

Prevención cardiovascular (II)

Funciones de riesgo en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares

María Grau y Jaume Marrugat

Unitat de Lipids i Epidemiologia Cardiovascular. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona. España.

Las funciones de riesgo cardiovascular constituyen la mejor herramienta para establecer prioridades en prevención primaria. Después de descartarse la original de Framingham por sobrestimar excesivamente el riesgo real, las funciones adaptadas de REGICOR y SCORE son las dos disponibles en España, aunque la función de REGICOR es la única validada en nuestra población. La estimación del riesgo ha mostrado su utilidad en la toma de decisiones, especialmente para el tratamiento de la hipercolesterolemia; sin embargo, el hecho de que la mayoría de los acontecimientos cardiovasculares se den en individuos clasificados en el grupo de riesgo moderado refleja la escasa capacidad de discriminación de los factores de riesgo clásicos. Con todo, los nuevos elementos propuestos para el cálculo del riesgo (proteína C-reactiva, detección de calcio intracoronario, índice íntima-media carotídea, índice tobillo/brazo) no mejoran la capacidad predictiva de los factores de riesgo clásicos. La alternativa más sólida parece entonces la identificación del «paciente vulnerable» basada en los marcadores de placa vulnerable (inestable o de alto riesgo), sangre vulnerable (tendencia a la trombosis) y miocardio vulnerable (eléctricamente inestable o arritmogénico). Discutimos la posible efectividad de la utilización combinada de las funciones de riesgo, junto con nuevos marcadores de riesgo y pruebas no invasivas, para aumentar la precisión de la selección de pacientes candidatos a prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: *Riesgo cardiovascular. Funciones de riesgo cardiovascular. Enfermedad coronaria. Enfermedad cardiovascular. Riesgo de enfermedad coronaria. Factores de riesgo. Prevención primaria.*

Risk Functions and the Primary Prevention of Cardiovascular Disease

Cardiovascular risk functions are regarded as the best tools for establishing priorities in primary prevention. Since the original Framingham risk chart fell into disuse because it greatly overestimated the real risk, the adjusted REGICOR and SCORE functions have become widely available in Spain, although the REGICOR function is the only one that has been validated for use in the Spanish population. Risk estimates have been shown to be useful for decision-making, particularly on the treatment of hypercholesterolemia. However, the fact that the majority of cardiovascular events occurs in individuals classified as being at a medium risk is evidence for the poor discriminative ability of classical risk factors. Despite the use of new parameters proposed for estimating cardiovascular risk, such as the C-reactive protein level, the detection of coronary calcification, the carotid intima-media thickness and the ankle-brachial index, there has been no improvement in the predictive capacity of classical risk factors. The most promising alternative seems to be the identification of "vulnerable patients" using markers of vulnerable plaque (ie, unstable or high-risk plaque), vulnerable blood (ie, with a tendency for thrombosis), and vulnerable myocardium (ie, electrically unstable or with a tendency for arrhythmia). In this article, we discuss whether the combined use of cardiovascular risk functions, novel risk markers and noninvasive tests can be effective in increasing the accuracy of patient selection for the primary prevention of cardiovascular disease.

Key words: *Cardiovascular risk. Cardiovascular risk functions. Coronary disease. Cardiovascular disease. Risk of coronary disease. Risk factor. Primary prevention.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. J. Marrugat.
Unitat de Lipids i Epidemiologia Cardiovascular. IMIM-Hospital del Mar.
Dr. Aiguader, 88. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmarrugat@imim.es

«La investigación de las enfermedades ha avanzado tanto que cada vez es más difícil encontrar a alguien que esté completamente sano.»

Aldous Huxley

La prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares (ECV) se centra en el control de los factores de riesgo, elementos asociados a la incidencia y mortalidad por estas enfermedades¹⁻⁴. La mejor herra-

TABLA 1. Principales diferencias entre las ecuaciones de riesgo disponibles en España

	Framingham original	Calibrada REGICOR	SCORE
Intervalo de edad en que se puede usar	35-74 años	35-74 años	40-65 años
Tipo de acontecimiento considerado	Morbimortalidad	Morbimortalidad	Mortalidad
Acontecimientos considerados	IAM, mortal o no; angina; IAM silente	IAM mortal o no; angina; IAM silente	Muerte por enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca, aneurisma disecante de aorta y otras
Metodología de obtención	Estudio de cohortes	Calibración de una función basada en estudio de cohortes	Estudio de cohortes
Población de la que se obtienen los riesgos relativos	Estados Unidos	Estados Unidos	2,3%, España; 39,7%, sur y centro de Europa; 58%, norte de Europa
Población de la que se obtiene el riesgo basal en la función para zonas de «bajo riesgo»	—	España	6,1%, España; 93,9%, Italia, Bélgica y Francia (sólo varones)
Valora a los pacientes diabéticos	Sí	Sí	No
Utilización de los datos de cHDL	Sí	Sí	No
Validación completada en España	Sí	Sí	No

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; IAM: infarto agudo de miocardio. Adaptado de Ramos et al³⁵.

mienta para establecer prioridades en prevención primaria cardiovascular es la estimación precisa del riesgo de desarrollarlas^{5,6}.

En los últimos años el debate acerca del papel de las funciones de riesgo cardiovascular en Europa y en España ha sido intenso, y la cuestión ha cobrado una viveza dialéctica estimulante y algunas veces turbadora⁷⁻¹⁷. Dialéctica por la cantidad de argumentación vertida, estimulante por la participación de muchos sectores de la medicina que muchas veces callan, y turbadora por algunos equívocos, debidos a la complejidad del problema, que han aparecido a lo largo del proceso. En la mayoría de los profesionales ha prevalecido un silencio prudente en espera de claridad, concisión y, obviamente, sustentación científica en las recomendaciones de los expertos.

El objetivo de esta revisión es determinar la utilidad y las limitaciones de las diferentes funciones para la estimación del riesgo cardiovascular disponibles en nuestro medio, así como analizar posibles nuevas estrategias para el cribado poblacional de riesgo de ECV.

CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PREVENCIÓN PRIMARIA

Funciones de riesgo disponibles en España

Las tablas de riesgo son métodos simplificados de estimación, basados en funciones matemáticas que modelizan el riesgo de los individuos de distintas cohortes de poblaciones seguidas, generalmente, durante 10 años¹⁸. Estas funciones permiten estimar el exceso de riesgo del individuo respecto del promedio de la

población a la que pertenece. Es decir, a partir de la información sobre la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una muestra representativa de población, se establece un algoritmo matemático que permite obtener el porcentaje de participantes con cada combinación de factores que desarrollan un acontecimiento a 10 años. La estimación, llevada a escala individual, sustenta la toma de decisiones y facilita la priorización de las actuaciones preventivas. El proceso de creación exige que los datos con los que se modelizan las funciones sean representativos de la población cuyo riesgo se va a calcular¹⁹.

