos los eventos de EC y 1,22 (1,03-1,46) para cualquier ECV, y la mortalidad obtuvo HR = 1,27 (1,12-1,45); en el caso de los sujetos con TFGe 45-59 y DM, fueron HR = 1,29 (0,83-2,01), HR = 1,56 (1,22-1,99) y HR = 1,97 (1,67-2,32).

El análisis de sensibilidad incluyó a todos los sujetos con ECV (tabla 2 del material adicional) y los de 85 o más años proporcionaron resultados parecidos (tabla 3 del material adicional).

DISCUSIÓN

En esta cohorte poblacional de sujetos de 60 a 84 años de una región con una baja incidencia de EC, las tasas brutas y el riesgo ajustado de hospitalización por eventos de EC y ECV de los sujetos con TFGe 30-59 fueron igual de altos que los de sujetos con DM. Todos ellos, solos o en combinación, fueron inferiores que en los sujetos con una EC previa. En el caso de la ECV, la incidencia y el riesgo ajustado se acercaban más a los de la EC establecida al considerar la TFGe 30-59 junto con DM. No se observaban diferencias en la mortalidad por cualquier causa entre los sujetos con TFGe 30-59, DM o EC establecida. Además, en los pacientes con EC establecida, la DM aumentaba considerablemente el riesgo de eventos de EC, que era más alto en los sujetos con EC junto con DM y TFGe 30-59.

Que se sepa, este es el primer estudio que compara el riesgo cardiovascular entre sujetos con TFGe 30-59, DM y EC procedentes de una región con baja incidencia de EC. Los resultados confirman el mayor riesgo cardiovascular asociado con la TFGe 30-59, comparado con la TFGe normal, similar al de los sujetos con DM. No obstante, este mayor riesgo es inferior que en los pacientes con EC establecida. Anteriormente, en otro estudio, se había observado que en los sujetos con DM la incidencia de EC y la mortalidad cardiovascular a los 10 años eran inferiores que en los pacientes con un primer infarto agudo de miocardio no diabéticos¹³.

Los resultados son comparables a los de un estudio parecido llevado a cabo en Canadá, que también notificó mayores tasas relativas ajustadas de infarto de miocardio (IM) en sujetos con TFGe reducida (1,4; IC95%, 1,3-1,5), con DM (2,0; IC95%, 1,9-2,1) y con TFGe reducida más DM (2,7; IC95%, 2,5-2,9), pero inferiores que en los sujetos con EC establecida (3,8; IC95%, 3,5-4,1)¹⁰. No obstante, estos autores también notificaron que no había diferencias en la mortalidad por cualquier causa.

Algunos estudios han comparado las tasas de muerte cardiovascular en estos grupos. En un estudio en sujetos de 45-64 años, se observó un riesgo de muerte cardiovascular un 60% inferior en los sujetos con TFGe 30-59 (0,39; IC95%, 0,24-0,62) que en aquellos que ya habían sufrido un IM¹². Más recientemente, se ha visto que el riesgo de la muerte cardiovascular aumenta en más del doble en los sujetos de 40-65 años con TFGe < 60 (2,31; IC95%, 1,91-2,71), en más del cuádruple en los participantes con DM (4,62; IC95%, 4,13-5,11) y en más de 6 veces en aquellos con ECV (6,78; IC95%, 6,16-7,4) respecto a los sujetos sin estas enfermedades¹¹. No se observaron diferencias en el riesgo entre los sujetos con TFGe < 60 y DM pero sin ECV (10,03; IC95%, 6,47-13,6) y aquellos con ECV¹¹, lo cual no se halló con TFGe 30-59. Sin embargo, en los mayores de 65 años, no se observaron diferencias en el riesgo de muerte cardiovascular entre aquellos con TFGe < 60 y los que ya habían sufrido un IM, incluso cuando en el primer grupo era inferior el riesgo de ECV, lo que indica que las tasas de muerte pueden ser mayores en los sujetos con TFGe reducida⁹. Las diferencias en el tratamiento cardiovascular también podrían explicar el peor pronóstico y enmascarar diferencias en el riesgo de muerte. La implementación general de la cardiología intervencionista y las medidas de prevención secundarias han mejorado el pronóstico de los pacientes con EC establecida¹⁶. Aunque el pronóstico posterior a un IM de los pacientes con disfunción renal también ha mejorado considerablemente en la última década¹⁷, se ha informado de una menor frecuencia de remisiones a angiografía coronaria y tratamiento con fármacos cardiovasculares de referencia¹⁸⁻²⁰. Curiosamente, algunos autores han informado de que, tras ajustar en función de la TFGe, observaron una pequeña diferencia por sexos en lo que respecta a mortalidad hospitalaria y a largo plazo tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST²¹.

