

UNIVERSIDAD DE GRANADA

E. U. de Enfermería de Ceuta

Departamento de Educación Física/Enfermería

Estudio clínico de los factores de riesgo cardiovasculares y su coste farmacológico en una muestra de pacientes derivados a endocrinología desde atención primaria

Tesis presentada por el licenciado José Antonio Moreno Vázquez para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Dirigida por los Doctores

Carmen Villaverde Gutiérrez, Martín López de la Torre Casares y M^a de los Ángeles Sánchez Caravaca.

Ceuta Mayo 2006

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: José antonio Moreno Vázquez
D.L.: Gr. 1222 - 2006
ISBN: 978-84-338-4010-3

Carmen Villaverde Gutiérrez, Doctora en Medicina y Cirugía, Catedrática de Fisiología de la E.U. de Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que la memoria de tesis doctoral que presenta D. José Antonio Moreno Vázquez a superior juicio del tribunal que la Comisión de Doctorado de la Universidad de Granada designe, sobre el tema “**Estudio clínico de los factores de riesgo cardiovasculares y su coste farmacológico en una muestra de pacientes derivados a endocrinología desde atención primaria**” ha sido realizada bajo su dirección, reuniendo a su juicio las condiciones necesarias para su presentación y posterior defensa en sesión pública ante el mencionado tribunal.

Granada, Mayo del 2006.

Fdo: Dra. Carmen Villaverde Gutiérrez

Martín López de la Torre Casares, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

CERTIFICA: Que la memoria de tesis doctoral que presenta D. José Antonio Moreno Vázquez a superior juicio del tribunal que la Comisión de Doctorado de la Universidad de Granada designe, sobre el tema “**Estudio clínico de los factores de riesgo cardiovasculares y su coste farmacológico en una muestra de pacientes derivados a endocrinología desde atención primaria**” ha sido realizada bajo su dirección, reuniendo a su juicio las condiciones necesarias para su presentación y posterior defensa en sesión pública ante el mencionado tribunal.

Granada, Mayo del 2006.

Fdo: Dr. Martín López de la Torre Casares

M^a de los Ángeles Sánchez Caravaca, Doctora en Farmacia, Profesora Titular de Farmacología de la Escuela Universitaria de Enfermería de Cruz Roja de la Universidad de Granada. Ceuta

CERTIFICA: Que la memoria de tesis doctoral que presenta D. José Antonio Moreno Vázquez a superior juicio del tribunal que la Comisión de Doctorado de la Universidad de Granada designe, sobre el tema “**Estudio clínico de los factores de riesgo cardiovasculares y su coste farmacológico en una muestra de pacientes derivados a endocrinología desde atención primaria**” ha sido realizada bajo su dirección, reuniendo a su juicio las condiciones necesarias para su presentación y posterior defensa en sesión pública ante el mencionado tribunal.

Granada, Mayo del 2006.

Fdo: Dra. M^a de los Angeles Sanchez Caravaca

A mi familia y amigos

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento al departamento de Enfermería por haberme permitido realizar esta tesis.

A la Escuela de Enfermería de Cruz Roja de Ceuta, y a su dirección, porque, en su seno, he podido desarrollar mi vocación docente y alcanzar su máximo peldaño con el doctorado.

A mis compañeros del Hospital Militar y de la Escuela de Enfermería de Ceuta, que siempre me alentaron y bastantes veces me tuvieron que soportar.

Este trabajo se ha realizado gracias al esfuerzo de muchas personas. Por ello quiero expresar, también, todo mi agradecimiento a mis directores de tesis, los Profesores Villaverde Gutiérrez, López de la Torre y Sánchez Caravaca:

Carmen, gracias por haber creído siempre en mí y haberme transmitido tu gran capacidad de trabajo.

Martín, te agradezco tu generosidad al permitirme trabajar con tus pacientes, así como por haberme impregnado de una gran ilusión y energía para llevar a cabo este objetivo.

Mariangeles a ti también por tu inestimable aportación científica en el campo de la farmacoeconomía y haber soportado juntos la pelea, en el día a día de esta batalla,

A todos ellos gracias también por lo más preciado para mí: su amistad.

Un especial agradecimiento quiero trasladarle a mi amigo Jesús Ramírez ya que sin su aportación hubiera sido imposible la realización de esta tesis. Amigo, hemos superado juntos otra meta de nuestra vida académica, de las tantas y tantas como llevamos alcanzadas, muchas gracias

Finalmente, quiero agradecer a mi familia su permanente aliento y cariño. A mi padre que no está, y que siempre me apoyó y alentó, en el día a día de mi formación, y a mi madre a quien todo le debo.

Considero que este trabajo es un poco de todos los mencionados, pero muy especialmente lo es de Pilar, mi mujer.

Por último, y con todo el afecto de un padre, quiero dedicar este esfuerzo a mis hijos, Beatriz y José Antonio. Un beso

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO	1
INDICE	2
I. INTRODUCCIÓN	7
1.- MORTALIDAD Y MORBILIDAD POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.	
1.1.- MORTALIDAD CARDIOVASCULAR.....	8
1.1.1.- IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.....	8
1.1.2.- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES DE MAYOR INCIDENCIA.....	9
1.1.3.- DIFERENCIAS SEGÚN EL SEXO.....	10
1.1.4.- DIFERENCIAS SEGÚN LA EDAD.....	12
1.1.5.- DIFERENCIAS ENTRE LAS COMUNIDADES AUTONOMAS.....	13
1.1.6.- DIFERENCIAS INTERNACIONALES.....	16
1.1.7.- TENDENCIA TEMPORAL.....	16
1.2.- MORBILIDAD CARDIOVASCULAR.....	17
1.2.1.- MORBILIDAD HOSPITALARIA.....	17
1.2.2.- TENDENCIA TEMPORAL.....	18
2.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (FRCV)	
2.1.- DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.....	21
2.2.- DEFINICIÓN DE RIESGO ABSOLUTO, RELATIVO Y OTROS INDICADORES.....	24
2.3.- CONCEPTO Y EQUIVALENCIAS ENTRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR Y EL CORONARIO.....	26
2.4.- CONCEPTO DE RIESGO CARDIOVASCULAR ALTO, MODERADO Y BAJO.....	27
2.5.- ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR. MÉTODOS Y TABLAS PARA SU CÁLCULO. ADAPTACIÓN ESPAÑOLA DE LAS TABLAS.....	31
2.5.1.- ESTRATIFICACIÓN CUALITATIVA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.....	34
2.5.1.1.- ESTRATIFICACION DEL RIESGO SEGÚN LA OMS Y LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE LA HIPERTENSIÓN.....	34
2.5.1.2.- ESTRATIFICACION DEL RIESGO SEGÚN LA SOCIEDADES EUROPEAS DE HIPERTENSION Y CARDIOLOGIA (SEH/SEC).....	34
2.5.1.3.- ESTRATIFICACION DEL RIESGO SEGÚN LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA (SEC).....	36
2.5.2.- ESTRATIFICACIÓN CUANTITATIVA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.....	36
2.5.2.1.- MODELOS FRAMINGHAM.....	40
2.5.2.2.- MODELOS ADAPTADOS A LA POBLACION ESPAÑOLA.....	44
2.5.2.3.- MODELO EUROPEO.SCORE.....	51
3.- FISIOPATOLOGÍA E IMPACTO DE LOS FACTORES DE RIESGO	
3.1.- TABAQUISMO.....	57
3.1.1.- EFECTOS DEL TABACO.....	59
3.1.2.- RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA Y TABAQUISMO.....	62
3.2.- DISLIPEMIA. COLESTEROL SERICO Y OTROS LIPIDOS.....	64
3.2.1.- HIPERCOLESTEROLEMIA.....	64
3.2.1.1.- DEFINICIÓN DE LOS NIVELES DE COLESTEROL EN SUERO Y EFECTOS DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA.....	66
3.2.1.2.- METABOLISMO DEL COLESTEROL TRANSPORTADO POR LAS LDL.....	68
3.2.1.3.- PAPEL DE LAS LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD (HDL).....	71
3.2.1.4.- MECANISMOS POR LOS QUE LOS NIVELES BAJOS DE cHDL AUMENTAN EL RIESGO DE ECV.....	72
3.2.1.5.- CUANTIFICACIÓN DEL cHDL EN LA EVALUACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO.....	74

3.2.1.6.-	EMPLEO DE ÍNDICES O COCIENTES QUE COMPRENEN LOS VALORES SÉRICOS DE cHDL.....	74
3.2.1.7.-	RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA POR EL COLESTEROL TRANSPORTADO POR LAS HDL Y LAS LDL.....	75
3.2.2.-	HIPERTRIGLICERIDEMIA.....	77
3.2.2.1.-	DEFINICIÓN DE LOS NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS EN SUERO Y EFECTOS DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA.....	78
3.2.2.2.-	METABOLISMO DE LOS TRIGLICERIDOS.....	79
3.2.2.3.-	PAPEL DE LAS APO E y C-III EN EL METABOLISMO DE LOS TRIGLICERIDOS.....	80
3.2.2.4.-	RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA POR AUMENTO DE LOS TRIGLICERIDOS.....	81
3.3.-	HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	83
3.3.1.-	DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO.....	85
3.3.2.-	RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA HIPERTENSIÓN.....	89
3.4.-	DIABETES MELLITUS.....	91
3.4.1.-	ATEROSCLEROSIS Y DIABETES.....	94
3.4.2.-	RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA EN LA DIABETES MELLITUS.....	103
3.5.-	SINDROME METABOLICO.....	107
3.6.-	OBESIDAD.....	113
3.6.1.-	CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD.....	114
3.6.2.-	PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS INDICATIVOS DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL.....	116
3.6.3.-	DISTRIBUCIÓN, MECANISMO Y PERFIL METABÓLICO DE LA GRASA CORPORAL.....	117
3.6.4.-	RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y OBESIDAD.....	120
4.-	FARMACOECONOMIA EN LA PREVENCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.	
4.1.-	FARMACOECONOMIA.....	124
4.1.1.-	TIPOS DE COSTES.....	124
4.1.2.-	TIPOS DE ANÁLISIS.....	125
4.2.-	FARMACOEPIDEMIOLOGIA.....	126
4.2.1.-	ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS (EUM).....	126
4.2.1.1.-	OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS.....	127
4.2.1.2.-	CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE UM.....	128
4.2.2.-	ESTUDIOS DE CONSUMO. VARIABLES DESCRIPTIVAS.....	129
4.2.2.1.-	CODIFICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN ATC.....	129
4.2.2.2.-	DOSIS DIARIA DEFINIDA.....	131
4.2.2.3.-	OTRAS VARIABLES.....	134
4.2.3.-	ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LA UM. PARÁMETROS DE MEDIDA CUALITATIVOS.....	134
II.	JUSTIFICACIÓN.....	136
III.	OBJETIVO.....	139
IV.	PACIENTES Y MÉTODOS.....	142
1.-	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	143

2.- POBLACIÓN Y MUESTRA	
2.1.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE REFERENCIA.....	143
2.2.- POBLACIÓN ELEGIBLE.....	143
2.3.- MUESTRA.....	143
3.- FUENTES DE INFORMACIÓN	
3.1.- INFORMACIÓN CLÍNICA.....	144
3.2.- INFORMACIÓN TERAPEUTICA.....	144
3.3.- MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS.....	144
4.- DEFINICIÓN Y MEDIDA DE LAS VARIABLES	
4.1.- VARIABLES DE SUJETO.....	145
4.2.- VARIABLES CLÍNICAS.....	146
4.2.1.- RELATIVAS A LAS DISLIPEMIAS.....	146
4.2.2.- RELATIVAS A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	146
4.2.3.- RELACIONADAS CON PATOLOGÍA DIABÉTICA.....	147
4.2.4.- RELATIVAS AL CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.....	148
4.2.5.- RELATIVAS A GRUPOS TERAPEUTICOS.....	149
5.- PROCEDIMIENTOS	
5.1.- MANIPULACIÓN BÁSICA DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN.....	151
5.2.- MÉTODOS CUANTITATIVOS DE PREDICCIÓN DEL RCV.....	153
5.2.1.- CONFECCIÓN DEL MODELO FRAMINGHAM – ANDERSON.....	155
5.2.2.- CONFECCIÓN DEL MODELO FRAMINGHAM – WILSON.....	156
5.2.3.- CONFECCIÓN DEL MODELO FRAMINGHAM ADAPTADO (REGICOR).....	158
5.2.4.- DESARROLLO DEL MODELO DORICA.....	159
5.2.5.- DESARROLLO DEL MODELO SCORE.....	161
5.2.6.- DESARROLLO DE UN MODELO SEGÚN RECOMENDACIÓN DE LA CEIPC.....	163
5.2.7.- ANÁLISIS DE FIABILIDAD Y VALIDEZ.....	164
5.2.8.- CÁLCULO DE ÍNDICES DE VALIDEZ Y VALOR PREDICTIVO DE LOS DIFERENTES MODELOS.....	166
5.3.- PROCEDIMIENTOS DE CÁLCULO PARA OTROS PARÁMETROS.....	167
5.3.1.- RIESGO COMPARATIVO.....	167
5.3.2.- RIESGO RELATIVO.....	168
5.3.3.- RIESGO ATRIBUIBLE.....	168
5.3.4.- RIESGO PROYECTADO.....	168
5.3.5.- NÚMERO DE PACIENTES A TRATAR (NNT).....	168
5.3.6.- COSTE DE TRATAMIENTO DIARIO, ACUMULADO E INDIVIDUAL (CTD).....	169
V. RESULTADOS.....	173
VI. DISCUSION	
1.- DISCUSIÓN DE LA MUESTRA	
1.1.- EDAD Y GÉNERO.....	315
1.2.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	315
1.3.- PRESIÓN ARTERIAL.....	317
1.4.- PERFIL LIPÍDICO.....	319
1.5.- DIABETES.....	320
1.6.- HÁBITOS.....	323
2.- DISCUSIÓN DEL ANÁLISIS DEL RIESGO CARDIOVASCULAR	
2.1.- DISCUSIÓN SOBRE EL ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL RCV.....	325
2.1.1.- DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DE LA ECUACIÓN FRAMINGHAM ANDERSON.....	326
2.1.2.- DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DE LA ECUACIÓN FRAMINGHAM WILSON.....	328
2.1.3.- DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DE LA ECUACIÓN REGICOR.....	330

2.1.4.-	DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADO DEL MODELO DEL ESTUDIO DORICA.....	333
2.1.5.-	DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADO DEL MODELO SCORE.....	336
2.2.-	DISCUSION SOBRE EL ANALISIS COMPARATIVO DEL RCV.....	340
2.2.1.-	DISCUSIÓN SOBRE EL ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS OPERATIVAS DE LOS DISTINTOS MODELOS.....	340
2.2.2.-	DISCUSIÓN SOBRE LA RELACIÓN ENTRE LOS MODELOS ESTUDIADOS. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN.....	343
2.2.3.-	DISCUSIÓN SOBRE EL ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA CLASIFICACIÓN SEGÚN LOS DIFERENTES MODELOS.....	345
2.2.3.1	COMPARACIÓN DE LAS ECUACIONES DE FRAMINGHAM.....	345
2.2.3.2	COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES MODELOS CON LA ECUACUÓN DE SCORE.....	347
2.2.3.3	COMPARACIÓN CON LAS TABLAS MODIFICADAS POR RECOMENDACIONES DE LA CEIPC.....	351
2.3.-	DISCUSIÓN SOBRE LOS PACIENTES CATALOGADOS DE RIESGO TRATABLE, POR LOS DISTINTOS MODELOS.....	352
2.4-	DISCUSIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DISCREPANTES, EN RELACIÓN CON SCORE.....	354
3.-	DISCUSIÓN SOBRE EL USO DE MEDICAMENTOS EN EL RCV	
3.1.-	TERAPIA CARDIOVASCULAR.....	358
3.2.-	TERAPIA ANTIDIABÉTICA.....	367
3.3.-	TERAPIA HIPOLIPEMIANTE.....	370
4.-	ESTUDIO ECONOMICO DEL RCV.	
4.1.-	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL COSTE DIARIO.....	372
4.2.-	COSTE DEL TRATAMIENTO DIA SEGÚN LOS DISTINTOS FRCV.....	373
4.3.-	COSTE DEL TRATAMIENTO DIA SEGÚN CLASIFICACIÓN DEL RCV.....	378
4.4.-	COSTE DEL TRATAMIENTO DIA DEL NNT SEGÚN LOS MODELOS ANALIZADOS.....	383
VII.	CONCLUSIONES.....	385
IX.	BIBLIOGRAFIA.....	392
	RELACIÓN DE TABLAS.....	444
	RELACIÓN DE FIGURAS.....	452
	ANEXO I: ESTRUCTURA INFORMATICA DE LA HISTORIA CLÍNICA.....	456

I.- INTRODUCCIÓN

1.- MORTALIDAD Y MORBILIDAD POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (ECV).