En 1990 se publicó la primera versión de la función de Framingham¹⁸ y en 1998 la segunda²⁰. Los autores establecieron un método de calibración para su adaptación con el propósito de que se pudiera utilizar en diferentes poblaciones; el requisito indispensable era disponer de información acerca de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de la incidencia de acontecimientos en dicha población¹⁹. La observación de una sobrestimación constante en el cálculo del riesgo con la función original en diferentes países, incluida España²¹⁻²⁶, condujo a los investigadores del estudio REGICOR (Registre Gironí del Cor)^{27,28} a adaptar esta herramienta a la población española en 2003. El resultado fue una función que ha demostrado que predice correctamente la tasa de acontecimientos coronarios a 5 años en población española de 35-74 años²⁹ comparada con la función original^{26,30}.

El proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) creó una función de riesgo a partir del seguimiento de 200.000 personas de 12 cohortes de 11 países europeos durante 10 años. Las tablas de riesgo basadas

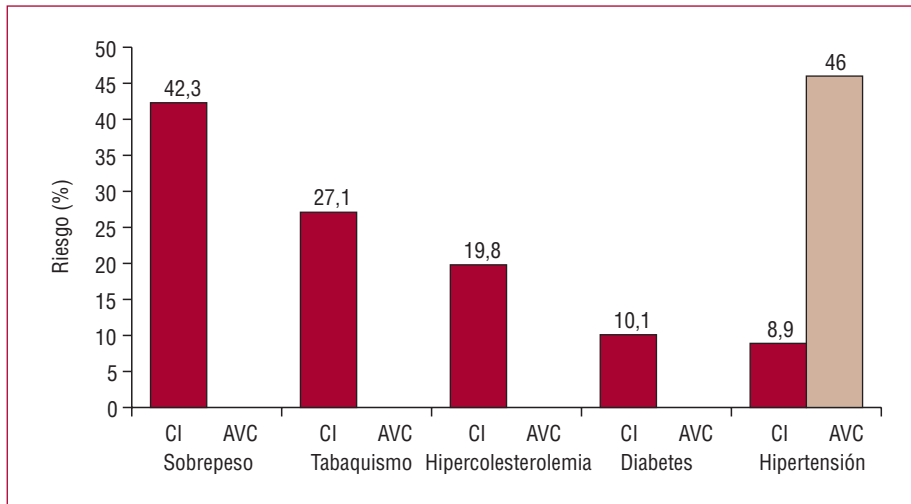


Fig. 1. Riesgo atribuible poblacional de cardiopatía isquémica (CI) y enfermedad vascular cerebral (AVC) para los cinco factores de riesgo cardiovascular clásicos en España. Adaptado de Medrano et al⁴⁷ y Banegas et al⁴⁸.

en la nueva función se publicaron en 2003³¹. Esta función cuenta con una formulación especial para países de baja incidencia que ya se ha aplicado en España³². El riesgo basal en países de baja incidencia se obtuvo, en su mayor parte, de Bélgica e Italia, cuyo riesgo es aproximadamente un 30% superior al español^{33,34}.

En la tabla 1 se resumen comparativamente las características de las principales funciones disponibles en España³⁵. Las funciones de Framingham y la calibrada de REGICOR permiten estimar el riesgo de morbimortalidad coronaria de sujetos de 35 a 74 años diferenciando a los pacientes diabéticos de los no diabéticos^{20,29}. La función de SCORE estima el riesgo conjunto de mortalidad coronaria, cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica y otras como aneurisma disecante de aorta en sujetos de 40 a 65 años y no permite valorar a los diabéticos de forma diferenciada^{31,32}.

La estimación del riesgo a partir de los factores de riesgo clásicos

El punto de partida para la creación de las funciones de Framingham fue la estimación del riesgo atribuible a los factores de riesgo en el desarrollo de la cardiopatía isquémica (CI) en esa población^{18,20}. Si la edad, el sexo, el perfil lipídico, la presión arterial, la intolerancia a la glucosa, el tabaquismo y la hipertrofia ventricular izquierda han mostrado su asociación con la CI, para el accidente vascular cerebral (AVC) el papel de la hipertensión y la hipertrofia ventricular izquierda sería predominante. A su vez, el tabaquismo, la intolerancia a la glucosa y la hipertrofia ventricular izquierda serían los factores de riesgo con mayor peso para la arteriopatía periférica³⁶. Por otra parte, el riesgo atribuible también varía entre áreas geográficas. Así, mientras en Estados Unidos el factor de riesgo de mayor peso en el desarrollo de CI era la dislipemia^{18,20,36,37}, en España el sobrepe-

so y particularmente el tabaquismo en varones podrían tener un mayor impacto poblacional (fig. 1)^{38,39}.

Los países del área mediterránea del sur de Europa han mostrado una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos junto con una incidencia de ECV inesperadamente baja^{40,41}. Esta observación, conocida como «paradoja del sur de Europa», indica que el análisis de los factores de riesgo cardiovascular clásicos explicaría solamente una parte del riesgo cardiovascular, que no tendría en cuenta la contribución de posibles factores protectores.

El análisis de la cohorte del estudio VERIFICA (Validación de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada) mostró que los menores valores de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) eran la única diferencia en el perfil lipídico entre los 180 individuos que tuvieron un acontecimiento cardiovascular frente a los 5.552 que no en los 5 años de seguimiento²⁹. De hecho, diversos estudios de cohortes y ensayos clínicos han analizado en profundidad el papel del colesterol de las HDL (cHDL) como factor protector^{42,43}. Su capacidad predictiva se analizó en el contexto del estudio de Framingham, en el cual se concluía que el cociente colesterol total/cHDL era el mejor factor predictor lipídico de aterosclerosis^{44,45}. A pesar de ello, durante el proceso de diseño de la función, no se encontraron grandes diferencias en el resultado si se incluía este cociente o simplemente los valores de cHDL aislados. Por este motivo, la versión de 1998 —y la función de REGICOR por derivar de ella— incluyen el cHDL como factor modificador del riesgo^{20,28}. La función SCORE, sin embargo, no incluye la información relativa a cifras de cHDL, ya que durante su diseño los investigadores no hallaron diferencias en la estimación del riesgo si se incluía en el cálculo el cociente colesterol total/cHDL o las cifras de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) exclusivamente^{31,32}.

Validación de las funciones de riesgo

La validación de los instrumentos de predicción de riesgo cobra gran trascendencia si tenemos en cuenta que el cálculo del riesgo se considera la mejor herramienta para establecer prioridades en prevención primaria^{5,6}. El método de validación de una función de riesgo cardiovascular implica disponer de una cohorte a partir de la cual poder evaluar con un poder estadístico suficiente las siguientes características:

– Precisión: se compara el número de acontecimientos esperados en una población según la predicción con los que realmente se observan en el seguimiento. Para ello se realiza una prueba de la bondad de ajuste utilizando la estimación de la tasa de acontecimientos con una función de riesgos proporcionales de Cox en cada sexo, con su correspondiente intervalo de confianza, en un mínimo de tres grupos de riesgo.