En pacientes con EC establecida, se ha observado un posterior aumento de la incidencia bruta y el riesgo de todos los desenlaces con DM, sobre todo con DM más TFGe 30-59, lo cual ya se había publicado sobre la TFGe < 60 en cuanto a mortalidad cardiovascular¹¹. La mayoría de los eventos cardiovasculares tienen lugar en pacientes con ECV establecida^{22,23}, pero no todos los pacientes corren el mismo riesgo de nuevos eventos²²⁻²⁴. Además, en la práctica clínica, muchos pacientes con EC no cumplen los estándares de las recomendaciones para la prevención secundaria^{25,26}. En consecuencia, es importante identificar a los pacientes con mayor riesgo, para quienes es más probable un beneficio con un enfoque más intensivo. Es sabido que la DM es un factor de riesgo para el pronóstico a corto y largo plazo tras los eventos cardiovasculares^{5,23,24,27}. Asimismo, también se ha observado que la insuficiencia renal es un buen predictor de IM, ictus o muerte cardiovascular y muerte por cualquier causa a 1 y 2 años y a largo plazo tras un síndrome coronario agudo^{21,23,28}. Se ha visto que la

Tabla 3

Subdistribution hazard ratio ajustada multivariante (intervalo de confianza del 95%) de hospitalización por EC o ECV y hazard ratio de muerte por cualquier causa en sujetos de 60-84 años con una disminución moderada de la TFGe (30-59 ml/min/1,73 m²), DM o EC y sus combinaciones, comparados con los sujetos sin estas enfermedades y considerando la mortalidad como un riesgo competitivo para la EC y cualquier ECV

	EC ^a	Cualquier ECV ^b	MCC ^c
TFGe 30-59	1,34 (1,04-1,74)	1,25 (1,06-1,46)	1,40 (1,25-1,56)
DM	1,61 (1,56-1,90)	1,56 (1,41-1,74)	1,49 (1,37-1,62)
TFGe 30-59 más DM	1,96 (1,42-2,70)	1,83 (1,50-2,23)	2,19 (1,91-2,51)
EC	4,33 (3,58-5,25)	2,86 (2,48-3,29)	1,53 (1,34-1,75)
EC más TFGe 30-59	5,06 (3,73-6,87)	3,18 (2,54-3,98)	2,05 (1,70-2,47)
EC más DM	7,05 (5,80-8,58)	4,54 (3,93-5,24)	2,23 (1,93-2,57)
EC más TFGe 30-59 más DM	7,72 (5,73-10,4)	5,33 (4,31-6,60)	3,26 (2,71-3,93)

DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; MCC: mortalidad por cualquier causa; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^a Ajustada por edad, sexo, nivel de tabaquismo, hipercolesterolemia, insuficiencia cardíaca y uso de estatinas y fármacos del sistema renina-angiotensina.

^b Ajustada por edad, sexo, nivel de tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y uso de estatinas y fármacos del sistema renina-angiotensina.

^c Ajustada por edad, sexo, nivel de tabaquismo, hipertensión, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y uso de estatinas.

concomitancia de DM y enfermedad renal crónica aumenta el riesgo de muerte por cualquier causa e IM no mortal o muerte coronaria a 5 años en distintos subtipos de EC estable²⁴. Este estudio confirma que, en una población del sur de Europa, los pacientes con EC y DM o con TFGe reducida y DM corren mayor riesgo de eventos de EC y ECV que los pacientes con EC pero sin estas enfermedades, por lo que pueden beneficiarse del tratamiento más intensivo.

Limitaciones

Los resultados deben considerarse a la luz de algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, con respecto a las mediciones de la función renal, se clasificó a los sujetos según una única determinación de la TFGe, lo cual es habitual en los estudios epidemiológicos^{2,3,9-11}, y la TFGe se calculó a partir de las mediciones de creatinina sérica. Las fórmulas de cálculo basadas en la creatinina pueden tener algunas limitaciones y específicamente las de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*¹⁵, aunque sea esta la fórmula recomendada⁶ y utilizada más habitualmente en los contextos clínicos. Tampoco pudo evaluarse el efecto de la proteinuria en el riesgo cardiovascular, ya que solo se disponía de datos del 28% de la cohorte; no obstante, se ha visto que la TFGe y la proteinuria tienen implicaciones pronósticas distintas². El análisis principal se limitaba a los sujetos de 60-84 años, entre quienes se incluye la mayoría de los sujetos con una disminución moderada de la TFGe. Un subanálisis realizado en sujetos de 85 o más años dio resultados parecidos. Aunque no es cierto que estos resultados puedan extrapolarse a sujetos jóvenes, en quienes la disminución de la TFGe probablemente tenga distintas etiologías, se cree que pueden aplicarse a los de 50 o más años.