1.1.- MORTALIDAD CARDIOVASCULAR.

1.1.1.- IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

En la actualidad se producen en España más de 124.000 muertes al año (un promedio de 340 muertes diarias) a causa de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Concretamente, en el año 2002 fueron responsables de 124.706 muertes, lo que supone el 34.1% del total de defunciones. Sin lugar a dudas, tales datos sitúan a las ECV a la cabeza

de las causas de muerte, en nuestro país, a gran distancia de la segunda causa de muerte, los tumores malignos que, aunque en ascenso, representaron en este mismo año, el 27,7% del total de defunciones producidas, según datos de elaboración propia obtenidos “on line“ de la página del Centro Nacional de epidemiología. Instituto Carlos III (CNE, ISCIII). (Figura 1).

Los datos muestran, además,

que las ECV fueron responsables de más de 6 millones de estancias hospitalarias, en el 2003, según se desprende de la encuesta de morbilidad hospitalaria [Instituto Nacional de Estadística. (INE)], por lo que, sin duda, estas patologías se sitúan como la primera causa de muerte y hospitalización en la población española.

A pesar de lo incuestionable de las cifras anteriores, se ha observado una tendencia decreciente, en la mortalidad por ECV, en los últimos años, en los países desarrollados, confirmada también en España y sus comunidades (Villar, Banegas, Rodríguez-Artalejo y Del Rey, 1998), habiéndose detectado una caída de la mortalidad cardiovascular en todas las CC.AA., al parecer por un mayor descenso de las enfermedades cerebrovasculares

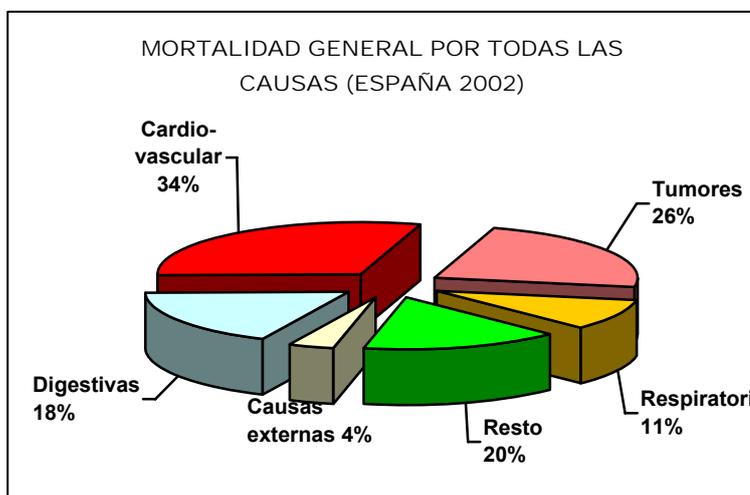


Fig. 1.- En el gráfico se representa la mortalidad general por todas las causas, en España (Adaptación de Villar et al. Evaluación del riesgo cardiovascular en la población española. 2002). El mayor porcentaje corresponde a las patologías cardiovasculares.

(EVC) frente a las isquémicas del corazón (EIC). Este fenómeno parece tener su comienzo a partir del año 1996, invirtiéndose el llamado patrón mediterráneo en el que predominaba, por el contrario, la enfermedad cerebrovascular. Cabe destacar que en los hombres empieza a predominar la enfermedad isquémica del corazón sobre la cerebrovascular casi diez años antes, en 1987 (Olalla, Medrano, Sierra y Almazán, 1999) (Figuras 2; a, b).

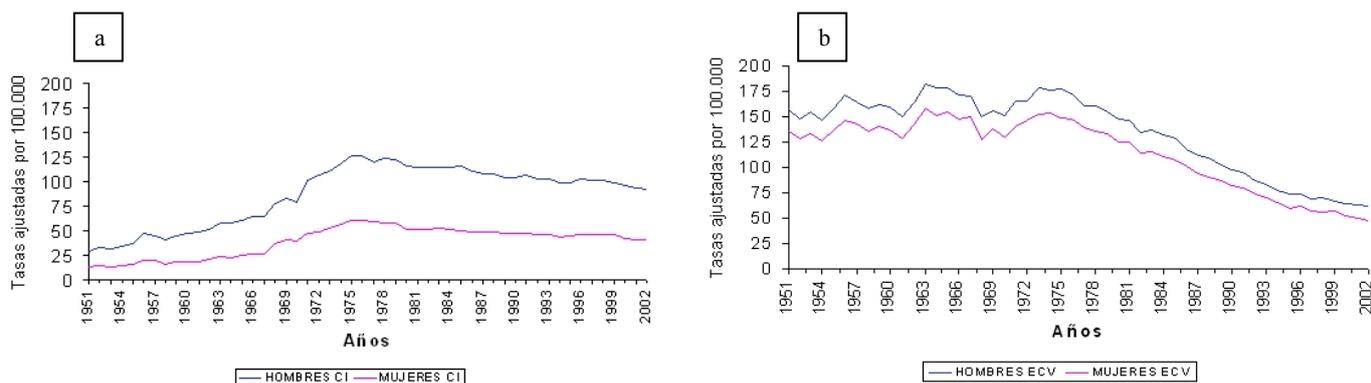


Fig. 2- a) Evolución de la Mortalidad por Cardiopatía Isquémica por sexo. España 1951-2002. Tasas anuales ajustadas por edad (población estándar europea) por 100.000 **b)** Evolución de la Mortalidad por Enfermedad cerebrovascular por sexo. España 1951-2002. Tasas anuales ajustadas por edad (población estándar europea) por 100.000. CNE.ISCIII.

1.1.2.- ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES DE MAYOR INCIDENCIA.

Las más frecuentes ECV son la enfermedad isquémica del corazón (EIC) y la enfermedad cerebrovascular (EVC) responsables, conjuntamente, de alrededor del 60% de la mortalidad cardiovascular total (Figura 3). Actualmente, en España la EIC es la que ocasiona un mayor número de muertes cardiovasculares, responsable en el año 2002 de 38.187, (30,6 % en total, un

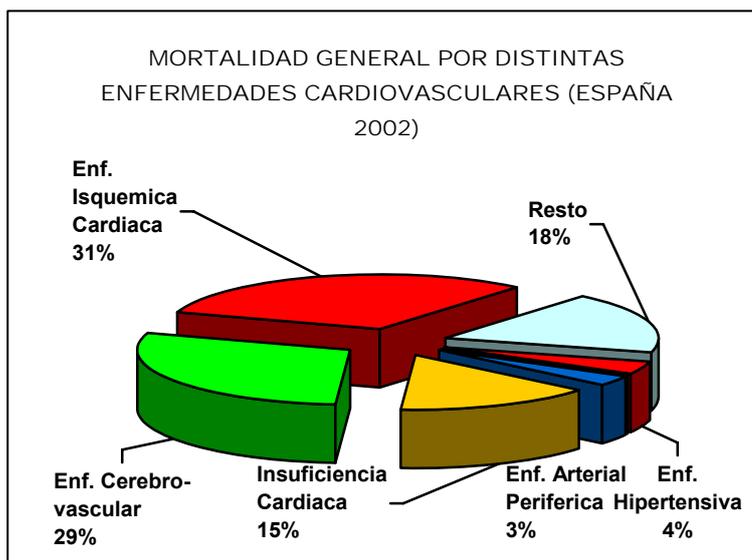


Fig. 3.- En el gráfico se representa la mortalidad general por las distintas ECV, en España (Adaptación de Villar et al. Evaluación del riesgo cardiovascular en la población española. 2002). El mayor porcentaje corresponde a la EIC.

39% en hombres y 24% en mujeres). El infarto agudo de miocardio (IAM) ha resultado la más frecuente, con cifras alrededor de un 63% (67% en los hombres y 58% en las mujeres). El segundo lugar lo ocupa la EVC, con 35.782 defunciones que representa cerca de la tercera parte (28,7%) de la mortalidad cardiovascular global. Este porcentaje es mayor en las mujeres (30,6%) que en los hombres (26,3%). La insuficiencia cardiaca ocasiona 18.882 muertes o el 15,1% de la mortalidad cardiovascular total (11% en hombres y 18,5% en mujeres) (CNE, ISCIII, 2005). La llamada enfermedad hipertensiva (hipertensión esencial, enfermedad cardíaca hipertensiva y enfermedad renal hipertensiva) ocasionó, por su parte, 5.224 muertes, es decir el 4,2% de la mortalidad cardiovascular total (3% en hombres y 5% en mujeres). Sin embargo, la mortalidad registrada por insuficiencia cardiaca puede infraestimar el verdadero impacto demográfico de esta causa de muerte, al ser la vía final común de muchas enfermedades que afectan al corazón. Cuando la insuficiencia cardiaca es el resultado de una cardiopatía isquémica o una enfermedad hipertensiva, el proceso de elaboración de las estadísticas de mortalidad prioriza la adscripción de la causa de muerte a estas dos enfermedades en lugar de a la insuficiencia cardíaca (Villar, Banegas, Donato y Rodríguez-Artalejo, 2003).

Entre las otras causas de muerte por enfermedad cardiovascular, merece también ser destacada la enfermedad arterial periférica, que comprende fundamentalmente a la aterosclerosis de las arterias de las extremidades y la enfermedad vascular periférica no especificada. Ocasiona aproximadamente unas 4.000 muertes anuales (3% de todas las defunciones cardiovasculares), aunque son fundamentalmente causa de hospitalización (Villar et al., 2003).

Las enfermedades cardiovasculares ocasionan en España por encima de los 199.000 Años Potenciales de Vida Perdidos (APVP), en el año 2001 se produjeron 149.172 en hombres y 50.014 en mujeres (CNE, 2005).

1.1.3.- DIFERENCIAS SEGÚN EL SEXO.

En relación con el sexo, los datos ponen de manifiesto que, en España, la mortalidad por ECV, en el año 2002, fue mayor en mujeres que en hombres (45% y 55% respectivamente), (CNE, 2005). En las mujeres el peso que tienen estas enfermedades o en la mortalidad proporcional por todas las causas es mucho más importante que en los

hombres, ya que ocasionan, en éstas, algo menos de la mitad de las muertes mientras que en ellos sólo representa un tercio.

En España, la tasa cruda anual de mortalidad por ECV se sitúa en 315 por 100.000 habitantes (291,35 en hombres y 338,02 en mujeres), sin embargo las tasas específicas por grupo de edad son mayores en los hombres, excepto a partir de los 85 años (**Tabla 1**) (CNE, 2005).

EDAD	HOMBRES		MUJERES	
	DEF	TASA	DEF	TASA
0-4	14	1,38	15	1,58
5-9	5	0,50	8	0,86
10-14	19	1,85	7	0,72
15-19	28	2,37	19	1,69
20-24	59	3,97	29	2,04
25-29	89	5,29	49	3,01
30-34	197	11,90	68	4,23
35-39	376	23,63	132	8,41
40-44	646	44,31	172	11,78
45-49	993	77,76	279	21,58
50-54	1447	122,92	382	31,64
55-59	2000	185,70	627	55,28
60-64	2691	304,03	933	95,93
65-69	5064	558,51	2311	217,41
70-74	7657	954,13	4766	468,35
75-79	10243	1749,65	8863	1052,87
80-84	10201	3117,18	13969	2427,09
85+	14573	7194,48	35775	7546,07
TOTAL	56302	291,35	68404	338,02

Tabla 1.- Mortalidad por ECV por edad y sexo. España 2002. Tasas específicas por edad y sexo por 100.000. Tasas crudas anuales por 100.000. CNE.ISCIII.

Asimismo, las tasas de mortalidad ajustadas por edad para ECV también resultan más alta en los hombres que en las mujeres (223.6 y 160.9 x 100.000, respectivamente, lo que supone un 40% más en los hombres) tanto en el conjunto de España como en todas sus CC.AA. Las tasas por cardiopatía isquémica son más del doble en hombres que en mujeres (92.02 y 40.13), en todas las CC.AA. Las tasas anuales ajustadas por edad para la

mortalidad por EVC, son mayores en hombres para el conjunto de España, pero en bastante menor proporción que en las enfermedades isquémicas (61.25 y 48,12), excepto en dos provincias, en las que la tasa ajustada por edad en hombres es menor que en mujeres: Segovia y Melilla (CNE, 2005).

Estas evidencias conducen a una situación aparentemente paradójica: si bien las tasas de mortalidad cardiovascular ajustadas por edad y las tasas específicas de edad son mayores en los hombres (hasta los 85 años), por el contrario, la mortalidad proporcional, las tasas brutas de mortalidad y el número absoluto de muertes son superiores en las mujeres. Dos hechos bien conocidos pueden estar detrás de este comportamiento:

- el mayor riesgo cardiovascular de los hombres, reflejado en las tasas específicas de edad. De hecho, el riesgo coronario de los hombres es similar al de las mujeres que son 10 años mayores que aquellos.
- la ECV es mucho más frecuente en las edades avanzadas de la vida, donde la supervivencia de mujeres es muy superior al de hombres.

Ello explica que las mujeres, a pesar de tener menos riesgo cardiovascular, tengan mayor mortalidad proporcional, bruta, y número de muertes por esta causa (Rodríguez- Artalejo, Banegas y Guallar-Castillón, 2001). Razones similares se argumentan para justificar por qué la mortalidad proporcional por ictus es mayor en unas que en otras. Las mujeres tienen menor riesgo coronario que los hombres y, por tanto, mayor probabilidad de llegar a edades avanzadas en las que la mortalidad por esta patología es más frecuente (Banegas, Villar y Rodríguez-Artalejo, 2004).

1.1.4.- DIFERENCIAS SEGÚN LA EDAD.

En relación con la edad, la tasa de mortalidad cardiovascular aumenta a medida que ésta se incrementa. En el año 2002, la tasa en los hombres de más de 70 años fue de 954,13 por 100.000 habitantes y en las mujeres de más de 75 años alcanzaron el 1052,87 (cuando la tasa bruta para todas las edades es de 282.47 por 100.000 habitantes) (CNE, 2005).

De esta forma, las tasas específicas de mortalidad cardiovascular por grupo de edad sólo son la primera causa de muerte a partir de la década de los 70 años de edad, situándose en segunda posición, detrás de los tumores, en personas más jóvenes. Sin embargo, para el

conjunto de las edades las enfermedades del aparato circulatorio ocupan el primer lugar como causa de muerte, debido a las tasas de mortalidad más elevada de los ancianos (Banegas et al., 2004).

Otra perspectiva del problema se obtiene considerando los años potenciales de vida perdidos (APVP), al constituir un indicador interesante del impacto demográfico de una enfermedad porque ilustran su importancia como causa de mortalidad prematura y en algunos casos, como el de las cardiovasculares, este impacto es en gran medida sanitariamente evitable (Villar et al., 2003). A pesar de que las ECV son la primera causa de muerte, descienden al tercer puesto cuando se consideran los APVP por esta causa, con el 14,1% (15,05% en hombres y 10,66% en mujeres). La primera causa de APVP son los tumores (31,4%) seguidos por las causas externas (traumatismos y envenenamiento) (22,8%) (CNE, 2001), debido a que las causas externas son la primera causa de muerte hasta los 39 años, los tumores desde los 40 hasta los 74 años, y las enfermedades del aparato circulatorio a partir de los 75 años de edad (**Tabla 2**).

GRUPO DE EDAD	PRIMERA CAUSA DE MUERTE	SEGUNDA CAUSA DE MUERTE
1- 39	Causas Externas	Tumores
40 - 69	Tumores	Enfermedades Cardiovasculares
> 69	Enfermedades Cardiovasculares	Tumores

Tabla 2.- Mortalidad proporcional según grupo de edad. España, 2001. Elaboración propia

1.1.5.- DIFERENCIAS ENTRE LAS COMUNIDADES AUTONOMAS.