– Fiabilidad: se establece la capacidad de clasificación de los individuos de la cohorte en función de si se producirá o no un acontecimiento en el período considerado. Se trata de comparar el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) de la función original con el obtenido a partir de los datos del estudio de cohorte realizado para la validación mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox obtenido^{19,29}.

El estudio VERIFICA tenía como objetivo inicial el conocimiento de la precisión y fiabilidad de las tres funciones de riesgo existentes en nuestro medio. Para ello, se utilizaron dos cohortes, una retrospectiva y representativa de la población atendida en centros de atención primaria de España, de 4.427 participantes, y otra prospectiva y representativa de la población de Girona, de 1.305 participantes, todos ellos sin CI. La muestra incluyó una gama de riesgos muy amplia, necesaria para llevar a cabo un proceso de validación de una función de riesgo. Se realizó un seguimiento a 5 años y se consideraron todos los acontecimientos coronarios sintomáticos⁴⁶. Sin embargo, casi la mitad de los acontecimientos cardiovasculares ocurridos en la cohorte reclutada para este estudio se produjo en individuos entre los 65 y los 74 años, tal y como ocurre a escala poblacional⁴⁷. El poder estadístico no fue el suficiente para el análisis de la validez de la función SCORE, la cual únicamente predice la mortalidad en individuos de 45 a 64 años^{31,32}.

El estudio concluyó que la función de riesgo adaptada para la población española a partir de la original de Framingham era válida, es decir exacta y fiable, a la hora de predecir acontecimientos coronarios a 5 años en población entre 35 y 74 años²⁹. Hasta la fecha no existe ningún estudio que valide la función de SCORE para su uso en población española. Aun así, la validez y las consecuencias de su utilización se han evaluado en otros países, y se observa en los diferentes trabajos

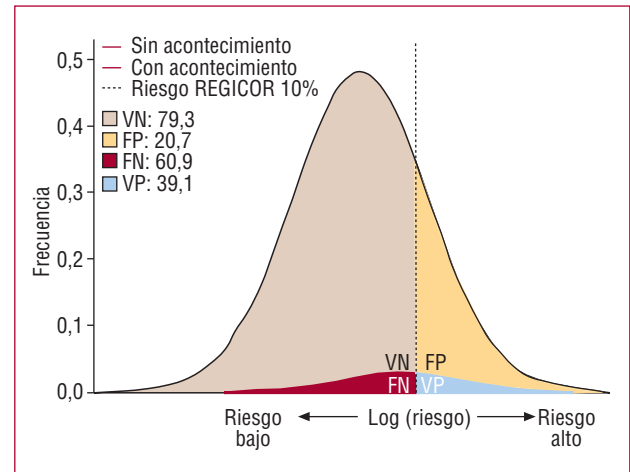


Fig. 2. Distribución de los resultados del logaritmo (Log) del riesgo en los participantes que desarrollaron cardiopatía isquémica y los que permanecieron libres de ella en el seguimiento a 5 años en el estudio VERIFICA. FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos. Adaptado de Marrugat et al⁵³.

cierto acuerdo en el hecho de que la función no alcanza la precisión deseada⁴⁸⁻⁵².

Rendimiento de las funciones de riesgo: sensibilidad y especificidad

Las funciones de riesgo son instrumentos diseñados para estimar el riesgo en una población que comparte unas determinadas características de factores de riesgo, sexo y edad, lo cual motiva un alto grado de incertidumbre al aplicarlos a escala individual⁵³.

El estudio VERIFICA fue el primero en analizar el rendimiento operativo de las funciones de riesgo disponibles en España⁵⁴. En los países de alta incidencia, donde sí se había realizado anteriormente este tipo de estudios, la sensibilidad de las funciones rondaba el 40%⁵⁵. Estas cifras que en una prueba diagnóstica no serían aceptables tienen, sin embargo, una importancia relativa para un instrumento de cribado destinado a ordenar la prevención cardiovascular primaria. Aun así, programas de cribado de enfermedad tan consolidados como el de cáncer de mama (enfocados a detectar enfermedad y no sólo el riesgo de contraerla) han mostrado una sensibilidad en torno al 60% en mujeres de 45-69 años⁵⁶.

Alcanzar el 100% de sensibilidad para detectar al grupo de personas que desarrollará un acontecimiento cardiovascular a 10 años implicaría tratar a toda la población (fig. 2), y ni aun así se conseguiría evitar todos los acontecimientos, ya que la eficacia de los métodos preventivos es limitada⁵³. Los resultados del estudio VERIFICA mostraron que, con la incidencia de acontecimientos observada, cada incremento en una unidad de sensibilidad equivaldría a identificar a 1,8 individuos que tendrán algún acontecimiento coronario, y

cada incremento de una unidad en la especificidad identificaría a unos 55 individuos que no los tendrán⁵⁴. Esta información debe permitir determinar hasta dónde es prudente llegar en el esfuerzo preventivo teniendo en cuenta que el equilibrio entre sensibilidad y especificidad está marcado por el punto de corte que se establezca para actuar. Dicho punto de corte es completamente arbitrario, aunque se acepta que el riesgo correspondiente es cercano (una fracción) al que tienen los pacientes que ya han presentado un acontecimiento cardiovascular. En la decisión de dicho punto de corte se debe ponderar principalmente la especificidad de la prueba, ya que la decisión tiene más influencia en el número de tratados innecesariamente (falsos positivos) que en el número de tratados correctamente (verdaderos positivos) (fig. 2)⁵³.

El cálculo del riesgo y la paradoja del sur de Europa

Las sociedades de los países industrializados están sometidas a un progresivo proceso de envejecimiento que se traduce en un aumento del riesgo cardiovascular medio poblacional, ya que la enfermedad afecta predominantemente a población por encima de los 55 años⁵⁷. En España, en el año 2005, la esperanza de vida era de más de 77 años la de los varones y 84 la de las mujeres, con una tendencia secular al alza⁵⁸. Este hecho se traduce en epidemiología en un descenso de las cifras de mortalidad por ECV estandarizadas por edad, a pesar de que la mortalidad bruta por esta causa aumenta⁵⁹. En España, la CI era la principal causa individual de muerte en varones (10,9%) y la segunda en mujeres (9,2%)⁶⁰ en 2005; además, casi la mitad de los acontecimientos coronarios incidentes, y dos terceras partes de la mortalidad por esta causa se producen a edades superiores a 65 años⁴⁷. Las tasas de incidencia por infarto de miocardio (IAM) en España en los años 1997 y 1998 eran de 207/100.000 varones y 45/100.000 mujeres, es decir, aproximadamente el 70% de la morbimortalidad por CI, según el estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Cardíaca Aguda) en seis comunidades autónomas⁶¹. Estas cifras, que han permanecido estables durante la década de los noventa en nuestro país, se han acompañado por un descenso significativo de la letalidad hospitalaria⁴⁷. El resultado final es un aumento del número de supervivientes de IAM y, por tanto, del número de individuos con CI⁵⁷. España presenta, sin embargo, entre la mitad y la cuarta parte de la incidencia en países del norte, el este y el oeste de Europa, Estados Unidos y otras naciones anglosajonas, a pesar de que la prevalencia de factores de riesgo en nuestra población es semejante a la de éstas. Este fenómeno se conoce como la «paradoja del sur de Europa»^{40,41}.