Otras limitaciones se relacionan con el uso de historias clínicas electrónicas. Los datos sobre ECV en atención primaria se han mostrado de mayor calidad que los de otras enfermedades y adecuados para los estudios epidemiológicos de dicha población^{28,29}. No fue posible evaluar la ECV mortal fuera del hospital ni la mortalidad cardiovascular. Aunque el análisis primario centró la atención en los eventos de EC, como IM o angina de pecho, los resultados fueron parecidos cuando se incluyeron los resultados cerebrovasculares, así como en pacientes con EC establecida u otras ECV ateroscleróticas. Todos los modelos se ajustaron por factores de riesgo cardiovascular y enfermedades de referencia, así como por el uso de estatinas y fármacos del sistema renina-angiotensina —pero no otros fármacos como el ácido acetilsalicílico—, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DM, el control de los factores de riesgo cardiovascular, los tratamientos cardiológicos invasivos y otras enfermedades concomitantes o factores socioeconómicos que pueden afectar a la incidencia o el pronóstico

de eventos cardiovasculares, bien al inicio del seguimiento o durante este. Además, algunos factores como neoplasias, infecciones y otros acontecimientos clínicos pueden modificar la TFGe y afectar a la mortalidad por cualquier causa, aunque estos datos no se hallaban disponibles; para reducir este efecto, se excluyó a los sujetos con un seguimiento < 30 días. Aunque puede haber cierto grado de confusión residual, se cree que este efecto quedaría minimizado por el gran tamaño de la muestra.

A pesar de estas limitaciones, se cree que estos resultados son una referencia adecuada de la carga total de ECV y añaden nueva información sobre el riesgo cardiovascular de los sujetos con TFGereducada, DM y EC de una región meridional con poco riesgo cardiovascular. El principal punto fuerte del estudio es la muestra extrahospitalaria de gran tamaño, que constituye un reflejo de la población en la práctica real. Además, las mediciones de creatinina se llevaron a cabo utilizando el método recomendado de espectrometría de masas con dilución isotópica⁶ y en un laboratorio centralizado, lo que reduce la variabilidad.

CONCLUSIONES

En este estudio de una cohorte poblacional formada por sujetos de 60 a 84 años de una región con baja incidencia de EC, el mayor riesgo ajustado de hospitalización por EC o ECV de sujetos con TFGe 30-59 fue comparable al de los sujetos con DM y un 50% inferior al de aquellos con EC establecida.

Estos resultados tienen implicaciones importantes para la práctica clínica en la región. Según estos resultados, en los sujetos de 60-79 años con TFGe 30-59 y en especial aquellos con la más habitual disminución leve de la TFGe (45-59), probablemente no se debería considerar equivalente de riesgo coronario con base únicamente en la TFGe. Además, los sujetos con EC establecida y DM o TFGe 30-59 o ambas cosas corrían un riesgo aumentado adicional de sufrir nuevos eventos y se debería priorizarlos para un control más intensivo del riesgo.

Se requieren más estudios para comprender mejor cómo controlar el riesgo de los sujetos con TFGe 30-59, en especial combinada con DM, y para evaluar el pronóstico y la aplicación de tratamientos intervencionistas y otros tratamientos cardiovasculares intensivos para sujetos con TFGe reducida y EC.

AGRADECIMIENTOS

Al Grupo de Investigación MACAP Renal Costa de Ponent: Eva Alonso-Bes, Virtudes Álvarez-Funes, Sílvia Cobo-Guerrero, Esther Freixes-Villaró, Roser Güell-Miró, Luisa Pascual-Benito y Maria Soler-Vila.

FINANCIACIÓN

Este proyecto contó con el apoyo de una subvención para la investigación del Instituto de Salud Carlos III, del Ministerio de Economía y Competitividad (España), concedida en la convocatoria de 2011 de Estrategia de acción sanitaria, dentro del Programa de Investigación Nacional orientado a los retos de la Sociedad. Este programa forma parte del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica de Innovación de 2008-2011, cofinanciado por fondos del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (PI11/02220).

El Ministerio de Economía y Competitividad a través del Instituto de Salud Carlos III (Red RedIAPP RD12/0007) y Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER), Generalitat de Catalunya a través de la Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación (AGAUR) [2014 SGR 1225] [2014 SGR 902].