Existen diferencias importantes en las tasas de mortalidad cardiovascular por 100.000 habitantes entre las distintas Comunidades (Villar et al, 1998) (**Figura 4**). Andalucía, junto a la Comunidad Valenciana, Murcia y Extremadura presentan las tasas de mortalidad estandarizadas por edad más altas de España, para el conjunto de las ECV, en tanto que las CC.AA. que presentan una menor mortalidad cardiovascular son: Madrid, Castilla-León, Navarra y Aragón. La tasa más alta de mortalidad por EIC la presenta Asturias y la más

baja Madrid y Melilla. Por otro lado, la distribución geográfica de la mortalidad por

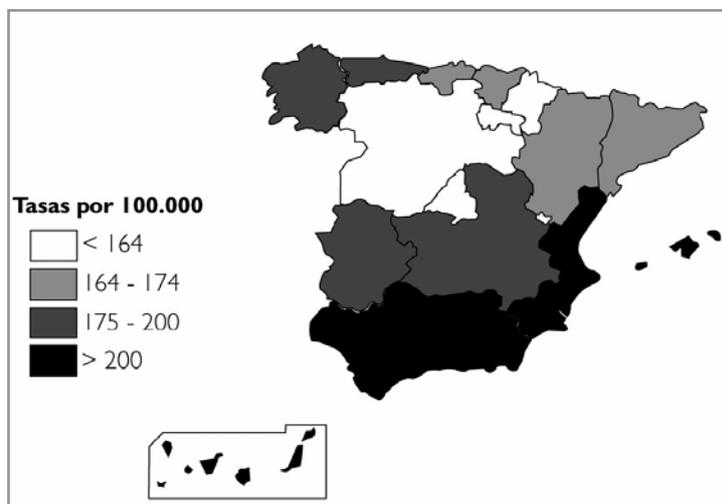


Fig. 4.- Mapa de la tasa de mortalidad cardiovascular en las diferentes CCAA, 1999. (Del Informe de la SEA, 2003.)

enfermedad cerebrovascular, presenta a Aragón y Galicia como las comunidades con tasa más altas y Madrid y Melilla como más bajas (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002).

Asumiendo una dependencia fundamental de los factores exógenos modificables, se ha sugerido que tales diferencias, probablemente, estén poniendo de manifiesto el diferente po-

tencial de prevención alcanzable. Sin embargo, no se conocen con exactitud las razones del patrón geográfico de la mortalidad cardiovascular en España, que muestra un gradiente decreciente desde los territorios insulares, el sur y levante hasta el centro y norte del país. La mayor mortalidad cardiovascular en las zonas más "mediterráneas" ha sido denominada la paradoja española de la mortalidad cardiovascular. Se manifiesta desde hace al menos 30 años y no se debe a factores metodológicos relacionados con la calidad de las estadísticas de mortalidad (Villar et al., 2003). Este mismo patrón geográfico es compartido con otras muchas enfermedades crónicas, por lo que los factores determinantes pueden ser comunes (Rodríguez-Artalejo, Guallar, Banegas, Gutierrez-Fisac y Rey, 2000). Por otro lado, datos del estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda) ilustran que este patrón de mortalidad coincide a grandes rasgos con el de la incidencia de enfermedad coronaria (Marrugat et al., 2000). Es posible que entre los factores determinantes se encuentren el nivel socioeconómico, la actividad física, y factores dietéticos como el consumo de frutas, pescado y vino (Rodríguez-Artalejo, Banegas, Graciani, Hernandez y Rey, 1996), así como factores que actúan desde la temprana infancia (Guallar-Castillon et al., 1999).

Las ECV constituyen también la primera causa de mortalidad en la comunidad Autónoma Andaluza, con un porcentaje superior al global de España (38%), un 33% en hombres y 45% en mujeres (CNE, 2001).

En el contexto europeo, comparando las tasas de mortalidad ajustadas por edad con las de otros países occidentales, se observa que para el total de las ECV, Andalucía tiene unas tasas relativamente más bajas. En cuanto a la mortalidad por EVC ocupa una posición intermedia-baja. Andalucía parece presentar un patrón de muerte coronaria semejante al de otros países mediterráneos, claramente inferior al de los países del centro y norte de Europa y una posición media-baja en el contexto de la mortalidad cerebrovascular occidental (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005). En cuanto a la evolución de las tasas ajustadas de mortalidad por ECV en Andalucía en el periodo 1980-2001, se observa una tendencia descendente, aunque muestra siempre tasas superiores a las españolas, la evolución en las EVC es similar a la española, siendo menos acusado el descenso en las EIC. (Mata et al., 2001).

Sin embargo, es de esperar que el impacto en los servicios sanitarios de estas enfermedades continúe aumentando a lo largo de los próximos años, debido fundamentalmente al envejecimiento de la población, responsable de que el número absoluto de muertes por enfermedades del aparato circulatorio no sólo no haya disminuido, sino que, incluso, han aumentado las debidas a coronariopatías (Mata, 2001).

La elevada prevalencia de factores de riesgo en Andalucía podría explicar, en parte, la alta morbi-mortalidad cardiovascular en esta comunidad, a pesar de ser una de las comunidades autónomas menos envejecidas de España. De hecho, es la comunidad con menor porcentaje de población con edad superior a los 65 años dentro de la península (INE, 2001).

En cuanto a la distribución geográfica dentro de esta comunidad, se perfila un patrón de mayor mortalidad en Andalucía Occidental para el conjunto de las enfermedades del aparato circulatorio en general y para la cardiopatía isquémica en particular (Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, 2003).

1.1.6.- DIFERENCIAS INTERNACIONALES.

Comparando las tasas de mortalidad ajustadas por edad de España con las de otros países occidentales se observa que, para el total de las ECV y para la EIC, España tiene unas tasas relativamente más bajas. En cuanto a la mortalidad por EVC, ocupa una posición intermedia-baja (WHO, 1996; Sans et al, 1997). España parece presentar un patrón de muerte coronaria semejante al de otros países mediterráneos, claramente inferior al de los países del centro y norte de Europa y Norteamérica. En el contexto de la mortalidad cerebrovascular occidental ocupa una posición media-baja, al igual que otros países mediterráneos. Las razones de la baja mortalidad coronaria de España no se conocen bien, pero tradicionalmente se ha considerado que su dieta (Keys, 1980) y, más recientemente, otros hábitos de vida como la actividad física (Masiá et al., 1998), pueden contribuir a ello.

1.1.7.- TENDENCIA TEMPORAL.

Las tasas ajustadas de mortalidad por ECV han disminuido en España a un ritmo anual del 2,6% en el periodo 1975-1995 (Villar y Banegas, 2000) (**Figura 5**). La mayor

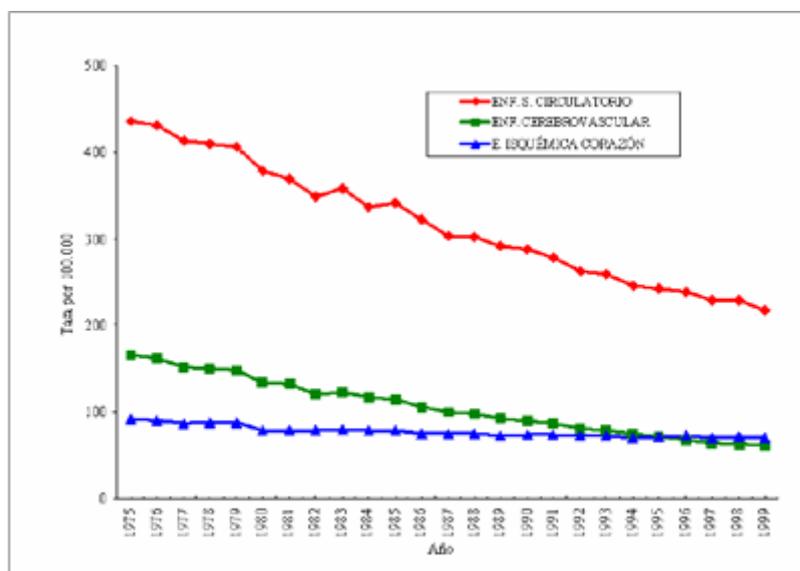


Fig. 5.- Evolución de la tasa de mortalidad cardiovascular en España entre 1975-1999. (Del Informe de la SEA, 2003).

parte del descenso de la mortalidad cardiovascular total se debe a una disminución media anual del 3,8% en la mortalidad cerebrovascular. También se ha producido en estos mismos años una discreta disminución de la mortalidad isquémica del corazón del 1% anual (0,9% en hombres y 1,3% en mujeres). Esta tendencia descendente se ha producido en

todas las CCAA. (Villar, 2003). Por tanto, el riesgo de morir por las enfermedades

cardiovasculares está disminuyendo en España desde mediados de los años setenta, sobre todo debido al descenso de la mortalidad cerebrovascular.

Sin embargo, y a causa fundamentalmente del envejecimiento de la población, el número de muertes por coronariopatías ha aumentado. Por ello, como ya se ha señalado, cabe esperar que el impacto demográfico, sanitario y social de estas enfermedades aumente a lo largo de las próximas décadas.

1.2.- MORBILIDAD CARDIOVASCULAR.

El estudio de la morbilidad permite hacerse una idea más completa a la hora de abordar el estudio de estas enfermedades y sus causas, pero, por desgracia, la disponibilidad de los datos es más incompleta y poco sistemática. Las principales fuentes de información la constituyen la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria y el Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria (C.M.B.D.).

Con relación a la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, su importancia radica en que proporciona información poblacional sobre la morbilidad hospitalaria con representatividad para el conjunto de España, con periodicidad anual desde 1977, si bien, al incluir sólo los casos de enfermedad hospitalizados, excluye los casos silentes y los que fallecen antes de llegar al hospital.

1.2.1.- MORBILIDAD HOSPITALARIA.

Utilizando datos de elaboración propia a partir de la información contenida en la página del INE (Encuesta de morbilidad hospitalaria 2003), se ha podido calcular la tasa de morbilidad hospitalaria de las ECV que en dicho año ascendió a 1.413 por 100.000 habitantes (1.606 en hombres y 1.226 en mujeres), causando algo más de seis millones de estancias hospitalarias (6.243.161). La tasa de morbilidad hospitalaria de la EIC fue de 362 por 100.000 habitantes (508 hombres y 221 mujeres), siendo mucho más frecuente las otras formas de la enfermedad isquémica cardiaca, (224 por 100.000 habitantes, 315 en hombres y 137 en mujeres) que el infarto agudo de miocardio (138 por 100.000 habitantes, 193 en hombres, 84 en mujeres). Respecto a la EVC la tasa de morbilidad fue de 268 por 100.000 habitantes (289 en los hombres y 247 en las mujeres). Por tanto, se observa que la

morbilidad por EIC es casi el doble que la cerebrovascular en los hombres, mientras que en las mujeres la morbilidad cerebrovascular es ligeramente superior a la isquémica (INE, 2005). La causa principal de hospitalización por enfermedades del sistema circulatorio en ambos sexos corresponde al resto de enfermedades cardiovasculares, que en muchos de los casos cursan con insuficiencia cardíaca. Este síndrome es la primera causa de hospitalización (no sólo por enfermedad cardiovascular) en los mayores de 65 años (Rodríguez Artalejo et al., 1997). Ello ilustra del enorme impacto asistencial hospitalario de las ECV en España.

Las tasas de altas hospitalarias ajustadas por edad y sexo (población estándar europea por 100.000 habitantes), en la cardiopatía isquémica, en el año 2002, se situó en 476,29 en hombres y de 148,13 en mujeres. Estas mismas tasas para la enfermedad cerebrovascular, en el mismo año, fue de 253,16 en hombres y 148,96 en mujeres (CNE, 2005).

En Andalucía los datos del CMBD de Andalucía para el año 2001 sitúan a las enfermedades del aparato circulatorio en su conjunto como las causantes del mayor número de estancias hospitalarias (739.786, 17% del total), siendo responsables del 13% de las altas de dicho año. Dentro de este grupo de enfermedades, la cardiopatía isquémica se constituye como la más importante en cuanto a frecuencia y total de estancias, y entre ellas el IAM ocupa el primer lugar con 82.334 estancias (11% de las ECV), seguida por las cerebrovasculares y la insuficiencia cardíaca, todas ellas susceptibles de prevención mediante intervenciones sobre factores de riesgo comunes (Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, 2005).

1.2.2. TENDENCIA TEMPORAL.

Los datos muestran que la tendencia de las tasas de morbilidad hospitalaria de las ECV, en los últimos años, ha sido de un constante aumento tanto en hombres como en mujeres. En las gráficas de evolución de la morbilidad correspondiente al periodo 1977-2002, se evidencia que, tanto la EVC como la EIC, presentan una tendencia ascendente en ambos sexos, apreciándose de forma más clara para hombres en la enfermedad isquémica.

Por el contrario, la evolución de la mortalidad de ambas enfermedades es descendente desde el año 1977, siendo mucho más marcado este descenso para las EVC (**Figuras 6 y 7**)

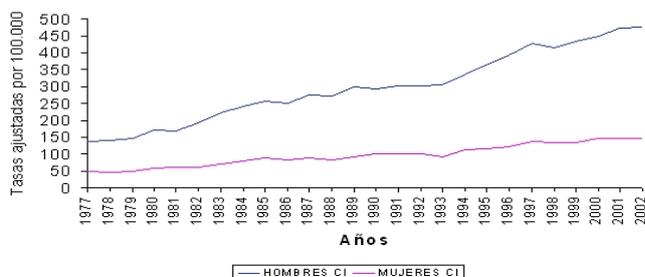


Fig. 6.- Morbilidad hospitalaria por cardiopatía isquémica por sexo. España 1977-2002. CNE-ISCIH.

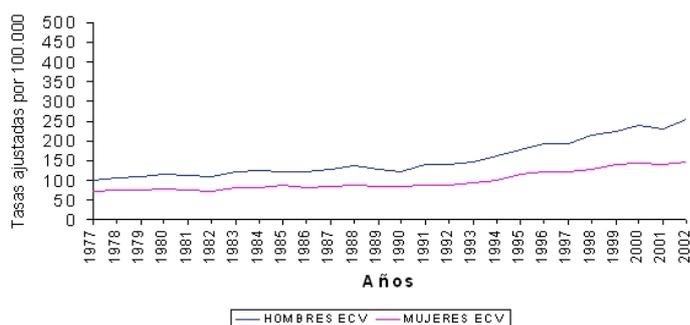


Fig. 7.- Morbilidad Hospitalaria por Enfermedad Cerebrovascular por Sexo. España 1977-2002. CNE-ISCIH.

(CNE, 2005). Estas tendencias contrapuestas entre morbilidad y mortalidad señalan un mayor control de estas enfermedades cuando ya han aparecido, pero el aumento de la morbilidad, especialmente por cardiopatía isquémica en hombres, pone sobre aviso de que los factores contribuyentes, que posteriormente analizaremos, siguen incidiendo a pesar de su potencial prevención (Villar, 2003).

Dentro de las EIC, puede observarse que el infarto agudo de miocardio ha crecido menos que las otras formas de la EIC, por ello desde el año 1982 el infarto agudo de miocardio ha dejado de ser la causa más frecuente de morbilidad hospitalaria por isque-

mia cardiaca (CNE, 2005). En el año 2002 y según datos del CNE, las tasas de incidencia del IAM por sexo, demuestran cifras muy superiores en hombres (217,06) con respecto a las mujeres (55,21), siendo la incidencia mayor para ambos sexos en las edades comprendidas entre 65-74 años (**Tabla 3**). El aumento de las hospitalizaciones es consecuencia probablemente de varios factores:

- a) El desarrollo de nuevos instrumentos diagnósticos y terapéuticos.
- b) La mejora de la supervivencia, en particular del infarto agudo de miocardio, que permite nuevas hospitalizaciones y se debe en parte a los avances terapéuticos de los últimos años (Gil et al., 1999).

c) Por último, y en mucha menor medida, al envejecimiento poblacional (Casado Marín, 2001).

Es previsible que todos estos factores se mantengan o aumenten en los próximos años, por lo que muy probablemente se acompañarán de una mayor carga asistencial hospitalaria por enfermedades cardiovasculares.

EDAD	HOMBRES		MUJERES	
	CASOS	TASA	CASOS	TASA
25-34	642 (517 - 767)	19,23 (15,48 - 22,99)	66 (26 - 107)	2,05 (0,81 - 3,30)
35-44	2661 (2290 - 3032)	87,26 (75,09 - 99,43)	353 (197 - 509)	11,64 (6,51 - 16,78)
45-54	5296 (4817 - 5776)	215,81 (196,26 - 235,36)	642 (457 - 827)	25,67 (18,27 - 33,06)
55-64	6849 (6395 - 7303)	349,05 (325,90 - 372,20)	1355 (1132 - 1577)	64,3 (53,75 - 74,85)
65-74	11712 (10663 - 12761)	685,25 (623,88 - 746,63)	4735 (3959 - 5511)	227,58 (190,29 - 264,87)
Total 25-74	27160 (24681 - 29640)	217,06 (197,25 - 236,88)	7151 (5772 - 8530)	55,21 (44,56 - 65,86)

Tabla 3.- Incidencia estimada de infarto agudo de miocardio por sexo. España 2002. CNE-ISC III.

Existen disponibles datos recientes sobre la incidencia de la cardiopatía isquémica a partir del programa MONICA (Tunstall-Pedoe, 1999), del registro poblacional REGICOR (Gil et al., 1999) y del estudio IBERICA (Marrugat et al, 2000). A partir de estos datos se observa que la incidencia del infarto agudo de miocardio, al igual que ocurre con la mortalidad, es más baja que en otros países desarrollados.