La tasa de mortalidad estandarizada por edad de AVC en España en mayores de 24 años era de 58 y 43

cada 100.000 varones y mujeres, respectivamente. En los últimos 30 años su descenso ha sido más rápido que el de la CI. Las tasas de incidencia acumulada se han estimado en 218 cada 100.000 varones y 127 cada 100.000 mujeres. Al igual que lo que ocurría con la CI, estas cifras se sitúan actualmente entre las más bajas de los países desarrollados⁶².

La magnitud del problema de la ECV en España señala entonces a que la función de riesgo ideal sería la que se generara a partir de datos provenientes de una cohorte de nuestra población, con suficiente muestra para estimar probabilidades con intervalos precisos, que nos permitiera calcular el riesgo de morbimortalidad por CI y AVC por separado, y fuera aplicable a los pacientes diabéticos por separado incluyendo todas las variables que tienen un peso significativo en nuestro medio. Además debería permitir abarcar hasta los 74 años, especialmente para permitir la estimación del riesgo en las mujeres, cuya esperanza de vida es más larga.

Parece justificado entonces iniciar un esfuerzo para crear una cohorte de dimensiones adecuadas de forma que se produzca un número suficiente de acontecimientos cardiovasculares a 5 y a 10 años que permita estimar los coeficientes de cada factor de riesgo. Si en Framingham hicieron falta 5.000 personas, en España será necesario al menos el doble, ya que la incidencia es menos de la mitad que en Estados Unidos^{47,61}.

El establecimiento de una función de predicción de riesgo más precisa, válida y aplicable a nuestro medio aumentará la base científica para la toma de decisiones relacionadas con la prevención primaria de las ECV. En la actualidad existe un proyecto en esta dirección que seguro permitirá una mejor aproximación a nuestra realidad⁶³. Sin embargo, hasta nuevas evidencias, debemos tomar decisiones utilizando las herramientas más precisas de las que disponemos.

UTILIDAD DE LAS FUNCIONES DE RIESGO EN LA INDICACIÓN DE TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Estimación del riesgo cardiovascular y dislipemia

La estimación del riesgo constituye un punto clave a la hora de decidir el inicio de tratamiento farmacológico en la dislipemia^{5,6}.

El tratamiento hipolipemiante se ha mostrado eficaz únicamente en la prevención primaria del conjunto de acontecimientos coronarios⁶⁴⁻⁶⁶, pero no hay pruebas de que sea capaz de reducir los acontecimientos vasculares periféricos ni cerebrales en prevención primaria^{67,68}. Incluso los resultados de un ensayo clínico han mostrado recientemente que el tratamiento de prevención secundaria con hipolipemiantes tampoco disminuiría los AVC mortales⁶⁹. En consecuencia, las recomendacio-

TABLA 2. Ensayos clínicos de prevención cardiovascular con menos del 20% de pacientes incluidos en prevención secundaria

	WOSCOP (n = 6.595)	AFCAPS (n = 6.605)	ALLHAT-LLT (n = 10.355)	ASCOT LLA (n = 10.305)	CARDS (n = 2.838)	MEGA (n = 7.832)
Duración (años), media	4,9	5,2	4,8	3,3	4	5,3
Mujeres (%)	0	15	48	19	32	68
Población > 65 años (%)	0	48	55	63	61	18
Hipertensión (%)	15	22	100	100	84	42
Diabetes (%)	1	3	35	24	100	21
cLDL para ser elegible (mg/dl)	132-155	130-190	120-189	< 250*	< 200	278-340*
Antecedentes de cardiopatía isquémica (%)	16	0	14	18,9	0	0
Tasa de acontecimientos coronarios						
Grupo estatina	174/3.302	163/3.304	380/5.170	178/5.168	51/1.428	66/3.866
Grupo control	248/3.293	215/3.301	421/5.185	247/5.137	77/1.410	101/3.966
cLDL grupo tratado al inicio y al final del estudio (mg/dl)	192-143	156-115	146-104	132-89	117-70	198-161
Reducción del cLDL (%)	26	26,3	28,7	32,5	40	18
Tasa de incidencia proyectada a 10 años en grupo control	15,3	12,5	16,9	14,5	13,8	4,8
Reducción del riesgo relativo (%), media (intervalo)	31 (17-43)	25 (8-39)	9,5 (-4-21)	29 (14-41)	53 (40-72)	52 (29-49)
Reducción del riesgo absoluto (%)	2,26	1,58	0,77	1,36	1,9	0,84
Número de pacientes que es necesario tratar para evitar un evento (NNT)	44	63	130	73	53	119

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

*Cifras de colesterol total.

Adaptado de Ramos et al³⁵.

nes actuales de tratamiento con estatinas para prevención del AVC excluyen a los pacientes sin antecedentes de la enfermedad aterosclerosa en cualquiera de sus manifestaciones⁷⁰, a pesar de que algunos autores han propuesto la existencia de una reducción en la mortalidad a partir de metaanálisis en los que se incluyeron estudios de prevención primaria y secundaria^{71,72}.

El uso de funciones de riesgo que predicen acontecimientos cardiovasculares en distintos territorios puede traducirse en un sobretratamiento de la dislipemia⁷³.

A la hora de tomar la decisión sobre el tratamiento farmacológico hipolipemiente, es importante además considerar elementos de carácter individual, ajenos a la propia función. La conveniencia de que los individuos con un nivel de riesgo elevado según la función de Framingham (mayor del 20% a 10 años) reciban tratamiento de este tipo se ha fijado por consenso. Según la guía del NCEPIII (National Cholesterol Education Program), tratar a individuos con un riesgo bajo (inferior al 10%) no es coste-efectivo⁶. El problema aparece cuando valoramos el manejo de individuos en la franja de riesgo intermedio (10-20%) para decidir a partir de qué punto han de recibir tratamiento. Según los ensayos clínicos disponibles en prevención primaria^{64-66,74-77}, tratar a poblaciones con riesgo de CI $\geq 16\%$ es efectivo, mientras que no hay pruebas de que en individuos con un riesgo coronario inferior al 13% los beneficios de las estatinas superen a los posibles

efectos adversos en la mortalidad a 10 años^{78,79}. Aun así, a la hora de fijar los puntos de corte de tratamiento hay que tener en cuenta que los principales ensayos clínicos de prevención primaria de la CI se realizaron en países de alta incidencia^{64-66,74,75}, excepto el estudio MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese), llevado a cabo en Japón, país de baja incidencia⁷⁶. La reducción del riesgo absoluto en este país fue mucho menor que en el resto, a pesar de que las cifras de lípidos en sangre de los individuos incluidos eran mayores. A escala poblacional, este hecho se traduce en una mayor rentabilidad a la hora de la reducir del riesgo de CI tanto clínica como económicamente en los países de alta incidencia (tabla 2)³⁵.