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Las actuales recomendaciones internacionales consideran que todos los sujetos con una disminución leve-moderada de la TFGe (30-59 ml/min) tienen un riesgo alto o muy alto de sufrir una ECV y recomiendan un tratamiento agresivo, en algunos casos parecido al de la EC establecida.
- Este mayor riesgo también se ha atribuido a personas con DM.
- Pocos estudios han comparado el riesgo de la EC en personas con TFGe 30-59, DM o EC previa.
- En un estudio anterior llevado a cabo en el noreste de España, una zona con baja incidencia de EC, se informó de que en los sujetos con DM tipo 2 el riesgo cardiovascular era inferior que en los pacientes con EC.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En una región con baja incidencia de EC, los sujetos de 60 a 79 años con la función renal moderadamente alterada (TFGe 30-59) corrían un riesgo parecido de sufrir eventos de EC y ECV que los sujetos con DM.
- El riesgo fue el 50% inferior que en los sujetos con EC establecida.
- En los sujetos con EC establecida, la presencia de DM o TFGe 30-59 más DM aumentaba considerablemente el riesgo de nuevos eventos.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.12.006>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1151-1210.
2. Matsushita K, Van der Velde M, Astor B, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073-2081.
3. Gansevoort RT, Matsushita K, Van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;80:93-104.
4. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2167-2179.
5. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Hear J*. 2016;37:2315-2381.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2013;3:1-150.
7. Tonelli M, Wanner C, for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. 2013. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/Lipids/KDIGO%20Lipid%20Management%20Guideline%202013.pdf. Consultado 3 Dic 2018.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical Guideline. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical guideline [CG181]; 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>. Accessed 3 Dec 2018.
9. Rashidi A, Sehgal AR, Rahman M, O'Connor AS. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years. *Am J Cardiol*. 2008;102:1668-1673.
10. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: A population-level cohort study. *Lancet*. 2012;380:807-814.
11. Holzmans MJ, Carlsson AC, Hammar N, et al. Chronic kidney disease and 10-year risk of cardiovascular death. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1187-1194.
12. Wattanakit K, Coresh J, Muntner P, Marsh J, Folsom A. Cardiovascular Risk Among Adults With Chronic Kidney Disease, With or Without Prior Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1183-1189.
13. Cano J, Baena-Díez J, Franch-Nadal J, et al. Long-Term Cardiovascular Risk in Type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. 2010;33:2004-2009.
14. Salvador-González B, Gil-Terrón N, Cerain-Herrero M, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, Cardiovascular Events and Mortality Across Age Groups Among Individuals Over 60 Years of Age in Southern Europe. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:450-457.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-612.
16. Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, et al. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart*. 2015;101:1413-1421.
17. Rott D, Klempfner R, Goldenberg I, Matetzky S, Elis A. Temporal trends in the outcomes of patients with acute myocardial infarction associated with renal dysfunction over the past decade. *Eur J Intern Med*. 2016;29:88-92.
18. Szummer K1, Lundman P, Jacobson SH, et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART. *J Intern Med*. 2010;268:40-49.
19. Rozenbaum Z, Leader A, Neuman Y, Shlezinger M, Goldenberg I. Prevalence and Significance of Unrecognized Renal Dysfunction in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Am J Med*. 2016;129:187-194.
20. Khedri M, Szummer K, Carrero J, et al. Systematic underutilization of secondary preventive drugs in patients with acute coronary syndrome and reduced renal function. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:724-734.
21. Lawesson SS, Alfredsson J, Szummer K, Fredrikson M, Swahn E. Prevalence and prognostic impact of chronic kidney disease in STEMI from a gender perspective?: data from the SWEDEHEART register, a large Swedish prospective cohort. *BMJ Open*. 2015;5:e008188.
22. 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;95:125-129.
23. Poppe KK, Doughty RN, Wells S, et al. Developing and validating a cardiovascular risk score for patients in the community with prior cardiovascular disease. *Heart*. 2017;103:891-892.
24. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J*. 2014;35:844-852.
25. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636-648.
26. Corra U, Piepoli MF. Secondary prevention: Where we are. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3_suppl):14-21.
27. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, et al. The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains high, Especially During the First Year, Despite Revascularization. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:11-18.
28. Violán C, Foguet-Boreu Q, Hermosilla-Pérez E, et al. Comparison of the information provided by electronic health records data and a population health survey to estimate prevalence of selected health conditions and multimorbidity. *BMC Public Health*. 2013;13:251.
29. Ramos R, Ballo E, Marrugat J, et al. Validity for Use in Research on Vascular Diseases of the SIDAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA Study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:29-37.