El proyecto MONICA es un estudio multicéntrico internacional en el que se monitoriza la tendencia en la morbimortalidad cardiovascular, y de sus factores de riesgo. En España, se recogen datos para este estudio en población de 35-64 años de algunas zonas de la provincia de Barcelona (MONICA-Cataluña). La tasa anual de episodios coronarios

en hombres de 35 a 64 años que arroja este estudio, en Cataluña, es de 187 por 100.000, cifra muy inferior a la media de todo el proyecto MONICA que se sitúa en un valor de 465 por 100.000. En las mujeres la tasa es de 30 por 100.000, que es la más baja de todo el MONICA (media de 101 por 100.000).

El estudio REGICOR (**RE**gistre **GI**roni de **COR**onariopatías), creado en 1987, cubre a la población de 25 a 74 años de seis comarcas de la provincia de Gerona, registrando los infartos de miocardio hospitalarios y, a escala poblacional, las muertes súbitas de origen cardíaco. En el período 1990-92, la tasa de ataque anual (primeros casos y recurrentes) ajustada por edad, para los episodios coronarios, en hombres de 35 a 64 años, para que sean comparables con el MONICA-Cataluña, es de 183 por 100.000; en las mujeres la tasa es de 25 por 100.000 (Pérez et al., 1998). Sin embargo, y a diferencia con el estudio anterior, en el REGICOR la tasa de ataque de episodios coronarios se ha mantenido estable en los últimos años.

Por su parte, el estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda) iniciado en el año 1997, es un registro poblacional de episodios de IAM en los residentes de 25 a 74 años de edad en distintas áreas de ocho comunidades autónomas. En 1997 obtuvo una letalidad a los 28 días, de los pacientes que ingresaron en un hospital por un infarto agudo de miocardio, del 16,2% (Fiol et al., 2001).

2.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (FRCV).

2.1.- DEFINICION Y CLASIFICACION.

Los factores de riesgo son aquellas características innatas o adquiridas que se asocian con una mayor probabilidad de padecer una determinada enfermedad.

En los últimos cincuenta años en el área de la epidemiología, los múltiples estudios clínicos realizados en grandes poblaciones, cuyo precursor fue el estudio Framingham (Dawber, 1980 y Wilson et al., 1980), nos ha permitido identificar una serie de factores de riesgo para la ECV. Los principales son la diabetes mellitus, la hipertensión, el tabaquismo y las dislipemias, actuando todos ellos como inductores de la formación, crecimiento y complicación de la placa de ateroma.

Sin embargo, la investigación experimental ha permitido conocer otros factores, como son las alteraciones en el metabolismo del fibrinógeno, de las endotelinas o de las proteínas de membrana de la pared plaquetaria, que también favorecen la aparición de la placa de ateroma.

El mejor conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tiene gran importancia, ya que actúan como potenciadores de la principal causa de muerte en los países desarrollados. El valor predictivo de estos factores es muy importante ya que las ECV se presentan a menudo sin previo aviso, uno de cada cinco ataques coronarios se registran en forma de muerte súbita y dos tercios del total de los casos letales lo hacen de tal manera, que no hay tiempo para que reciban atención médica. Por lo que se hace necesario emplear un método preventivo que permita la detección y corrección de las circunstancias predisponentes, antes de que surjan las manifestaciones clínicas de la enfermedad, ya que la evidencia sugiere que la velocidad del proceso aterosclerótico puede limitarse de forma importante y sus consecuencias verse notablemente reducidas por las medidas preventivas.

Además, muchos de ellos son modificables o evitables y su control podría traducirse en una menor tasa de mortalidad asociada a eventos cardiovasculares.

Los **Factores de Riesgo Principales** los podemos clasificar desde el punto de vista clínico en modificables (o sobre los que podemos influir para disminuir el potencial de riesgo cardiovascular en la población) y no modificables.

Los FRCV **Modificables** son:

- Aumento de las cifras de colesterol total (CT) o de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (cLDL).
- Niveles bajos de colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (cHDL).
- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus.
- Tabaquismo.

-
- Síndrome de obesidad central/resistencia a la insulina (Síndrome Metabólico).
 - Homocisteína elevada.

La dieta puede influir en el desarrollo de estos factores de riesgo a excepción del tabaquismo.

Los **FRCV No Modificables** son:

- Edad, superior a 55 años en varones y 65 años en mujeres.
- Sexo.
- Antecedentes familiares de primer grado de ECV prematura (O'Donnell, 2004), en varones antes de los 55 años y en mujeres antes de los 65 años (SEH-SEC, 2003).

Varios factores de riesgo como la obesidad troncular, la resistencia a la insulina, la dislipemia, la hipertensión y la hipercoagulabilidad coexisten a menudo en el síndrome metabólico (Corella y Ordovás, 2004; Kullo et al., 2004) llamado también síndrome dismetabólico.

Los **Factores de Riesgo Secundarios**, algunos de ellos en investigación, incluyen:

- LDL pequeñas y densas.
- Triglicéridos.
- Partículas lipoproteicas remanentes.
- Lipoproteína (a).
- Apolipoproteínas, especialmente las A-I y B-100.
- Dimetilarginina asimétrica (ADMA).
- Proteína C reactiva y otros índices de inflamación.
- Activador tisular del plasminógeno y otros índices de trombosis.
- Fibrinógeno y otros índices de coagulación.
- Hipertrofia de ventrículo izquierdo.

-
- Calcificación coronaria documentada en la tomografía computerizada helicoidal y de haz de electrones.
 - Grosor de la íntima-media en la arteria carótida.
 - Vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial y otros índices de función endotelial.
 - Clamidia pneumoniae y otros vectores de infección.
 - Presión del pulso y otros índices de rigidez arterial.

La enfermedad cardiovascular tiene una etiología multifactorial compuesta por factores de riesgo (FRCV) que desempeñan niveles de diferentes importancia, potenciándose entre si y que, frecuentemente, se presentan de forma asociada, como sucede en el síndrome metabólico; y es tanto mayor el riesgo de complicaciones cuanto más elevado es el número de factores de riesgo que concurren, en el mismo individuo. Esto, ya se demostró en el estudio de Framingham, al observar la adición de factores y el aumento progresivo de morbimortalidad cardiovascular. Los FR contribuyen de una manera heterogénea a la mortalidad cardiovascular y en conjunto, pueden explicar entre el 40 y el 60% de ésta (Villar et al., 2003).

En los diagramas correspondientes a la **Figura. 8** se pone de manifiesto que en la EVC (panel inferior), la hipertensión arterial es el factor mas importante en ambos sexos, mientras que en la enfermedad coronaria (panel superior), son el tabaco en el hombre, y la hipertensión y el sedentarismo en la mujer, los factores de mayor incidencia.

2.2.- DEFINICION DE RIESGO ABSOLUTO, RELATIVO Y OTROS INDICADORES.

Existen diferentes formas de expresar el riesgo:

- a) **Riesgo Absoluto (RA)**, o probabilidad de presentar un evento, enfermedad o muerte, en un periodo de tiempo determinado, general-mente 10 años, (Fleiss, 1981). Permite la identificación de personas con riesgo, en la población general.

Si la población que se considera para valorar el riesgo, son sujetos que no han presentado episodios cardiovasculares previos, que es lo habitual, se está hablando de riesgo en un ámbito de prevención primaria. Si el estudio, por el contrario, se

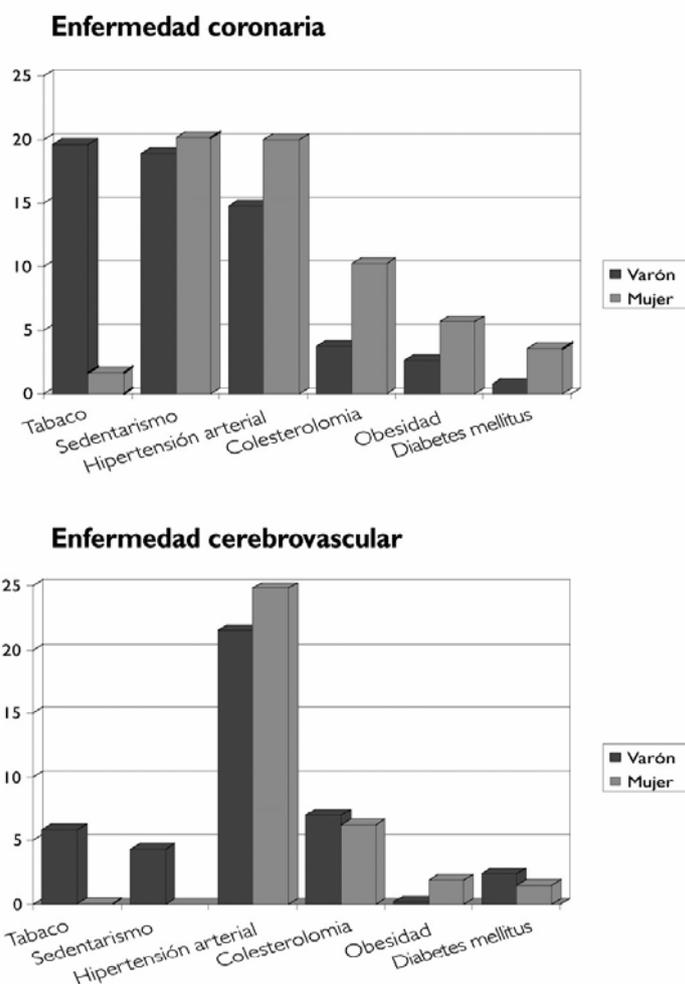


Fig. 8.- Fracción poblacional (%) atribuible a diferentes FRCV en España. (Adaptada de Banegas et al., 2002).

incidencia de la población no expuesta. Expresa la fuerza de la asociación entre la exposición y la enfermedad. Tiene especial interés para comparar sujetos de distintas poblaciones, donde la prevalencia cardiovascular es distinta. $RR = RA/R$ Comparativo (Fleiss, 1981; Abraira, 2000).

d) Riesgo Atribuible, o Reducción Absoluta del Riesgo (RAR), es la diferencia entre dos niveles de riesgo absoluto, que indica el exceso de riesgo de presentar la enfermedad, debido a la exposición. $RAR = RA - R$ Comparativo.

realiza en la población global con y sin episodios previos se puede calcular el riesgo tanto en prevención primaria como secundaria.

b) Riesgo Comparativo o bajo. Es la magnitud que determina el RCV cuando se reducen los factores de riesgo a condiciones ideales y permite estimar a que distancia se encuentra un paciente, en su RCV, respecto a la situación ideal de mínimo riesgo, para su edad y, por tanto, posibilita el calculo del Riesgo Relativo (RR) y el Riesgo Atribuible (Abraira, 2000).

c) Riesgo Relativo (RR), razón entre dos niveles de riesgo absoluto, generalmente la incidencia de la población expuesta a un factor de riesgo dividida por la

e) **Reducción Relativa de Riesgo (RRR)** o fracción atribuible, es el cociente entre la reducción absoluta de riesgo (RAR) y el riesgo absoluto inicial (RA). En los ensayos clínicos, con frecuencia se emplea este tipo de riesgo, pero en la clínica, es más interesante el cálculo del Number Needed to Treat (NNT) (Laupacis, Sackett y Roberts, 1988), que se interpreta como el número de sujetos iguales que hay que tratar para evitar un episodio cardiovascular adicional (Sedgwick, 2001). La principal ventaja de este índice es que expresa el efecto del tratamiento en unos términos que permiten fácilmente comparar sus ventajas con sus inconvenientes (efectos adversos, costes, etc.), de un modo, por tanto, muy cercano a la toma de decisiones clínicas (Abraira, 2001), aunque también se han comunicado reparos por su uso indebido (Smeeth, Haines y Ebrahim, 1999). Se calcula como el inverso de la RAR; redondeado al alza, y cuando la reducción se expresa en %, la fórmula se modifica como $100/RAR$ (Abraira, 2001).

El interés de utilizar un índice de asociación absoluto (RAR o NNT), frente a los relativos (RR), reside en que aquellos nos dan una medida del impacto real del tratamiento en términos, así mismo, absolutos.

f) **Riesgo Proyectado (RP)**, que es el valor estimado del riesgo para una edad de referencia próxima al límite máximo de fiabilidad de las diferentes ecuaciones. Consiste en el cálculo del riesgo absoluto con las mismas variables introducidas, pero para una persona de 55 o 65 años, dependiendo de las tablas utilizadas (SCORE a los 60 años). Es útil para individuos jóvenes en los que se quiera estimar el peso de los FRCV a una edad en la que el deterioro arteriosclerótico sea mayor. Es una estimación futura del riesgo a largo plazo.

2.3.- CONCEPTO Y EQUIVALENCIAS ENTRE RIESGO CARDIOVASCULAR Y CORONARIO.

Existen varios tipos de riesgo en las enfermedades cardiovasculares: Riesgo coronario (total y restringido) y riesgo cardiovascular (total y fatal).

Dentro del concepto de riesgo coronario se distinguen, a su vez, dos apartados: el riesgo coronario total y el riesgo coronario en sentido restringido (que equivale al término inglés hard). Los investigadores del estudio de Framingham consideran como riesgo

coronario total: la angina de pecho estable, el infarto de miocardio silente o clínicamente manifiesto, la insuficiencia coronaria o angina inestable y la muerte por enfermedad coronaria. El término riesgo coronario restringido (eventos duros) corresponde al riesgo coronario total menos la angina de pecho estable (Villar, 2001).

Otras tablas (SCORE), lo que valoran es el riesgo cardiovascular que, de forma análoga al coronario, podemos clasificar en RCV total y RCV fatal.

Los métodos de cuantificación del riesgo emplean conceptos diferentes, por lo que a veces no son comparables. Los investigadores del estudio de Framingham demostraron que el riesgo coronario es una aproximación razonable del riesgo cardiovascular (Anderson, Odell, Wilson y Kannel, 1990).

Además, las recomendaciones emitidas por las sociedades científicas consideran que el riesgo coronario es el parámetro fundamental para decidir la prioridad y la intensidad de la intervención preventiva. Se ha estimado que el riesgo coronario restringido equivale a 2/3 del riesgo coronario total (Grundy, Pasternak, Greenland, Smith y Fuster, 1999), y que una buena estimación del riesgo cardiovascular se obtiene mediante el producto del valor del riesgo coronario total por 1,3 (Jackson, 2000).

2.4.- CONCEPTO DE RIESGO CARDIOVASCULAR ALTO, MODERADO Y BAJO.

El concepto de riesgo cardiovascular alto varía dependiendo de los criterios empleados en el cálculo de éste. La ATP III (NCEP, 2001) y PAPPS-SEMFYC (Villar et al., 2003), siguiendo la ecuación de predicción del estudio Framingham, consideran riesgo alto, valores iguales o superiores al 20% de padecer enfermedad coronaria a los 10 años (Jackson et al., 1993; Wood et al., 1998; Grundy, 1999). Por su parte, las terceras recomendaciones de las Sociedades Europeas de Prevención Cardiovascular (De Backer, 2003) a diferencia de las anteriores (Wood et al., 1998), optan por seguir el criterio del estudio SCORE (Conroy et al., 2003) y entienden por pacientes de riesgo elevado, aquellos que tienen una probabilidad igual o mayor al 5% de morir por cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica en los próximos diez años.

Recientemente se ha propuesto un cálculo del riesgo coronario para España, mediante la calibración de la ecuación de Framingham (REGICOR), en la que el riesgo obtenido es inferior al de la ecuación original (2,3 veces en las mujeres y 2,7 en los hombres)

(Marrugat et al., 2003). Uno de los aspectos más interesantes y controvertidos de este estudio, es la elección del punto de referencia para seleccionar pacientes de riesgo alto, que ha sido estudiado recientemente por Baena (Baena et al., 2005), donde se puede apreciar que REGICOR, con el punto de corte $\geq 20\%$, no seleccionaba prácticamente pacientes de alto riesgo. Por el contrario el corte $\geq 10\%$, presentó, una buena correlación con Framingham y clasificó como riesgo alto a un número de personas similar a SCORE e inferior a Framingham. Queda pues, para el estudio y amplio debate, donde debería establecerse el punto de corte para clasificar a estos pacientes (Baena, 2005).

Para el abordaje de los factores de riesgo, algunas tablas (Framingham y SCORE) también consideran niveles inferiores, tales como riesgo moderado y bajo (Grundy et al., 1999; Conroy et al., 2003) (**Tabla 4**).

Tabla 4.- Clasificación del riesgo según Framingham y SCORE

Riesgo	ECV Grave* (Framingham)	ECV mortal (SCORE)
Bajo	< 15%	< 4%
Moderado	15-20%	4-5%
Alto	20-30%	5-8%
Muy Alto	> 30%	> 8%

* Enfermedad cardiovascular grave: muerte de causa cardiovascular, ictus no mortal o infarto de miocardio no mortal.