La adaptación de las estrategias de prevención pasa por la adopción de objetivos realistas y factibles. Las estrategias de reducción del colesterol de las LDL (cLDL) esperan desplazar su distribución hacia la izquierda a escala poblacional, consiguiendo así una disminución del riesgo global⁴. La guía Europea más reciente propone como objetivo cifras de cLDL en individuos sanos de 115 mg/dl y de 100 mg/dl en individuos de alto riesgo⁵. Datos del año 2005 muestran que el 50% de la población de Girona presentaba cifras de cLDL > 130 mg/dl⁸⁰. Teniendo en cuenta que se trata de una población de baja incidencia^{47,61}, habría que proponer un objetivo razonable para esta situa-

ción. Por ejemplo, < 130 mg/dl para los individuos de alto riesgo y < 150 mg/dl para el resto de la población.

Estimación del riesgo cardiovascular e hipertensión

En el caso de la hipertensión, la recomendación de las guías de práctica clínica es su tratamiento en prevención primaria en función de las propias cifras tensionales, la presencia de lesiones en órganos diana y la coexistencia de otros factores de riesgo^{81,82}. En los estadios de prehipertensión o presión normal-alta, la decisión de tratamiento se apoya, entre otros, en la coexistencia de otros factores de riesgo, y es plausible que en esta situación la estimación del riesgo cardiovascular conjunto pudiera constituir una herramienta útil que precise mejor la adecuación de la decisión de tratar con fármacos.

Estimación del riesgo cardiovascular y diabetes mellitus

Una de las características de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es su mayor riesgo de morbimortalidad por ECV⁸³⁻⁸⁵. De un modo general, el riesgo relativo de un paciente diabético de padecer alguna de las diferentes formas en las que se manifiestan las ECV es de 1,8 y 3,3 frente a un varón o una mujer no diabéticos, respectivamente⁸³.

Dos estudios realizados en Finlandia concluían que los pacientes diabéticos, por su alto riesgo de desarrollar un acontecimiento, podrían considerarse, y por tanto tratarse, como enfermos cardiovasculares antes incluso de que la enfermedad se manifestara^{86,87}. Sin embargo, otros autores hablan de un riesgo coronario de aproximadamente la mitad en pacientes diabéticos sin CI comparados con pacientes con CI y sin diabetes⁸⁸⁻⁹². Lee et al atribuyen las diferencias entre estudios, entre otras razones, a un problema de selección de la muestra⁸⁹. Los estudios que hablaban de un riesgo similar entre pacientes diabéticos sin antecedentes cardiovasculares y no diabéticos con antecedentes excluían a los diabéticos que estando únicamente en tratamiento dietético habían presentado por primera vez un acontecimiento coronario, mientras que incluían a individuos con antecedentes de AVC, cáncer o revascularización coronaria^{91,92}.

En la población de seis comarcas de Girona, se observó una prevalencia de diabetes estandarizada por edad del 10% y de glucemia basal alterada del 7,6% en individuos de 25 a 74 años, según los criterios de la American Diabetes Association de 1997⁹³. Las características demográficas y los cambios en los estilos de vida hacen que además se espere un importante aumento en la prevalencia en los próximos años. El coste socioeconómico que implica tratar a todos los diabéticos como enfermos coronarios obliga a ser pre-

cisos a la hora de proponer recomendaciones. En este sentido, el ensayo clínico CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) (tabla 2), sobre prevención primaria con estatinas, concluyó que también el subgrupo de pacientes diabéticos con cifras de cLDL reducidas sería tributario de este tipo de tratamiento⁷⁷.

Los resultados del estudio VERIFICA mostraron que la función adaptada de REGICOR estimaba de manera muy precisa la tasa de acontecimientos coronarios a 5 años en este tipo de pacientes²⁹. La función SCORE, a pesar de incluirlos en la cohorte que se utilizó para su creación, no permite identificarlos para el cálculo del riesgo^{31,32}. Es conveniente tener en cuenta la pérdida de precisión en la estimación que esta circunstancia conlleva, ya que se produce un aumento del riesgo promedio de los participantes de la cohorte. Sería recomendable, por lo tanto, que en prevención primaria los pacientes diabéticos, a pesar de su mayor riesgo, se tratasen de forma individualizada a partir de una estimación precisa de su riesgo.

NUEVAS ESTRATEGIAS DE CRIBADO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Nuevos marcadores de riesgo coronario

A lo largo de las últimas décadas se ha propuesto un gran número de factores como posibles marcadores y/o predictores de las ECV⁹⁴. Sin embargo, el valor añadido de incluir otros factores en las funciones de riesgo en la mejora del área bajo la curva ROC de la estimación del riesgo está todavía en discusión.

Se ha propuesto la proteína C reactiva de alta sensibilidad y otros marcadores de la inflamación y la oxidación como factores candidatos a mejorar la predicción de riesgo cardiovascular⁹⁵. Su papel podría ser relevante debido al componente inflamatorio de estas enfermedades^{95,96}. Sin embargo, los resultados a largo plazo de la intervención sobre estos marcadores es, en gran medida, hipotética y su contribución a mejorar el área bajo la curva ROC, modesta cuando se compara con la funciones que incluyen factores clásicos exclusivamente^{97,98} (tabla 3).

La capacidad predictiva de los factores genéticos se analizó en el contexto de los estudios ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) y Framingham Offspring. En el primero, se desarrolló una función que incorporaba marcadores genéticos a los factores de riesgo clásicos⁹⁹. En el segundo se evaluó la capacidad de los antecedentes familiares como predictores independientes de ECV¹⁰⁰. Se observó en ambos una mejora mínima en la predicción del riesgo, aunque clínicamente no fue relevante, ni la mejora del área bajo la curva ROC fue apreciable^{99,100}.

La evaluación de la aterosclerosis subclínica mediante pruebas de imagen no invasivas es la opción que más fuerza está ganando en los últimos años. La

TABLA 3. Área bajo la curva ROC de enfermedad cardiovascular (ECV) para factores de riesgo cardiovascular (FRC) respecto a FRC + nuevos marcadores

Estudio	Marcador	Diseño	Sexo	Área bajo la curva ROC de enfermedad cardiovascular	
				FRC	FRC + marcador
Women's Health Study ¹¹⁷	PCR	Prospectivo	Mujeres	0,81	0,81
Rotterdam Study ¹¹⁸	PCR	Caso-control anidado	Ambos	0,773	0,778
MONICA Germany ¹¹⁹	PCR	Prospectivo	Varones	0,735	0,750
Reykjavik Cohort Study ¹²⁰	PCR	Caso-control anidado	Ambos	0,64	0,65
Framingham Offspring ¹²¹	PCR	Prospectivo	Ambos	0,74	0,74
Framingham Heart ¹²²	PCR	Prospectivo	Ambos	0,78	0,78
CHS (6 novel RF) ¹²³	PCR	Prospectivo	Ambos	0,73	0,72
ARIC ⁹⁹	PCR	Prospectivo	Ambos	0,767	0,770
ARIC ⁹⁸	Riesgo genético	Prospectivo	Ambos	0,764	0,766
South Bay Heart Watch ¹⁰¹	Calcio intracoronario	Prospectivo	Ambos	0,63	0,68
St. Francis Heart Study ¹⁰²	Calcio intracoronario	Prospectivo	Ambos	0,68	0,79

ARIC: The Atherosclerosis Risk in Communities Study; CHS: Cardiovascular Health Study; PCR: proteína C reactiva; RF: *risk factors*; ROC: *receiver operating characteristic*.

Modificado de Lloyd-Jones et al⁹⁷.

detección de calcio intracoronario a través de tomografía computarizada mostró una mejora en la predicción del riesgo en individuos que presentaban un riesgo coronario intermedio (10-20%) según la función de Framingham^{101,102}. Sin embargo su ejecución es cara, requiere cierta complejidad tecnológica y la cantidad de radiación es difícilmente aceptable¹⁰³.

El cálculo del índice íntima-media carotídea medido mediante ultrasonografía es otro de los marcadores propuestos. A pesar de que su coste es asumible, su valor predictivo no mejora el que se obtiene a partir de los factores de riesgo clásicos: tampoco mejora el área bajo la curva ROC. La principal limitación observada es que los resultados varían en función del grado de complicación de la lesión aterosclerosa y su tiempo de evolución¹⁰³⁻¹⁰⁶.

Por último, los valores < 0,9 del índice tobillo/brazo, además de correlacionarse con una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular¹⁰⁷, son mejores predictores de enfermedad aterosclerosa que la proteína C reactiva de alta sensibilidad y la medida de la cintura^{108,109}. Pero, al igual que índice íntima-media carotídea, el valor predictivo no mejora el de los factores de riesgo clásicos a pesar de que su coste resulta asumible¹⁰³.

La identificación del individuo vulnerable

La discusión se centra entonces en saber cuál sería la actuación adecuada, una vez calculado el riesgo, sobre todo para los individuos clasificados en el grupo de riesgo medio, que son los que, finalmente, acabarán presentando la mayor proporción de acontecimientos cardiovasculares^{110,111}.

La mayoría de los acontecimientos coronarios mortales tienen como punto de partida la rotura de la placa

de ateroma. A partir de esta observación, un grupo de expertos acuñó el término «paciente vulnerable»¹¹²⁻¹¹⁶. Se trata de identificar al individuo susceptible de padecer un acontecimiento cardiovascular, basándose en los marcadores de placa vulnerable (inestable o de alto riesgo), sangre vulnerable (tendencia a la trombosis) y miocardio vulnerable (eléctricamente inestable o arritmogénico)¹¹⁴⁻¹¹⁶. De entre los tres elementos, la detección de la placa vulnerable sería obviamente el más importante, debido al gran número de acontecimientos que, al menos teóricamente, permitiría predecir. Como resultado de esta línea de pensamiento, se ha editado la guía SHAPE (Screening for Heart Attack Prevention and Education), en la que se da un paso más recomendando el cribado de la aterosclerosis subclínica mediante pruebas no invasivas (detección de calcio intracoronario o índice íntima-media carotídea) en varones mayores de 45 años y mujeres mayores de 55¹¹⁶.

En la figura 3 se presenta un posible algoritmo que tal vez pueda plantearse en un futuro no muy lejano para la prevención primaria de la CI. La estrategia consistiría en la detección del riesgo mediante la utilización combinada de las funciones de riesgo cardiovascular, marcadores de inestabilidad de placa y técnicas de imagen, y pruebas diagnósticas de isquemia¹¹¹. En principio, el resultado de la clasificación obtenida en un primer cribado con la función de riesgo escogida puede llevar a la consideración de otros factores complementarios, como los antecedentes familiares de ECV, la obesidad, el sobrepeso o el perímetro de la cintura, la determinación de la proteína C reactiva de alta sensibilidad, lipoproteína (a), microalbuminuria o insuficiencia renal, la medida estandarizada de la calidad de la alimentación y de los hábitos de actividad física, o incluso la medida del índice tobillo/brazo o, en su defecto, la palpación del pulso pedio, cuya ausencia

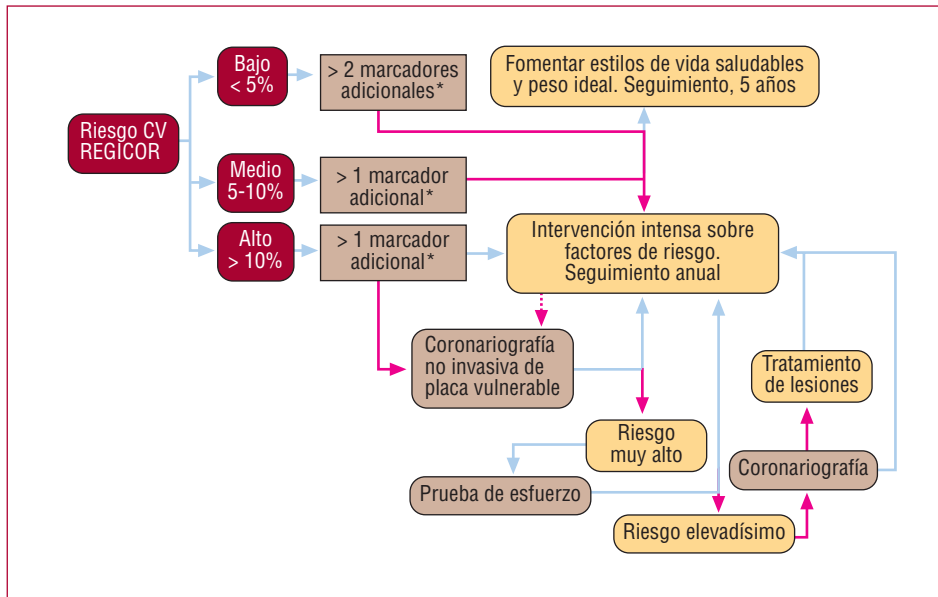


Fig. 3. Posible algoritmo para la clasificación del riesgo de los pacientes en prevención primaria de la enfermedad coronaria. CV: cardiovascular. *Proteína C reactiva de alta sensibilidad > 1 mg/l, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, pulso pedio débil/inexistente o índice tobillo/brazo < 0,9 u obesidad (índice de masa corporal > 30), perímetro de cintura mayor que lo recomendado, microalbuminuria o insuficiencia renal, microchips genéticos específicos. Adaptado de Braunwald et al¹⁰⁸ y Marrugat et al⁴².

o debilidad puede constituir un signo cardiovascular adverso.

En los pacientes de bajo riesgo, el juicio clínico puede conducir a reclasificar como de riesgo medio a los que presenten un perfil desfavorable; por ejemplo, si presenta más de 2 de los factores complementarios positivos. En los pacientes que presentasen de entrada un riesgo medio sería suficiente con la presencia de más de un factor complementario para reclasificarlos con alto riesgo. Por último, no queda duda acerca de los individuos de «alto riesgo», que son aquellos que presentan un riesgo cercano al que tienen los individuos que ya han padecido alguna expresión de la enfermedad aterosclerosa en cualquier localización y serían los candidatos a una intervención más intensa sobre sus factores de riesgo cardiovascular clásicos incluyendo todos los medios farmacológicos necesarios para su control.