Dentro del estudio del riesgo alto merece especial mención el caso de los diabéticos, ya que su estimación plantea problemas, al tratarse de pacientes de mayor riesgo que el resto de la población, en condiciones similares. Las muestras sobre las que se calcularon las escalas de riesgo, tenían diabéticos en los que la enfermedad había sido definida en muchos casos por criterios antiguos, de forma que estos pacientes no eran incluidos en las tablas (Stevens, Kothari y Alder, 2001).

En este sentido han sido diversos los trabajos sobre la estimación del riesgo en los diabéticos. Así la National Cholesterol Education Program (NCEP/ATPIII, 2001) introduce el término “riesgo equivalente” para equiparar el riesgo de ciertos procesos patológicos, entre ellos la diabetes mellitus, al observado en pacientes con EC ya establecida, independientemente de cualquier estimación y con la necesidad de alcanzar objetivos de prevención secundaria, asignándole por ello, un alto riesgo.

En este grupo se encuentran además pacientes que presentan:

- Enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal o enfermedad arterial carotídea sintomática.
- Factores de riesgo que confieren un riesgo coronario superior o igual al 20%.

Sobre la cuestión si se debe considerar a la diabetes como un equivalente coronario, existen estudios a favor, como el de Haffner (Haffner, Lheto, Ronnema, Pyorala y Laaloo, 1998) y otros en contra, como el Estudio de Evans (Evans, Wang y Morris, 2002), el de diabéticos del HPS (Collins et al., 2003) y el ARIC (Chong Do Lee, Folsom, Pankow y Brancati, 2004). Sin embargo, para dilucidar esta cuestión se precisarían estudios de cohortes comparados, entre diabéticos y pacientes con cardiopatía isquémica, que vengán a aclarar los resultados contradictorios obtenidos en los estudios precedentes.

Para SCORE se hace también una aproximación en el tratamiento de diabéticos, multiplicando por 2 el riesgo en hombres y por 4 en mujeres (Conroy et al., 2003), lo cual, sin embargo, parece insuficiente.

Posteriormente, en el intento de aclarar esta situación, el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC), en su adaptación de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular (CEIPC, 2004), considera como Alto Riesgo de desarrollar un evento cardiovascular mortal, a:

1. Pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, o enfermedad cerebrovascular aterosclerótica.

2. Individuos asintomáticos que presentan:

- a.** varios factores de riesgo que dan lugar a un riesgo actual $\geq 5\%$ de desarrollar un evento cardiovascular mortal a lo largo de 10 años o extrapolado a la edad de 60 años.
- b.** valores muy elevados de un solo factor de riesgo: colesterol total ≥ 8 mmol/l (320 mg/dl), colesterol LDL ≥ 6 mmol/l (240 mg/dl), presión arterial $\geq 180/110$ mmHg.
- c.** diabetes tipo 1 con microalbuminuria o diabetes tipo 2.

Incluyendo también el concepto de “modificadores del riesgo”, para indicar en qué condiciones el riesgo puede ser mayor que el obtenido por la tabla (SCORE) considerando:

- Personas que se aproximan a la siguiente categoría de edad.
- Sujetos asintomáticos con evidencia preclínica de aterosclerosis (e.g., ecografía, tomografía computarizada).
- Sujetos con importantes antecedentes familiares de ECV prematura.
- Sujetos con colesterol HDL bajo, triglicéridos elevados, baja tolerancia a la glucosa, y elevaciones de la proteína C-reactiva, del fibrinógeno, de la homocisteína, de la apolipoproteína B o de la Lp (a).
- Sujetos obesos y sedentarios.

Con esta adaptación española de la Guía Europea, se pretende incluir más pacientes de alto riesgo que los estimados por SCORE, de forma que se cumpla ampliamente el objetivo principal de reducir la enfermedad arteriosclerótica (prevención primaria) y no solamente reducir la mortalidad cardiovascular.

Hay que tener muy en cuenta que el criterio para establecer el nivel de alto riesgo es arbitrario, por lo que más bien debería establecerse en función de lo que, desde el punto de vista clínico, constituyen circunstancias objetivas de riesgo alto. Podría ser un grupo de población que requiera una especial vigilancia, con medidas terapéuticas diferenciadas o también podría señalar el umbral que distinga si una determinada medida preventiva es o no eficiente (Mostaza et al., 2005).

2.5. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR. METODOS Y TABLAS PARA SU CÁLCULO. ADAPTACION ESPAÑOLA DE DICHAS TABLAS.

Los conceptos de estimación y estratificación del riesgo cardiovascular se han consolidado en los últimos años, con la formalización de tablas y esquemas que cuantifican los factores de riesgo, facilitan una estimación global de éste, y permiten proponer medidas preventivas y terapéuticas a partir de estos datos.

La mejor aproximación al riesgo de un individuo, desde el punto de vista vascular, es la valoración global del mismo, a partir de la existencia e intensidad de los distintos FRCV, lo que permite identificar a los individuos de mayor riesgo, beneficiándose éstos de las intervenciones preventivas mas tempranas y enérgicas (Villar et al., 2001). Por otra parte, según algunos autores esto supondría una motivación añadida, para el cumplimiento de las medidas generales y farmacológicas y, asimismo, permite modular la intensidad de los esfuerzos necesarios para controlar los FRV, según la evolución temporal del riesgo (Meco y Pintó, 2002).

La identificación del riesgo en la población general es problemática por su dificultad y su coste. En la actualidad se siguen empleando los factores de riesgo convencionales o clásicos (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y el hábito tabáquico), importantes predictores de la morbi-mortalidad cardiovascular, cuyo control se traduce en una reducción importante de los eventos clínicos por dichas enfermedades (MacMahon et al., 1990; Collins, 1990; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 2003; Staessen, 2003), pero, en el fondo, su precisión es limitada ya que dependen de criterios discriminatorios, variables y arbitrarios, aplicados a cada uno de ellos.

Los programas de intervención en los grandes estudios epidemiológicos nos han permitido conocer la magnitud de la asociación de estos factores de riesgo con la ECV, y medir, tras la modificación de éstos, el impacto sobre las tasas de morbimortalidad, (Daviglius, Liu, Greenland y Dyer, 1998).

El cálculo del RCV es un campo científico en constante evolución y sometido a controversia. Es obvio que diagnosticar con precisión y por anticipado la aparición de un episodio cardiovascular, en un individuo concreto, no es posible en la actualidad. La mayoría de autores están persuadidos de que los FRCV son, en realidad, predictores inciertos, sobre todo cuando se valoran de forma aislada. Por ello, las ecuaciones diseñadas

al efecto, emplean asociados varios factores para mejorar su cálculo. En la actualidad se siguen investigando nuevos factores y valorando el papel que desempeñan como factores de riesgo independientes de padecer una ECV. Asimismo, son considerados otros aspectos importantes como su variabilidad intra e interindividual, la dificultad de la técnica, su reproductibilidad y coste, que hagan posible su generalización en la práctica clínica.

De momento, se señala que su verdadera utilidad estriba en que ofrecen la posibilidad de comparar poblaciones, seleccionar grupos de pacientes en función de su riesgo absoluto y discriminar, aunque de manera “grosera”, entre pacientes de riesgo alto y de riesgo bajo.

Existe una gran diversidad de métodos para la estimación del riesgo cardiovascular, en la población. De todos ellos, procederemos al análisis de los que, a nuestro criterio, pueden tener una mayor influencia en la práctica clínica en España.

Según la escala de medida del riesgo vascular podemos hablar de métodos cuantitativos, si nos dan un resultado numérico concreto, o cualitativos, si nos dan un valor aproximado o categórico del riesgo.

La disponibilidad de múltiples tablas para calcular el riesgo cardiovascular, recomendadas por los diferentes organismos y sociedades científicas representan, en nuestro país, una oferta abrumadora para el clínico. Frente a la cuestión ¿qué tabla utilizar?, actualmente no existen estudios que permitan contestarla de forma taxativa: La elección de una u otra se hace en base a las inferencias de su aplicación en otros países o en datos incompletos de la población española. Por lo que constituye hoy un relevante problema sometido a debate (Maiques, 2003).

En realidad cada Guía de actuación terapéutica tiende a recomendar aquella escala de valoración de riesgo que más se adapta a los objetivos de la misma. Por ejemplo la guía ATPIII para tratar la dislipemia elige y modifica la escala Framingham porque ésta última valora mejor la morbilidad coronaria en cuya etiopatogenia influye de forma prioritaria la dislipemia. En cambio la Guía Europea de prevención de la arteriosclerosis elige la escala SCORE porque ésta última incluye además de la mortalidad por coronariopatía, la de otras patologías vasculares. Y por último la Guía Europea de la HTA de la SEH/SEC crea una escala propia donde incluye por ejemplo lesiones que la hipertensión origina en órganos diana para la estratificación. No es de extrañar por tanto que en la práctica diaria un cardiólogo elija la Guía ATPIII (y por tanto valore por Framingham), un internista

dedicado a la hipertensión la de SEH/SEC y un médico de atención primaria la Guía europea de prevención arteriosclerótica. Por todo ello quizás el gran problema sea ¿Cómo unificarlos a todos?

De entre todas cabe destacar:

- Tablas de Anderson (Anderson et al., 1991), recomendadas por el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (PAPPS) (Villar et al., 2001) y más recientemente por el Programa Integral de la Cardiopatía Isquémica (PICI) del Ministerio de Sanidad (Ministerio Sanidad y Consumo, 2003).
- Tabla de Wilson (Wilson et al., 1998), incluida en el informe del Grupo de Estudio de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud (GEDAPS) (GedapS, 2000).
- Tablas calibrada para la población española, propuesta por el grupo del Registro Gironí del Cor (REGICOR) (Marrugat et al., 2003).
- Tablas de SCORE (Conroy et al., 2003) recomendadas por el último informe de las Sociedades Europeas (De Backer et al., 2003), basadas en cohortes europeas. A diferencia de las anteriores, calculan el riesgo de muerte cardiovascular.
- Adaptación Española de las Tabla de las Sociedades Europeas (CEIPC, 2004), aconsejada por el Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Tablas de riesgo adaptadas a la población española (DORICA) (Aranceta et al., 2004), con una amplia y representativa base poblacional española.
- Otros documentos con influencia en la práctica clínica en España, como son: la tabla del Adult Treatment Panel III (ATP III) que calcula el riesgo de infarto (NCEP, 2001, 2005), y la de la Organización Mundial de la Salud/Sociedad Internacional de Hipertensión (OMS/SIH) el riesgo cardiovascular (OMS/SIH, 2003).

2.5.1.- ESTRATIFICACION CUALITATIVA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.

En el año 2003 se publicaron las guías de tratamiento de hipertensión de la Organización Mundial de la Salud y la sociedad Internacional de Hipertensión (OMS/SIH), de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología (SEH/SEC) y posteriormente las de la Sociedad Española de Cardiología e hipertensión (SEH-LELHA), que aportan sus correspondientes tablas de estratificación del riesgo cardiovascular. También, en el mismo año, se publicó el séptimo informe del Joint National Committee (JNC-7) americano sobre hipertensión, que no propone ningún método de cuantificación.

2.5.1.1.- ESTRATIFICACION DEL RIESGO SEGÚN LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD Y LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE HIPERTENSION (OMS/SIH).

La estratificación del riesgo según la OMS/SIH (WHO/ISH, 2003) valora el grado de hipertensión arterial, la presencia de condiciones clínicas asociadas (diabetes, enfermedad cerebrovascular o coronaria, enfermedad renal y arteriopatía periférica), lesión de órganos diana (hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria, placas ateroscleróticas y retinopatía hipertensiva avanzada) y el número de factores de riesgo presentes [edad (varón > 55 años, mujer > 65 años), tabaquismo, colesterol total > 240 mg/dl o colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) > 160 mg/dl, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) < 40 mg/dl en varones y < 45 mg/dl en mujeres, historia familiar precoz de enfermedad cardiovascular (en familiares de primer grado a edad inferior a 50 años) y obesidad/sedentarismo].

Permite estimar el riesgo a 10 años considerando riesgo bajo como < 15%; medio, 15-20%, y alto > 20%. Es un método sencillo de memorizar, pero en su contra podemos decir que es una guía orientada exclusivamente al paciente (**Tabla 5**).

2.5.1.2.- ESTRATIFICACION DEL RIESGO SEGÚN LAS SOCIEDADES EUROPEAS DE HIPERTENSION Y CARDIOLOGÍA (SEH/SEC).

La estratificación del riesgo según las sociedades europeas de hipertensión y Cardiología (SEH-SEC, 2003) es similar a la de la OMS, incluyendo la categoría de riesgo muy alto cuando éste es superior al 30% (**Tabla 5**). Posee dos características que la diferencian de la tabla de la OMS: contempla también al paciente normotenso e incluye a la

proteína C reactiva como un marcador de riesgo, considerando valores iguales o superiores a 1 mg/dl como un factor de riesgo que se debe tener en cuenta para estratificar. Como guía es más exhaustiva que la de la OMS, sin embargo, como herramienta de estratificación es muy similar a la anterior.

Tabla 5.- Estratificación del riesgo cardiovascular según la SEH-SEC, OMS/SIH. 2003 y Thi Joint European Task Force.

PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)					
Otros FR y enfermedades previas	Normal PAS 120-129 ó PAD 80-84	Normal-Alta PAS 130-130 ó PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 ó PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 ó PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥180 ó PAD ≥ 110
Sin otros FR	Riesgo normal	Riesgo normal	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto
1-2 FR	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional muy alto
3 ó más FR ó LOD ó Diabetes	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto
TCA	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto

Adaptada de la guía 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología (SEH/SEC, 2003). FR: factores de riesgo; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; LOD: lesión de órganos diana; TCA: trastornos clínicos asociados.

Se parte del concepto de riesgo de referencia, correspondiente a los sujetos con niveles de PA normales (PAS 120-129 / PAD 80-84 mmHg), sin que concurren otros factores de riesgo; y se introduce la noción de riesgo añadido con niveles de PA superiores o normal-alta asociada a otros factores de riesgo, lesiones de órganos diana o complicaciones clínicas asociadas (**Tablas 5 y 6**). Este sistema es útil en la práctica clínica para el manejo del paciente hipertenso, si bien tiene algunas limitaciones, ya que utiliza una clasificación categórica de los factores de riesgo frente a la estimación cuantitativa, a pesar de poder definirse equivalencias. Los términos de riesgo añadido bajo, moderado, alto y muy alto indican, según los criterios de Framingham, un riesgo absoluto aproximado de ECV a los 10 años < 15%, 15%-20%, 20%-30% y > 30% o un riesgo

absoluto aproximado de ECV mortal a los 10 años < 4%, 4%-5%, 5%-8% y > 8% según las tablas del proyecto SCORE (Conroy et al., 2003).

Las directrices de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología reconocen las limitaciones de estas tablas con valoraciones categóricas, frente a las que utilizan variables continuas. También hacen referencia al efecto de la técnica utilizada en la valoración del órgano diana lesionado (Cuspidi et al., 2002; Schillaci et al., 2002).

2.5.1.3.- ESTRATIFICACION DEL RIESGO SEGÚN LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA (SEC).

La Sociedad Española de Cardiología e hipertensión comparte con la propuesta de las sociedades europeas las mismas categorías de riesgo, pero, sin embargo, no considera como factores mayores de riesgo vascular, ni la obesidad ni la proteína C reactiva. Al igual que las anteriores, también esta orientada hacia el paciente hipertenso.

2.5.2.- ESTRATIFICACIÓN CUANTITATIVA DEL RIESGO CARDIOVASCAULAR

La mayoría de las tablas para el cálculo del riesgo, están basadas en la cohorte del estudio Framingham, que sobrevalora la incidencia de cardiopatía isquémica en la población española. Por ello, diversas sociedades científicas de nuestro país han intentado subsanar este problema mediante calibraciones de dicha ecuación, como es el caso del estudio REGICOR (Marrugat et al., 2003) y el DORICA (Aranceta et al., 2004).

Además, existen otros métodos cuantitativos no derivados de Framingham como, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster), INDANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trials) y, especialmente, SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (**Tabla 7**).