A la espera de nuevas pruebas, conviene tener claro que la prevención con consejo sobre estilos de vida, que incluyen el abandono del hábito tabáquico, la realización de ejercicio físico, seguir una dieta saludable y la disminución del exceso de peso, es universal, está apoyada por pruebas científicas consistentes y debe indicarse en la prevención de las ECV de manera sistemática e independientemente del nivel de riesgo cardiovascular^{5,6}.

CONCLUSIONES

Tres razones hacen de la prevención primaria de la ECV un elemento imprescindible en la práctica asistencial. Primero, las ECV son la principal causa de mortalidad en el mundo, con cifras que continúan aumentando en los países en desarrollo. Segundo, el lar-

go período de inducción —asintomático en su mayor parte— de la aterosclerosis hace que en muchas ocasiones su primera manifestación sea un acontecimiento como el IAM o el AVC, mortales en más del 35% de los casos. Por último, el control de los factores de riesgo, elementos asociados a esta enfermedad, conduce a un descenso en la incidencia de la enfermedad.

La estimación del riesgo cardiovascular permite priorizar la prevención primaria de las ECV hacia los mejores candidatos, por ello debe exigirse las máximas fiabilidad y precisión posibles a este procedimiento. En los países del sur de Europa, el peso de los factores de riesgo clásicos en el desarrollo de las ECV es diferente del de los países anglosajones. Casi la mitad de los acontecimientos coronarios incidentes y dos terceras partes de la mortalidad por esta causa se producen a edades superiores a 65 años en España. Por tanto, sólo alcanzará la validez deseable una función que se genere a partir de datos propios y cubra las necesidades de la población en la que se aplicará.

Las guías clínicas para el control de las ECV, cuya morbimortalidad es muy elevada, tendrán impacto no sólo en el individuo en riesgo, sino en el conjunto de la población, ya que muchas actitudes individuales están determinadas por la visión del problema sanitario que tiene la comunidad. Las intervenciones con mayor beneficio cardiovascular como la elección correcta de componentes saludables de la dieta, abandonar el consumo de tabaco, realizar ejercicio regular o perder peso, dependen de la voluntad individual. Conviene también hacer referencia a la repercusión actual y futura en el Sistema Nacional de Salud y su sostenibilidad del tratamiento necesario para evitar un determinado número de acontecimientos cardiovasculares.

La baja sensibilidad de las funciones de riesgo ha hecho que a lo largo de las últimas décadas se haya propuesto un gran número de factores como posibles marcadores y/o predictores de las ECV. El problema del cribado se centra en el grupo de riesgo medio, que finalmente es el que presenta la mayor proporción de acontecimientos cardiovasculares. Desde el punto de vista del cálculo del riesgo, la inclusión de nuevos marcadores en las funciones de riesgo sigue sin aclararse. A pesar de ello, los expertos persisten en su búsqueda de nuevas estrategias de cribado poblacional de la aterosclerosis a escala poblacional para identificar al «paciente vulnerable» mediante marcadores biológicos y pruebas de imagen no invasivas que permitan incrementar la efectividad en la prevención primaria de las ECV.

BIBLIOGRAFÍA

- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891-7.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA*. 1999;282:2012-8.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
- Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 1985;14:32-8.
- Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Miguel García F, Montero Alonso MJ, García Ortiz A. Tablas de riesgo cardiovascular y evidencias. En defensa de la tabla de Framingham calibrada. *Aten Primaria*. 2004;33:409-11.
- Maiques Galán A. Valoración del riesgo cardiovascular. ¿Qué tabla utilizar? *Aten Primaria*. 2003;32:586-9.
- Maiques Galán A, Villar Alvarez F, Llor Vila C, Torcal Laguna J. El riesgo coronario en España y el tratamiento con fármacos hipolipemiantes. *Aten Primaria*. 2003;32:420-2.
- Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Nuevas estrategias en la prevención cardiovascular: la importancia del consenso. *Aten Primaria*. 2004;34:389-91.
- Solanas Saura P, Ramos Blanes R, Cerdón Granados F; investigadores del Estudio REGICOR. Nadie es profeta en su tierra. *Aten Primaria*. 2004;34:107.
- Baena Díez JM, Salas Gaetgens LH, Altes Vaques E, Sánchez Pérez R. REGICOR mejor que Framingham en el cálculo del riesgo coronario: una buena noticia para nuestros pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:597-8.
- Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D, Maiques-Galán A, Aznar-Vicente J, Navarro J, Cea-Calvo L, et al. Concordancia de las escalas REGICOR y SCORE para la identificación del riesgo cardiovascular alto en la población española. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1042-50.
- Buitrago F, Cañón-Barroso L, Díaz-Herrera N, Cruces-Muro E, Escobar-Fernández M, Serrano-Arias JM. Comparación de las tablas REGICOR y SCORE para la clasificación del riesgo cardiovascular y la identificación de pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiente o antihipertensivo. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:139-47.
- Buitrago Ramírez F, Cañón Barroso L, Díaz Herrera N, Cruces Muro E, Bravo Simón B, Pérez Sánchez I. Comparación entre la tabla del SCORE y la función Framingham-REGICOR en la estimación del riesgo cardiovascular en una población urbana seguida durante 10 años. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:368-73.
- Ramos R, Solanas P, Subirana I, Vila J. Comparación entre la tabla del SCORE y la función de Framingham-REGICOR en la estimación del riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:477-8.
- Baena Díez JM, Del Val García JL, Héctor Salas Gaetgens L, Sánchez Pérez R, Altes Vaques E, Deixens Martínez B, et al. Comparación de los modelos SCORE y REGICOR para el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular atendidos en un centro de salud de Barcelona. *Rev Esp Salud Publica*. 2005;79:453-64.
- Anderson KM, Odell PM, Wilson P, Kannel WF. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*. 1990;121:293-8.
- D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7.
- Wilson PW, 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.
- Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany: results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J*. 2003;24:937-45.
- Empaña JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrières J, Evans A, Ruidavets JB, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J*. 2003;24:1903-11.
- Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, Jorgensen T. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol*. 2002;31:817-22.
- Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart*. 2000;84:238-44.
- Liu J, Hong Y, D'Agostino RB, Wu Z, Wang W, Sun J, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA*. 2004;291:2591-9.
- Ramos R, Solanas P, Cerdón F, Rohlfs I, Elosua R, Sala J, et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:521-6.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
- 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.
- 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.