Tabla 6.- Factores que influyen en el pronóstico y se utilizan en la estratificación del riesgo. Adaptada de SEH/SEC, 2003

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES UTILIZADOS PARA LA ESTRATIFICACIÓN	LESIÓN DE ÓRGANO DIANAS	DIABETES MELLITUS	ENFERMEDADES CLÍNICAS ASOCIADAS
<p>Valores de PAS y PAD</p> <p>Hombres > 55 años</p> <p>Mujeres > 65 años</p> <p>Tabaquismo</p> <p>Dislipidemia (colesterol total ≥ 250 mg/dl o cLDL > 155 mg/dl o c-HDL en varones, < 40 mg/dl o en mujeres, < 48 mg/dl)</p> <p>Antecedentes familiares de ECV prematura: < 55 años en varones y < 65 años en mujeres</p> <p>Obesidad abdominal (circunferencia abdominal en varones ≥ 102 cm y en mujeres ≥ 88 cm)</p> <p>Proteína C reactiva ≥ 1 mg/dl</p>	<p>Hipertrofia ventricular izquierda (electrocardiográfica: Sokolow-Lyon > 38 mm; Cornell > 2.440 mm/ms</p> <p>Ecocardiograma: IMVI en varones ≥ 125 en mujeres ≥ 110 g/m²)</p> <p>Signos ecocardiográficos engrosamiento de la pared arterial (grosor íntima-media carotídea $\geq 0,9$ mm) o placa aterosclerótica</p> <p>Ligero aumento de la creatinina plasmática: H: 1,3-1,5 mg/dl; M: 1,2-1,4 mg/dl</p> <p>Microalbuminuria (30-300 mg/24 h o cociente albúmina/creatinina: H ≥ 22, M ≥ 31 mg/g)</p>	<p>Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl</p> <p>Glucemia posprandial > 198 mg/dl</p>	<p>Enfermedad cerebrovascular ACV Isquémico Hemorragia cerebral AIT</p> <p>Cardiopatía Infarto de miocardio Angina de pecho Revascularización coronaria Insuficiencia cardiaca congestiva</p> <p>Nefropatía Nefropatía diabética Deterioro de la función renal (creatinina plasmática: H > 1,5, M > 1,4 mg/dl)</p> <p>Arteriopatía periférica</p> <p>Retinopatía avanzada Hemorragias o exudados Edema de papila</p>

TABLA 7.- METODOS CUANTITATIVOS PARA CALCULAR RCV

Basadas en FRAMINGHAM

- Clásica (Anderson, 1991)
- Categorías (Wilson, 1998 y Grundy, 1999)
- Calibradas para España: REGICOR (Marrugat, 2003)
- Adaptadas para España: Estudio DORICA (Aranceta, 2004)

Proyecto SCORE (Conroy, 2003)

Como comentamos anteriormente, los factores de riesgo individuales no predicen bien el riesgo coronario, por ello se han agrupado en ecuaciones como las anteriores, en las que, la consideración conjunta de facto-

res, se asocia mejor a la aparición de episodios, que si se mide cada uno de ellos por separado. Pero a pesar de eso, la predicción sigue sin ser buena, como lo demuestra el trabajo de Brotons (Brotons et al., 2003), en el que para un punto de corte del 20%, la sensibilidad de la ecuación de Framingham sólo es del 42,03%, lo que significa que se dejaría de diagnosticar a casi el 60% de los sujetos que desarrollarán un episodio coronario en los próximos 10 años. Pero aunque la ecuación funcionara muy bien, no informan del momento exacto en el que tendrá lugar el evento. En efecto, no se debe olvidar la enorme diferencia existente entre que el episodio ocurra al mes siguiente del cálculo del riesgo y que lo haga 9 años y 11 meses después. Desgraciadamente, la ecuación no nos informa de ello, porque todas las “predicciones” son a 10 años (Rodríguez-Artalejo y Baena, 2003).

A pesar de toda las controversias, en lo que si parecen estar todos de acuerdo es en: a) la idoneidad de calcular el riesgo cardiovascular global, mejor que el derivado de uno solo de los factores de riesgo; b) la importancia que ello tiene a la hora de una toma de decisiones terapéuticas fundamentada, y c) la necesidad de dotarnos de herramientas que permitan identificar a los sujetos, con riesgo elevado dentro de una población. Y todo ello, sin menoscabo de que la simple detección de uno solo de los factores de riesgo con suficiente intensidad o gravedad, obligue a orientar nuestra intervención, cuando menos, en esa dirección concreta (Millán, 2005).

A fin de cuentas, los beneficios de las intervenciones sobre los distintos factores de riesgo se relacionan más con el riesgo global preintervención que con el riesgo relativo asociado a un factor de riesgo específico (Smith et al., 2004) habida cuenta de que un incremento moderado en múltiples factores, puede tener un impacto en el riesgo, cuando menos igual (si no superior) que un significativo incremento en uno solo de los factores.

Del mismo modo, la intervención moderada sobre diferentes factores de riesgo podrá ofrecer un mayor beneficio (en términos de morbilidad cardiovascular) que la intervención intensa sobre uno solo de ellos.

La utilidad práctica de un modelo que acceda a estos cálculos está fuera de duda, toda vez que permitirá detectar a los individuos susceptibles de intervención (y monitorizar su respuesta). Sin embargo, parece que se debería insistir más en la necesidad de instrumentar una herramienta *ad hoc* para la población a la que se aplique; de tal forma que el modelo propuesto se acerque, lo más posible, a la realidad más general y más próxima, con el fin de que su aplicación pueda focalizarse en las estrategias preventivas concreta para una población determinada.

Ya que el paciente es seleccionado habitualmente por el médico “en función de padecer una patología o factor de riesgo”. Es decir, la actuación habitual es seleccionar al paciente hipertenso para enviarlo a una unidad de HTA, donde será sometido a unos criterios terapéuticos dirigidos a la HTA, eligiendo para ello la estratificación de riesgo de la SEH. Esta “selección de pacientes por patologías” es distinta de la “selección de pacientes en función de su riesgo cardiovascular”. En la consideración de algunos expertos habría de complementarse el paradigma de “elección por patología” con el de “selección por riesgo”. Si se hiciera así, no sólo sería necesario conocer el “riesgo que conlleva una patología o un factor de riesgo” como la HTA sino también el “riesgo de una población para padecer enfermedad cardiovascular”.

Y esa es, justamente, la particularidad de las distintas poblaciones, donde la contribución de cada factor al riesgo global es, *a priori*, diferente, según la prevalencia de cada uno de ellos, así como su importancia en la morbilidad cardiovascular total. Por tanto, cualquier algoritmo o modelo que permita calcular el riesgo y que se derive de una población o región puede no resultar predictivo para otra (Smith et al., 2004). No se trata, pues, de detectar a “cuántos” individuos hay que tratar, sino a “quiénes” hay que tratar; y eso ha de conseguirse con un modelo sencillo, que permita la comparación intra-interindividual, en una población determinada.

Sabiendo a “quienes” vamos a tratar obtendremos de forma automática el número de individuos a tratar. Aunque no deja de ser arriesgado decir “quienes” y no “cuántos” tratamos, especialmente desde el punto de vista de la política sanitaria, ya que los respon-

sables de la distribución de los recursos económicos, buscarían saber “cuántos” tratar (y cuánto le va a costar) a través de detectar primero “a quienes tratar”. Aunque no debemos olvidar que es responsabilidad del médico delimitar a quienes, cuantos y de que manera vamos a tratar, para conseguir un equilibrio coste beneficio correcto.

Este modelo, idealmente, ha de derivarse de estudios en la misma población a la que se va a aplicar, y esto es una recomendación internacional suficientemente expuesta (Smith, 2004). La creencia en la utilidad práctica de estos modelos es, sencillamente, el origen de las diferentes propuestas nacionales o regionales, basadas en estudios propios (1993, Tablas de Nueva Zelanda; 1996, Tablas de Sheffield; 1998, Tablas de las Sociedades Británicas; 1998, Modelo de Framingham; 1998, Modelo de PROCAM; 2001, Estudio PRECARD; 2003, Estudio SCORE; 2003).

2.5.2.1.- MODELOS DE FRAMINGHAM.

Como ya se ha reiterado, la utilización del modelo de Framingham tiene su principal limitación en que sobrevalora el riesgo en la población mediterránea (Menotti, Puddu y Lanti 2000 a, b) y por tanto debe utilizarse con cautela para predecir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, sigue siendo actualmente el mejor método para el cálculo del riesgo coronario, como se demuestra en el estudio de casos y controles prospectivos realizado en un hospital terciario (Vall d’Hebron) por Brotons y colaboradores. El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad del cálculo del riesgo coronario, basado en la ecuación de Framingham, en España, evaluando la eficacia diagnóstica del riesgo coronario (Brotons, Cascant, Ribera, Moral y Permanyer, 2003).

Se observó que la utilización de este modelo es un método útil para identificar a los pacientes de riesgo, en nuestro país, por ello se recomienda su uso en la práctica clínica mientras no se disponga de un modelo genuino o basado en poblaciones con riesgo basal de enfermedad coronaria, semejante al nuestro, que prediga el riesgo con mayor exactitud (Brotons et al., 2003). Los resultados de este estudio confirman indirectamente que la utilización del riesgo coronario mediante la ecuación de Framingham (aun asumiendo todas sus limitaciones) en nuestro entorno tiene un sentido clínico, y que el umbral del 20% de riesgo a los 10 años es el que mejor clasifica a los pacientes.

La elección del punto de corte del 20% es empleada en la mayoría de las estrategias de prevención primaria cardiovascular y obedece a varias razones. La primera es que se trata de un riesgo similar al de los sujetos con cardiopatía isquémica, incluidos en ensayos clínicos con tratamientos cardiovasculares; y en segundo lugar, dado el alto coste de algunas intervenciones (en particular el tratamiento con estatinas), resulta una exigencia adoptar criterios de eficiencia.

A).- MODELO DE ANDERSON.

Dentro del grupo de las tablas basadas en el estudio de cohortes de Framingham merece especial mención la de Anderson (Anderson et al., 1991), ya que fueron recomendadas por el PAPPS en la edición de 1996, de la Guía de Prevención Cardiovascular en Atención Primaria (Grupo de Prevención Cardiovascular, 1996). Esta tabla presenta algunas ventajas respecto a otras como son: simplicidad de uso (una sola tabla para todas las situaciones), mayor precisión en el cálculo de riesgo al dar un valor numérico en vez de un rango de valores y utilizar una medida, como el riesgo coronario total, que es el que ha sido utilizado hasta ahora para determinar el riesgo. Además, incluye el cHDL que tiene importancia en la población española por tener niveles más altos que en otros países europeos y norteamericanos.

Presenta algunas particularidades (Grupo de Prevención Cardiovascular, 1996), como son: a) sólo se puede emplear en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Un paciente de prevención secundaria tiene de por sí un riesgo alto (\geq del 20%) por el hecho de haber sufrido ya un evento.; b) la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se define electrocardiográficamente según criterios de Cornell (R en avL + S en V3, superior a 28 mm en varones y a 20 mm en mujeres) o Sokolov (S en V1 + R en V5 o V6, igual o superior a 35 mm) (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996), que, aunque no son los definidos por los investigadores de Framingham, son los más utilizados en la práctica clínica. La HVI ecocardiográfica no se puede considerar como la electrocardiográfica para calcular el riesgo coronario; c) la definición de diabetes mellitus que se incluirá será la correspondiente a los criterios de la American Diabetes Association, también distintos de los considerados en el estudio de Framingham. d) se considera fumador a la persona que consume cigarrillos, diariamente, en cualquier cantidad, durante el último mes. Los

pacientes ex-fumadores reducen su riesgo a la mitad, después de un año sin fumar. Los ex-fumadores, por motivos prácticos, deberían considerarse como no fumadores a la hora de calcular su riesgo, aunque éste sea superior. e) en caso de desconocer el cHDL se emplearán valores de 48 mg/dl en varones y 58 mg/dl en mujeres, que son los valores promedio de la población española obtenidos en el estudio DRECE II (Gutiérrez Fuentes et al., 2000).

La presencia de factores no contemplados en el modelo de Anderson debería advertir de la existencia de un riesgo más elevado. Estas circunstancias pueden ser importantes para decidir la introducción de fármacos hipolipemiente o antihipertensivos, cuando el riesgo se encuentra en valores próximos al 20%. Entre los factores no incluidos en la tabla estarían el sedentarismo, la obesidad y los antecedentes en familiares de primer grado de una enfermedad cardiovascular aparecida a una edad precoz, (antes de los 55 años en hombres y de los 65 en mujeres), circunstancia esta última para la que algunos autores recomiendan multiplicar el riesgo por 1,5 (British Cardiac Society, 1998).

Por otra parte, cuando los factores de riesgo alcanzan valores muy elevados, requieren una evaluación particular y específica, independientemente del riesgo cardiovascular estimado, porque, en tal caso, dicha estimación tiende a infravalorar el riesgo y, en consecuencia, no se debería utilizar para decidir la introducción del tratamiento.

B).- MODELO DE WILSON.

Es una simplificación de la ecuación de Framingham original propuesta por Wilson (Wilson et al., 1998), incluidas en el informe del Grupo de Estudio de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud (GEDAPS) y también recomendadas por el equipo de trabajo que elaboró la guía del proceso asistencial integrado para el riesgo cardiovascular, en la Comunidad Autónoma Andaluza (Junta de Andalucía, 2003). Utilizan las siguientes variables como FRCV: a) edad, b) sexo, c) tabaquismo (consumo regular de cualquier cantidad de tabaco en el último mes), d) diabetes (glucemias > 126 mg/dl), e) presión arterial (sistólica y diastólica), agrupadas en categorías coincidentes con las propuestas del sexto informe de los Joint National Committee (JNC VI, 1997)), f) cifras de colesterol total y cHDL, agrupadas también en categorías coincidentes con las de la National Cholesterol

Education Program (NCEP), en su tercer informe (ATP III). Los autores han empleado un algoritmo basado en los coeficientes del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las tablas de Wilson se han adaptado recientemente a nuestro medio, con datos de Gerona, con lo que se ha obtenido la conocida “ecuación de REGICOR (Marugat et al., 2003).

Este método presenta las limitaciones e inconvenientes, en algunos casos comunes a otras tablas de riesgo, que pueden ocasionar una estimación inexacta del RCV real del individuo, como:

1. Sólo es válida para individuos sin enfermedad vascular (prevención primaria). Los pacientes con ECV establecida (prevención secundaria) se consideran, por este hecho, de riesgo alto o muy alto, independientemente de los FRV que presenten.
2. La cohorte de origen es la del estudio Framingham (USA), y la extrapolación del RV calculado puede sobrestimar el riesgo en poblaciones como la española, con una carga de enfermedad vascular claramente menor que la norteamericana.
3. No contempla algunos FRCV importantes como la obesidad, la hipertrigliceridemia o la existencia de antecedentes familiares de enfermedad o muerte coronaria precoz. Recomendando en este último caso, multiplicar el riesgo calculado por 1,5 como factor de corrección.
4. No estima adecuadamente el RV en determinadas circunstancias o patologías como:
 - Individuos con dislipemias familiares aterogénicas (hipercolesterolemia familiar heterocigotica, disbetalipoproteinemia, hiperlipemia familiar combinada).
 - Diabéticos con micro o macroalbuminuria.
 - Pacientes con valores extremos de cualquiera de los FRV modificables.

En estos casos se les asignara la categoría de RCV alto sin necesidad de realizar el cálculo en las tablas. En la práctica, además de tener en cuenta este hecho a la hora de la intervención, se recomiendan las siguientes medidas correctoras:

- Multiplicar el RV calculado por 1,5 si el colesterol total es > 300 mg/dl o si el consumo de tabaco es muy alto (más de 40 cigarrillos/día).

-
- Asignar la categoría de RV alto, sin realizar el cálculo del riesgo en las tablas, a los hipertensos con cifras de PA \geq 180/110 mmHg.

2,5,2,2.- MODELOS ADAPTADOS A LA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

A).- REGICOR.

En ausencia de estudios poblacionales de cohorte para España, se han propuesto mecanismos para calibrar la función de riesgo coronario de Framingham atendiendo a la prevalencia local de los factores de riesgo cardiovascular y a la incidencia de acontecimientos coronarios (D'Agostino, Grundy, Sullivan y Wilson, 2001). Se ha utilizado esta metodología para crear una función calibrada en nuestro medio, cuya buena concordancia entre el número de acontecimientos coronarios mayores predicho mediante dicha calibración y el observado se verificó en el estudio Registro Poblacional de Infarto de Miocardio de Girona REGICOR (Perez et al., 1998; Marrugat et al., 2003).

Las tablas se elaboraron utilizando la ecuación de Wilson, (Wilson et al., 1998), en la que se sustituyó la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y la tasa de incidencia de acontecimientos coronarios de Framingham por las de nuestro medio (D'Agostino et al., 2001; Marrugat et al., 2003). Para ello, se han utilizado los datos de prevalencia poblacional de los factores de riesgo observados en el estudio REGICOR (D'Agostino et al.; Masiá et al., 1998). La tasa de incidencia de acontecimientos mayores se obtuvo del registro poblacional REGICOR (Masiá et al.) que, desde 1988, investiga todos los casos sospechosos de IAM en 6 comarcas de Girona, cuya población entre 35 y 74 años es de aproximadamente 200.000 habitantes. Dado que la tasa de incidencia de angina y de IAM silente es desconocida en Girona, se ha asumido que la proporción será similar a la de Framingham, para lo que se ha incrementado la de acontecimientos mayores de forma proporcional.

En los resultados se pudo apreciar que las tasas de acontecimientos coronarios y la prevalencia de factores de riesgo difieren considerablemente entre la población estudiada y Framingham. Valores de cHDL $<$ 35 mg/dl incrementan el riesgo en un 50% y los $>$ 60 mg/dl lo reducen en un 50%, aproximadamente. La probabilidad de acontecimiento coronario a los 10 años superior al 9% es 2,3 veces menor en las tablas calibradas que en

las originales de Framingham, y la de más del 19% es 13 veces menor en las primeras que en las segundas.

Con todo, dado que la incidencia de IAM en Girona se encuentra aproximadamente un 15% por debajo del promedio de España, según constató el estudio IBERICA (Investigación y Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda) (Marrugat et al., 2000), la aplicabilidad de la ecuación adaptada, a otras zonas de España, debe aceptarse con las debidas precauciones.

Existen diversos estudios comparativos sobre la función de Framingham original y la calibrada de REGICOR (Ramos et al., 2003; Cristóbal et al., 2005; Baena et al., 2005). Ramos y colaboradores observan que la función REGICOR adjudica una categoría de riesgo coronario menor que la de Framingham en más del 50 % de mujeres y casi en el 90 % de hombres de la población de 35 a 74 años de Girona, lo que es coherente con la baja incidencia de infarto de miocardio observada en España (Perez et al., 1998; Kuulasmaa et al., 2000). Como quiera que de ello se derivarían consecuencias en la indicación de tratamiento hipolipemiente, para un corte al 20% de riesgo a 10 años, recibirían hipolipemiantes el 16,0% y el 5,3% de participantes, usando las funciones de Framingham-Wilson y Framingham-REGICOR, respectivamente (Ramos et al., 2003).

Los autores concluyen que a falta de estudios de cohortes que nos permitan elaborar una función propia de cálculo del riesgo coronario global, la calibración del REGICOR es una herramienta para calcular el riesgo en prevención primaria de la enfermedad coronaria más recomendable que la de Framingham original (Ramos et al., 2003).

En otro estudio comparativo (Cristóbal et al., 2005) sobre una muestra poblacional constituida por 815 pacientes dislipémicos de 35-74 años, vuelve a ponerse de manifiesto que la ecuación de Framingham sobrevalora el RC en la población española, y lo hace de un modo más acentuado en los grupos de RC moderado y alto, que son los que tienen mayor repercusión terapéutica (Brotons y Maiqués, 1997; semFYC, 2005). Las implicaciones prácticas de los resultados obtenidos en este estudio son importantes: la tabla de Framingham duplica el RC global en nuestra población a igualdad de FRCV, y quintuplica el número de pacientes tratados si se aplican las recomendaciones del grupo de lípidos de la semFYC (semFYC, 2005); de lo que se derivaría, según estos autores, un sobret ratamiento farmacológico con la estimación que se obtiene al calcular el RC

mediante la ecuación de Framingham. La correcta validación de la función calibrada, junto con la reconsideración del grado de riesgo a partir del cual se debe iniciar el tratamiento en prevención primaria, puede ser una herramienta de gran utilidad para una correcta actuación en este tipo de pacientes (Cristóbal et al., 2005).

Sin lugar a dudas, uno de los mayores inconvenientes de la función de REGICOR, es que no existe criterios suficientemente contrastados que indique a partir de qué nivel de riesgo hay que realizar la intervención preventiva. La European Joint Task Force 2003, en sus recomendaciones presenta tres puntos de corte en el riesgo estimado con la función Framingham-REGICOR en el 10, 15 y 20% (De Backer et al., 2003).

La traslación directa del dintel del 20% para catalogar a las personas de alto riesgo puede no ser adecuada, y podría privar a una parte importante de la población española de los beneficios de la prevención primaria cardiovascular. En este sentido el trabajo de Baena (Baena et al., 2005) parece aclarar más donde debería situarse el punto de corte. Los resultados demuestran, que REGICOR presentó una buena correlación con Framingham con el punto de corte al $\geq 10\%$, clasificando como riesgo alto a un número de personas similar a SCORE e inferior a Framingham (Baena et al.).

A pesar de todo, se cree que trabajos como los realizados por el grupo de REGICOR contribuyen a aclarar de manera más realista el riesgo coronario de los pacientes en nuestro medio. Corresponde a los expertos en el tema la valoración de qué medidas deben priorizarse para disminuir el riesgo coronario y a partir de qué valores de riesgo (posiblemente bastante inferiores al 20% a los 10 años) debemos intervenir mediante tratamiento hipolipemiente (Baena et al, 2004).

Sorprende, en cambio, que en la última revisión de la Guía de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) se haya optado por volver a recomendar la tabla de Anderson (semFYC, 2005). En contra de esto, investigadores del grupo de Framingham que colaboraron en la calibración de las tablas con métodos previamente validados (Marrugat et al., 2003) apoyaron el uso de las tablas adaptadas, en población mediterránea (Marrugat et al., 2003). Parece difícilmente justificable recomendar la tabla de Framingham sin calibrar, ya que existe evidencia científica de la inexactitud de su predicción en nuestro medio (Marrugat et al., 2003). Otra cuestión es que pueda consensuarse un punto de corte en el nivel de riesgo que garantice la

optimización del tratamiento farmacológico, en las tablas calibradas. En su descargo, se opina que el uso de estas tablas no priva de la prevención primaria a nadie que la precise como pretende afirmarse en las guías del PAPPS; hay que recordar que, además del tratamiento farmacológico, la prevención primaria abarca muchas recomendaciones que no precisan de tabla alguna para adoptarse (Ramos, Solanas y Marrugat, 2005), y se entiende que la propuesta final debería partir de la evidencia científica que se pueda aportar sobre la relación coste-beneficio del tratamiento hipolipemiente en la prevención primaria de la enfermedad coronaria (la única en la que se ha demostrado la eficacia de dicho tratamiento) (Sheperd et al., 1995; Downs et al., 1998). El estudio VERIFICA (Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada), con el que se está validando en España la estimación del riesgo coronario con todas las tablas de riesgo disponibles, probablemente arrojará más luz sobre este complejo tema (Ramos, Solanas y Marrugat, 2005).

B).- DORICA.

Recientemente han aparecido las tablas de riesgo del estudio DORICA (**D**islipemia, **O**besidad y **R**iesgo **C**ardiovascular) en un nuevo intento de adaptar el modelo Framingham a las características de la población española, con el fin de poder realizar estimaciones más precisas. Este estudio se llevó a cabo a partir de un conjunto de datos configurado por estudios epidemiológicos nutricionales y de factores de riesgo cardiovascular de carácter transversal, realizados entre los años 1990 y 2000, sobre muestras aleatorias amplia (14.616 individuos, entre 25 y 65 años) y representativas de la población española, 9 CC.AA. [Andalucía (Mataix et al., 1999), Baleares (Tur y Obrador, 2002), Canarias (Serra Majem, 2000), Cataluña (Serra Majem, 1996), Galicia (Tojo y Leis, 1999), Madrid (Aranceta, Perez, Amela y Garcia, 1994), Comunidad de Murcia (Tormo, Navarro, Chirlaque y Perez, 1997), País Vasco (Aranceta, Perez y Marzana, 1994) y Comunidad Valenciana (Vioque y Quiles, 2003)]. En todos los casos, para la obtención de la muestra se siguió un procedimiento de muestreo aleatorio polietápico estratificado según edad, sexo y hábitat, por asignación proporcional a la densidad de población. Todos los estudios siguieron protocolos homogéneos que contemplaban la determinación de mediciones antropométricas individuales. Se elaboró un protocolo de colaboración para el

tratamiento y homogeneización de las variables contempladas en cada uno de los estudios, adaptadas a un formato estándar. Se presentan los resultados sobre el análisis ponderado de acuerdo con la distribución de la población española.

Para la confección de las tablas de riesgo coronario se ha partido de la ecuación de Framingham calibrada (Wilson et al., 1998), sustituyendo los parámetros de la población del estudio americano por la estimación de la tasa de acontecimientos coronarios en España a partir del estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda) (Marrugat, Elosua y Martí, 2002), y la edad media y la prevalencia de factores de riesgo estimada en el conjunto de datos configurado en el estudio DORICA (Aranceta et al., 2004). En esta ecuación se emplean para el cálculo el colesterol HDL y el grado de hipertensión arterial a partir de la PAS y PAD.

Puesto que la ecuación de Framingham tiene en cuenta la incidencia de todos los acontecimientos coronarios, no sólo los acontecimientos mayores, y se desconoce la tasa de incidencia de angina y de infarto agudo de miocardio (IAM) silente en España, se ha asumido que la proporción de estos acontecimientos es similar a la observada en el estudio de Framingham, aplicando el factor de corrección proporcional estimado, que incrementa la tasa de incidencia de acontecimientos mayores en varones y mujeres, respectivamente (Aranceta, 2004).

Las principales conclusiones del estudio fueron (Aranceta et al., 2004):

- Aumento de la prevalencia de la obesidad en los últimos años.
- Una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en sujetos obesos respecto a los de normopeso. El 58,8% de los sujetos obesos presentaban, además, al menos un factor de riesgo asociado.
- En el 21,6% se detectaron valores de glucemia basal > 110 mg/dl.
- Las cifras de presión arterial se clasificaban como normal-alta o hipertensión en grado variable en el 76,7% de los casos.
- El 34,2% presentaban valores bajos de cHDL (< 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres) y en el 30,8% la trigliceridemia era > 150 mg/dl.
- La obesidad visceral junto con la resistencia a la insulina son factores favorecedores de diabetes tipo 2, hipertensión y ECV.

-
- La pérdida inicial de peso se asocia generalmente a un descenso de la grasa abdominal, lo que contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina y los niveles de presión arterial. Asimismo, se puede observar una disminución en los niveles de triglicéridos y LDL con aumento de HDL, disminución de moléculas inflamatorias y procoagulantes. Por tanto, los cambios en el estilo de vida que promuevan una dieta equilibrada y ejercicio físico regular deben ser una de las medidas principales en el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades asociadas (Sowers, FACP y FAHA, 2003).
 - La obesidad y las enfermedades que de ella se derivan suponen el 7% del gasto sanitario en España, es decir, unos 2.500 millones de euros. En costes indirectos, como bajas laborales o incapacidades, la obesidad representa 1.606 millones de euros, mientras que en costes directos o sanitarios se lleva 28,30 millones de euros, lo que supone un total de 1.634 millones sólo en esta enfermedad. Cerca de otros 1.000 millones de euros se destinan a gastos para hacer frente a enfermedades asociadas como diabetes mellitus (225,52 millones de euros), enfermedades cardiovasculares (566,45 millones), dislipemias (59,89 millones) y enfermedades músculo-esqueléticas (25,06 millones) (Zugasti y Moreno, 2005).

A pesar de utilizar la misma metodología para la calibración que el estudio REGICOR, presenta algunas particularidades destacadas, que la diferencia de la anterior, como la procedencia de las poblaciones estudiadas, con una mayor amplitud y representatividad de la población española, con ello se logra que la prevalencia de los diferentes factores de riesgo, así como el riesgo atribuible a cada uno de ellos, sea mas apropiado para nuestro país.

Así, resulta que el modelo DORICA no está próximo al de Regicor como podría pensarse, sino más cercano al modelo que propone el estudio SCORE (Conroy et al., 2003) para los países europeos con baja mortalidad cardiovascular como, obviamente, es el caso de España.

Este modelo aporta algunas ventajas sobre el modelo SCORE, aunque no hay que olvidar nunca que DORICA como cualquier escala basada en Framingham, no es

directamente comparable con SCORE, ya que miden cosas distintas: la primera riesgo de morbilidad coronario, y la segunda riesgo de mortalidad global (Millán, 2005):

a) El cálculo final de riesgo alto se sitúa por encima del 20%, y este porcentaje es más internacionalmente homologable que los señalados en el estudio europeo. SCORE surge en la historia después que FRAMINGHAM, y por tanto aun no tenemos estudios suficientes que “homologuen” el sistema SCORE para diferentes poblaciones; b) se pondera aisladamente el componente derivado de la cifra de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (en un país como España, con una concentración media de cHDL elevada, esto parece imprescindible). Aunque hay tablas de SCORE para colesterol/HDL, y por tanto de alguna manera entra en su consideración; c) se consideran los pacientes diabéticos con un modelo específico, ajustado a su mayor riesgo (hay que recordar que no se ha resuelto el problema de si la diabetes mellitus es o no un equivalente de la cardiopatía isquémica). En SCORE existe una aproximación para diabéticos y d) se fundamenta todo el modelo en los cálculos de la fracción de riesgo atribuible a cada uno de los factores de riesgo en nuestra propia población, y de acuerdo con la prevalencia de tales factores en ella.

El estudio DORICA habrá de ser valorado en dos aspectos: a) en términos de concordancia/discordancia con otros modelos, para ratificar la hipótesis de los modelos *ad hoc* y b) mediante la validación prospectiva del modelo. Lo idóneo sería la validación retrospectiva, teniendo en cuenta que los resultados para elaborar el modelo o las tablas se extraen, precisamente, de la misma población.

No obstante estas tablas presentan algunas desventajas como:

- No valorar la historia familiar (coronariopatía precoz familiar).
- No tener en cuenta algunos constituyentes del Síndrome Metabólico (SM) (obesidad abdominal, hiperglucemia, aumento triglicéridos) ni otros factores emergentes.
- No valorar la presencia de valores extremos de FR: tabaquismo intenso, CT>300 mg/dl
- Infraestimar el riesgo en la mujer.
- Sobreestimar el riesgo en poblaciones de bajo riesgo.
- No especificar ¿Cómo se debe valorar los pacientes tratados farmacológicamente?.

2.5.2.3.- MODELO EUROPEO SCORE.

Desde hace poco, la Task Force de las Sociedades Europeas interesadas en la prevención cardiovascular diseñaron unas nuevas tablas basadas en el estudio SCORE (Conroy et al., 2003), en él se incluyen datos de 12 estudios de cohorte europeos que aportan una población de 250.000 personas/año y 7.000 episodios cardiovasculares fatales, incluida la española. Este modelo permite estimar, por separado o de forma conjunta, el riesgo de muerte de origen cerebrovascular y de origen coronario, con versiones para zonas de alta y de baja incidencia de ECV.

Esta función de valoración del riesgo difiere del modelo Framingham, en varios aspectos fundamentales: a) valora el riesgo de padecer cualquier evento mortal cardiovascular de tipo aterotrombótico (incluido el accidente vascular cerebral y no solo el riesgo de un evento coronario); b) está basado totalmente en poblaciones del Norte, Centro y Sur de Europa, incluido España; c) el umbral de alto riesgo se establece en $\geq 5\%$, en lugar del $\geq 20\%$ usado anteriormente en tablas que calculaban eventos coronarios.

La Guía Europea de Prevención Cardiovascular (De Backer et al., 2003) recomienda usar el modelo SCORE y sus tablas de riesgo. Y más recientemente, el Comité Español Interdisciplinar para la Prevención Cardiovascular (CEIPC), en el que participan representantes de 11 sociedades científicas españolas y el Ministerio de Sanidad, ha decidido adoptar estas tablas en su versión para países de baja incidencia en el cálculo del riesgo cardiovascular global en nuestro país (CEIPC, 2004).

Los factores de riesgo empleados en estas ecuaciones son: sexo, edad, tabaco, presión arterial sistólica; y colesterol total o la razón colesterol total/colesterol HDL.

Estimar sólo el riesgo de mortalidad como hace SCORE supone en cierta medida desvirtuar la realidad de la práctica clínica, especialmente en atención primaria, en que la mayoría de acontecimientos cardiovasculares no son, afortunadamente, mortales (Baena et al., 2005).

El otro gran inconveniente de SCORE, es no disponer de tablas para diabéticos, población de elevado RCV en España (Baena et al., 2002) y cuya prevalencia está aumentando en las últimas décadas (Mokdad et al., 2001; Baena et al., 2005), si bien se recomienda aplicar un factor multiplicativo constante (duplicar el riesgo calculado en

hombres y cuadruplicarlo en mujeres) para cualquier combinación de FR (Conroy et al., 2003). Como alternativa, se han desarrollado ecuaciones de riesgo coronario y cerebrovascular (Kothari et al., 2002) específicas para la población con diabetes tipo 2, basadas en la cohorte del UK Prospective Diabetes (UKPDS), que, además de solventar estos inconvenientes, incluyen FRCV propios de la diabetes (años de evolución de la enfermedad), pero que también tienen que ser validadas en nuestro medio (Mayoral, 2005).

Respecto al punto de corte del 5% considerado en SCORE para definir el riesgo alto, cabe decir que se eligió tras considerar otras posibilidades como el 3, el 7 y el 10%, que también se valoraron en distintas poblaciones europeas (Rusia, Escocia, Suecia, Reino Unido, Francia y Alemania). El rendimiento en términos de sensibilidad y especificidad de este valor umbral del 5% fue el mejor, estando situada el área bajo la curva de eficacia diagnóstica en estas poblaciones (edad de 45-64 años) en el rango de 0,71-0,842. Teniendo en cuenta que tanto para la mayoría de factores de riesgo como para el riesgo cardiovascular en su conjunto es enormemente complejo establecer un umbral determinado para definir si hay o no riesgo y si éste es bajo, intermedio o alto, este aspecto no hace más que relativizar los valores obtenidos en cualquier tabla y la necesidad de considerarlos en el contexto clínico de cada situación individual (Lobos-Bejarano et al., 2005).