30. Cristóbal J, Lago F, De la Fuente J, González-Juanatey JR, Vázquez-Belles P, Vila M. Ecuación de Framingham de Wilson y ecuación de REGICOR. Estudio comparativo. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:910-5.
31. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
32. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476-85.
33. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA*. 1995;274:131-6.
34. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1-8.
35. Ramos R, Marrugat J. Valoración del riesgo cardiovascular en la población. En: Alfonso del Río Ligorit, editor. *Manual de cardiología preventiva*. Madrid: SMC; 2005. p. 43-55.
36. Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L, Wilson PW. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. *Am Heart J*. 2004;148:16-26.
37. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation*. 1998;97:1876-87.
38. Medrano MJ, Pastor-Barruso R, Boix R, Del Barrio JL, Damián J, Álvarez R, et al, investigadores del estudio ZACARIS. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1250-6.
39. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Domínguez-Rojas V, Del Rey Calero J. How much benefit could be obtained from cardiovascular disease intervention programs? *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1992;40:313-22.
40. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Comm Health*. 1998;52:707-15.
41. Ferrières J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart*. 2004;90:107-11.
42. Kontush A, Chapman MJ. Antiatherogenic small, dense HDL-guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:144-53.
43. Tomás M, Latorre G, Senti M, Marrugat J. Función antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad: un nuevo paradigma en la arteriosclerosis. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:557-69.
44. Nam BH, Kannel WB, D'Agostino RB. Search for an optimal atherogenic lipid risk profile: from the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 2006;97:372-5.
45. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA*. 2007;298:776-85.
46. Protocolo del Estudio VERIFICA (Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada) [manual en internet]. Barcelona: 2002 [citado 30 Ago 2007]. Disponible en: http://www.regicor.org/fitxers_generals/Protocolo VERIFICA.pdf
47. Gil M, 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.
48. Lindman AS, Selmer R, Tverdal A, Pedersen JI, Eggen AE, Veierød MB. The SCORE risk model applied to recent population surveys in Norway compared to observed mortality in the general population. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006; 13:731-7.
49. Neuhauser HK, Ellert U, Kurth BM. A comparison of Framingham and SCORE-based cardiovascular risk estimates in participants of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12:442-50.
50. Ulmer H, Kollerits B, Kelleher C, Diem G, Concin H. Predictive accuracy of the SCORE risk function for cardiovascular disease in clinical practice: a prospective evaluation of 44 649 Austrian men and women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12:433-41.
51. Lindman AS, Veierød MB, Pedersen JI, Tverdal A, Njølstad I, Selmer R. The ability of the SCORE high-risk model to predict 10-year cardiovascular disease mortality in Norway. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:501-7.
52. Bhopal R, Fischbacher C, Vartiainen E, Unwin N, White M, Alberti G. Predicted and observed cardiovascular disease in South Asians: application of FINRISK, Framingham and SCORE models to Newcastle Heart Project data. *J Public Health (Oxf)*. 2005;27:93-100.
53. Marrugat J, Sala J. Nuevos instrumentos y los riesgos de siempre. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:464-7.
54. Comín E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gené-Badía J, et al. Rendimiento de la estimación del riesgo cardiovascular en España utilizando distintas funciones. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:693-702.
55. Jones AF, Walker J, Jewkes C, Game FL, Bartlett WA, Marshall T, et al. Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in primary care patients. *Heart*. 2001;85:37-43.
56. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137:347-60.
57. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337-46.
58. WHO Statistical Information System (WHOSIS). World Health Organization (WHO) [citado 1 Ene 2008]. Disponible en: <http://www.who.int/whosis/>
59. Beaglehole R. International trends in coronary heart disease mortality and incidence rates. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6:63-8.
60. Estudio de mortalidad en España. Instituto de Salud Carlos III [citado 4 Ene 2008]. Disponible en: <http://193.146.50.130/raziel.php>
61. Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha 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.
62. Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castell C, et al. Estimación de la incidencia poblacional y la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular establecida isquémica y hemorrágica en 2002. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:573-80.
63. Protocolo del Estudio HERMES (Harmonización de las ecuaciones de riesgo en el mediterráneo sur de Europa) [manual en internet]. Barcelona: 2002 [citado 30 Ago 2007]. Disponible en: http://www.regicor.org/fitxers_generals/Protocolo HERMES.pdf
64. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1301-7.
65. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beebe PA. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/ TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
66. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326:1423-30.

67. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA*. 2002;288:1388-95.
68. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:2307-13.
69. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
70. The Stroke Council. Statins after ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2004;35:1023.
71. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
72. Cheung BMY, Lauder IJ, Lau C-P, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;57:640-651.
73. Maiques Galán A, Antón García F, Franch Taix M, Albert Ros X, Aleixandre Martí E, Collado Gil A. Riesgo cardiovascular del SCORE comparado con el de Framingham. Consecuencias del cambio propuesto por las Sociedades Europeas. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:681-5.
74. Sever P, 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 multi-centre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
75. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998-3007.
76. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1155-63.
77. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
78. Jackson R, Lynch J, Harper S. Preventing coronary heart disease. *BMJ*. 2006;332:617-8.
79. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med*. 2006;144:326-36.
80. 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.
81. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
82. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
83. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 1997;20:935-42.
84. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (on-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1987;30:123-31.
85. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men and women: the Framingham study. *JAMA*. 1988;260:3456-60.
86. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
87. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;28:2901-7.
88. Evans JMM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002;324:1-5.
89. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:855-60.
90. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001;161:1717-23.
91. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med*. 2001;161:242-7.
92. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:954-60.
93. Masiá R, Sala J, Rohlfs I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: el estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:261-4.
94. Braunwald E. Shattuck lecture — cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;337:1360-9.
95. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47 Suppl:C19-31.
96. Fichtlscherer S, Heeschen C, Zeiher AM. Inflammatory markers and coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4:124-31.
97. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2006;145:35-42.
98. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1368-73.
99. Morrison AC, Bare LA, Chambless LE, Ellis SG, Malloy M, Kane JP, et al. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2007;166:28-35.
100. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004;291:2204-11.
101. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291:210-5.
102. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:158-65.
103. Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J*. 2007;28:2967-71.

104. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146:483-94.
105. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22.
106. Bots ML, Baldassarre D, Simon A, De Groot E, O'Leary DH, Riley W, et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J.* 2007;28:398-406.
107. Fowkes FG, Low LP, Tuta S, Kozak J; AGATHA Investigators. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J.* 2006;27:1861-7.
108. Eldrup N, Sillesen H, Prescott E, Nordestgaard BG. Ankle brachial index, C-reactive protein, and central augmentation index to identify individuals with severe atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2006;27:316-22.
109. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:538-45.
110. Braunwald E. Epilogue: What do clinicians expect from imagers? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47 Suppl C:C101-3.
111. Taylor AJ, Merz CN, Udelson JE. 34th Bethesda Conference: Executive summary — can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1860-2.
112. 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.
113. Heistad DD. Unstable coronary-artery plaques. *N Engl J Med.* 2003;349:2285-7.
114. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003;108:1664-72.
115. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation.* 2003;108:1772-8.
116. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al; SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient — Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol.* 2006;98:H2-15.
117. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1557-65.
118. Van der Meer IM, De Maat MP, Kiliaan AJ, Van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med.* 2003;163:1323-8.
119. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation.* 2004;109:1349-53.
120. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1387-97.
121. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2004;110:380-5.
122. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:2473-8.
123. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA.* 2005;293:1737-45.