Otro problema de utilizar las ecuaciones originales del SCORE mediante una función de sintaxis del programa SPSS es que no se puede incluir una edad superior a 65 años, ya que el riesgo resulta mucho más alto, no correspondiéndose con la realidad. Por lo que cuando se construye la función de sintaxis deben considerarse a aquellas personas por encima de 65 años a efectos del cálculo de riesgo como si tuvieran 65 años, tal y como haríamos si utilizáramos las tablas coloreadas en papel. Obviamente no hay que negar que este aspecto también pueda ser muy discutible desde un punto de vista clínico. Puede plantearse si tiene interés calcular el riesgo de muerte cardiovascular con una perspectiva de 10 años a la población asintomática de 70 ó 75 años, teniendo en cuenta que la esperanza de vida actual es de 76 años en varones y de 83 en mujeres. Probablemente la valoración del riesgo cardiovascular en edades avanzadas podría ser útil para obtener información clínica adicional o para motivar al paciente a aplicar o intensificar ciertas intervenciones preventivas o terapéuticas, pero parece dudoso que deba vincularse sistemáticamente a la toma de decisiones terapéuticas en prevención primaria, como el

tratamiento de la hipercolesterolemia con fármacos, ya que a partir de cierta edad habría que tratar a la mayor parte de la población, lo que tendría importantes implicaciones en el uso de los recursos y en términos de coste-efectividad (Brotons, 2005).

Parece ser que las tablas del método SCORE son “dudosamente” aplicables a los individuos mayores de 60 años (Lobos Bejarano et al., 2005), como ha quedado reflejado en el estudio Mostaza (Mostaza et al., 2005) realizado sobre una población de personas de ambos sexos mayores de 60 años, en las que dichas tablas clasifican de alto riesgo a un mayor número de sujetos que la aplicación de la función de Framingham. Así en los individuos de 60 a 64 años (edades perfectamente contempladas por las tablas del SCORE), el porcentaje de individuos de alto riesgo aplicando el SCORE fue del 20,3%, y aplicando Framingham, del 6,3%, el triple. En el siguiente grupo de edad, 65 a 69 años, el riesgo casi se cuadruplica, del 14,7% con Framingham y del 53,2% con SCORE.

En el caso de los varones, el número de individuos de riesgo alto casi se triplica con la aplicación de estas ecuaciones, de modo que serían candidatos a tratamiento hipolipemiente, un 39% de ellos y un 20% de las mujeres en prevención primaria. Los datos les llevan a señalar que el umbral de riesgo considerado en las tablas del SCORE y la Guía de tratamiento requieren un riguroso análisis y validación en España (Mostaza et al., 2005).

Como era de esperar, después de la publicación de las guías europeas de prevención cardiovascular y de la edición de la adaptación española de estas, se han publicado diversos estudios que valoran las consecuencias clínicas, de la aplicación del método SCORE al compararlo con el cálculo de riesgo de otras tablas; es el caso de los estudios de Maiques, Baena y Álvarez Cosmea (Maiques et al., 2004; Baena et al., 2005; Álvarez Cosmea et al., 2005). Y aunque se traten de estudios metodológicamente distintos algunos resultados son comunes en casi todos ellos, como el hecho de que SCORE identifique menos pacientes de alto riesgo que las tablas de Framingham y el perfil de los pacientes de alto riesgo detectado es diferente según se aplique una u otra ecuación.

En el estudio Baena (Baena et al., 2005) realizado sobre una muestra de sujetos de edad comprendida entre 35 y 74 años, entre los que se incluían diabéticos (14,6%), se observó que la prevalencia de alto riesgo hasta los 65 años era superior utilizando Framingham (19,1%) que SCORE (15,2%). También es interesante resaltar en este estudio,

el comportamiento de las tablas en la población mayor de 65 años, en la que se duplica la proporción de pacientes de alto riesgo utilizando el método SCORE (29,6% a los 74 años), en cambio el aumento en Framingham es sensiblemente menor para esta edad (26%).

Otro aspecto interesante a analizar en estos estudios comparativos, es la concordancia en la clasificación de alto y bajo riesgo entre las diferentes ecuaciones. En la

Tabla 8 quedan resumidos los porcentajes de concordancia según los estudios. Como se puede apreciar estamos ante métodos de cálculo bastante coincidentes en lo que respecta a la clasificación del riesgo.

	Score	Estudio
Framingham Clásico	75%	Álvarez et al., 2005
	96%	Maiques et al., 2004
Framingham Wilson	77%	Fornasini et al., 2004
	89%	Baena et al., 2005
Regicor (al 10%)	94%	Baena et al., 2005

En el peor de los casos nos encontraríamos con un 25% de casos discordantes, pero el hecho de que un método clasifique a las personas como de alto riesgo y otro lo clasifique como de bajo riesgo tampoco significa que vayamos a tratar farmacológicamente de una manera diferente a todos estos casos discordantes. Ya que las guías no sólo tienen en cuenta la escala de riesgo para hacer sus recomendaciones.

Resumiendo las tablas del SCORE identifican menos pacientes de alto riesgo que las tablas clásicas de Framingham y de perfil diferente; de tal manera que las identificadas por SCORE serían: más pacientes mayores, más mujeres, con niveles de presión arterial más alto, y nivel de colesterol más bajo (Brotons, 2005).

Recientemente también se estableció un estudio comparativo entre SCORE, REGICOR y Framingham (Baena et al., 2005). El objetivo principal de este trabajo fue estudiar cómo clasifican el riesgo cardiovascular las funciones REGICOR y SCORE, observar su correlación y concordancia respecto a Framingham Wilson y si existen diferencias respecto a los factores de riesgo cardiovascular en los casos de riesgo alto (Baena et al., 2005). REGICOR presentó una buena correlación con Framingham con valores cercanos a uno y bastante peor con SCORE (Conroy et al., 2003) respecto a Framingham (Wilson et al., 1998), especialmente en mujeres y si extrapolamos el RCV hasta los 74 años (Baena et al., 2005). Respecto a la concordancia al catalogar a los

pacientes de RA respecto a Framingham (Wilson), el mejor valor fue con REGICOR (Marrugat et al., 2003). En el estudio del grupo REGICOR (Ramos et al., 2003) con el punto de corte $\geq 10\%$ a los 10 años la concordancia respecto a Framingham también fue excelente, con un valor de 0,88 (cifra obtenida a partir de los datos de dicho trabajo). En el estudio de Maiques Galán (Maiques et al., 2004) la concordancia de SCORE respecto a Framingham (Anderson et al., 1991) tampoco fue demasiado alta (0,72). Por tanto no parece aconsejable utilizar las tablas de SCORE (Conroy et al., 2003) hasta los 74 años como han hecho otros autores (Ramos et al., 2003) hasta que no se haya demostrado su validez en pacientes mayores de 65 años.

De todas maneras, es importante no olvidar que la medicina sigue siendo en parte, un arte, lo que implica que la utilización de las tablas de RCV y las recomendaciones que las acompañan deben considerarse como una ayuda para la toma de decisiones en la consulta (Cristóbal et al., 2005).

En la actualidad lamentablemente, cualquier tabla está bastante lejos de ser un instrumento de precisión y han de utilizarse bajo el juicio clínico y contemplando todas las excepciones y precauciones posibles y las modificaciones necesarias. De ahí la necesidad de que cualquier tabla esté incluida en una guía clínica que permita una mejor orientación. Aun así, conviene recordar que las guías incluyen recomendaciones generalmente aplicables a una mayoría de los pacientes (personas asintomáticas en el caso de la prevención primaria), pero no a todos, y es obvio que cuanto más sencilla y comprensible sea (aspecto necesario para su implementación en la práctica real), puede tener una menor precisión en casos particulares o en subgrupos como pueden ser las personas mayores (Lobos, Royo y Brotons, 2005).

En la práctica diaria, el médico de atención primaria suele verse abrumado por la profusión de escalas de riesgo, y con la multitud de recomendaciones preventivas, muchas veces cambiantes, poco homogéneas y procedentes de diferentes ámbitos (autonómico, nacional, europeo o internacional). Este panorama es en buena parte reflejo de la falta de un modelo predictivo del riesgo cardiovascular global genuinamente español o, en su defecto, de estudios prospectivos que garanticen la validez y aplicabilidad de otros modelos importados en nuestro país. Hay proyectos en ambos sentidos, de ámbito nacional y autonómico (Estudio DRECA-2), que en un futuro próximo pueden brindar los resultados

esperados. Mientras tanto, sean bienvenidas las iniciativas interdisciplinarias de consenso, como la reciente publicación y difusión masiva de la adaptación española de la Guía europea de prevención cardiovascular por parte del CEIPC, con el aval de 11 sociedades científicas implicadas en el tema y la representación de las autoridades sanitarias nacionales (Mayoral, 2005).

Hay que tener muy en cuenta que el objetivo final de cualquier modelo no acaba con su aplicación, y con la subsiguiente detección de individuos susceptibles de intervención en mayor o menor intensidad y amplitud, sino en establecer con cierta exactitud sobre la base de las mayores y mejores evidencias científicas disponibles, las recomendaciones de intervención en cada caso (Millán, 2005).

Los modelos de riesgo, aun siendo muy importantes, sólo pueden considerarse herramientas de ayuda en la toma de decisiones para aplicar las intervenciones preventivas adecuadas, con el fin último de incrementar la salud cardiovascular de la población. La integración real de estas herramientas en la historia clínica informatizada, como clara muestra de las posibilidades de la tecnología puesta al servicio de los profesionales de la salud, es una de las estrategias que pueden facilitar y mejorar la identificación y el registro de los FR, la estratificación del riesgo, el establecimiento de los objetivos de intervención y el seguimiento de las actividades preventivas.

En el futuro el cálculo del RCV se basará en (Mayoral, 2005; Lapetra, 2005):

- Conseguir un método propio para el cálculo del RCV basado íntegramente en la población española (Proyecto ERICE y Estudio DRECA-2).
- Validar en nuestra población los métodos más utilizados (Framingham, SCORE, REGICOR, DORICA) (Estudio VERIFICA, Estudio DRECA-2).
- Obtener el valor del riesgo vascular global (coronario, cerebrovascular y periférico).
- La necesidad de pruebas directas (ECA y estudios observacionales) de que la PCV empleando el cálculo del RCV mejora en comparación a no hacerlo: a) calidad en la prescripción de medicamentos, b) motivación y cumplimiento terapéutico de los pacientes, c) eficacia y eficiencia del control de lo FRCV, d) reducción de la mortalidad cardiovascular.

-
- Incluirá todos los factores de riesgo mayores y otros más específicos (marcadores genéticos de riesgo vascular).
 - Estará integrado en la historia clínica informatizada.

Probablemente en estos momentos deberíamos evitar la enorme distancia existente entre las recomendaciones y nuestra realidad asistencial, y lo que es más importante, que los profesionales sanitarios evalúen el riesgo de los pacientes (todavía son pocos los que lo están haciendo) que no la decisión de utilizar un método u otro, más cuando hay muchas más concordancias que discordancias entre ellos (Brotons, 2005).

3.- FISIOPATOLOGIA E IMPACTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIO-VASCULAR.

3.1.- TABAQUISMO.

El tabaquismo era considerado hasta hace poco tiempo una adicción capaz de producir enfermedad y muerte. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce el consumo de tabaco como una enfermedad en sí misma, responsable de la producción de otras enfermedades, pero cuyas principales características están determinadas por el hecho de ser adictiva, crónica, incapacitante, capaz de producir la muerte prematura y susceptible de ser tratada.

El consumo de tabaco constituye la primera causa evitable de morbimortalidad de los países desarrollados, entre los que nos encontramos (OMS, 1956).

El tabaco es la adicción más extendida en el mundo y se estima que fue la causa de 4,9 millones de muertes en el año 2000, y de continuar las actuales tendencias de consumo en 2030 esta cifra se elevará hasta los 10 millones anuales (Forey, Hamling, Lee y Wald, 2002). En Europa el tabaquismo ocasionó más de 675 mil muertes en el año 2000 (4 veces más muertes que el alcoholismo y las drogas ilegales juntos) (Montes, Pérez, y Gestal, 2004).

En el año 2001, 49.072 personas murieron en España por enfermedades debidas al consumo de tabaco (Ministerio Sanidad y Consumo, 2003). De ellas 44.682 (91'1%) ocurrieron en varones y 4.390 (8'9%) en mujeres. Estas muertes supusieron el 24'5% del total de muertes en los varones y el 2'6% del total de muertes en las mujeres. Un tercio de

esas muertes se debieron a “Enfermedades Cardiovasculares” (30,2%) (Montes et al., 2004).

Según los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del 2003, el consumo de tabaco en la población mayor de 16 años, es de un 31%, de ellos un 28,1% son fumadores diarios, un 2,9% fumadores ocasionales, el 17,3% exfumadores y el 51,7% nunca han fumado. (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005).

Al igual que en las encuestas de años anteriores, la del 2003, muestra que el patrón de consumo de tabaco varía con la edad y el género. Los hombres en conjunto y en todos los grupos de edad, presentan una mayor prevalencia del consumo diario de tabaco, que las mujeres. El grupo de edad de mayor prevalencia, tanto en varones como mujeres, es entre los 35-44 años, con un 44,4% y 36% respectivamente (ENS, 2003).

En cuanto a las tendencias temporales del consumo, no existe una tendencia clara evolutiva del consumo de tabaco en los últimos años, apreciando en su evolución bajadas y subidas que además también difieran según la edad o el sexo. Si observamos la evolución en el periodo 1993-2001 por género, se han reducido las diferencias entre hombres y mujeres, porque la prevalencia ha aumentado entre las mujeres (20,8% en 1993, 24,6% en 2001) y se ha reducido constantemente entre los hombres (44,0% en 1993, 39,2% en 2001) (ENS, 2003; OED, 2003; Infante y Rubio-Colavida, 2004).

Apreciándose que este aumento del consumo entre las mujeres se debió sobre todo al aumento en el grupo 40-64 años, donde la prevalencia pasó de 14% en 1995 a 21,6% en 2001, y de forma secundaria al aumento del consumo entre las mujeres de 35-39 años. En el resto de los grupos de mujeres el consumo se mantuvo estable o descendió. En cuanto a los varones, se produjo un descenso de la prevalencia de consumo en todos los grupos de edad, salvo en el de 15-19 años, donde aumentó de forma importante en el período 1999-2001 (OED, 2003).

Es en la ENS del 2003 donde empieza a observarse un descenso significativo de la prevalencia del tabaquismo (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005).

La edad media en que se fuma el primer cigarrillo se situó en 2001 en los 16,5 años, habiendo aumentado medio año con respecto a 1995. La edad media de inicio en el consumo diario se retrasa aproximadamente dos años con respecto al consumo del primer cigarrillo. Por otra parte, en las encuestas se aprecia que en el conjunto de la población los

hombres comienzan a fumar antes que las mujeres, tanto en lo que se refiere al primer cigarrillo como al consumo diario (OED, 2003).

Si se observa la evolución temporal de la edad media de inicio en el consumo según edad y sexo, se aprecian dos datos interesantes. En primer lugar, las diferencias entre mujeres y hombres en cuanto a la edad de inicio se están reduciendo paulatinamente. En segundo lugar, se está reduciendo el tiempo medio que transcurre entre el consumo del primer cigarrillo y el inicio del consumo diario (OED, 2003).

En 2001 el número medio de cigarrillos consumidos diariamente por los fumadores durante los días que fumaron fue 15,4, siendo más elevado entre los hombres (17,3) que entre las mujeres (13,1). La intensidad de consumo es menor entre los jóvenes que en la población de más edad. Sin embargo la evolución no ha sido uniforme según género. De hecho, ha aumentado ligeramente entre las mujeres (pasando de 12,5 a 13,1) y ha disminuido ligeramente entre los hombres (pasando de 18 a 17,3). Por grupos de edad se aprecia una cierta tendencia al crecimiento entre los más jóvenes (grupo 15-19 años) y un cierto descenso en la población de 35-64 años (OED, 2003).

Las prevalencias de consumo diario en las diferentes Comunidades Autónomas son bastante parecidas. Algunas Comunidades como Baleares (40,6%), La Rioja (38,3%), Murcia (37,6%) y Ceuta (38,0%) se situaron claramente por encima de la media nacional (35,1%), mientras que Canarias (31,4%), País Vasco (31,1%) Galicia (31,1%) y Melilla (31,5%) se situaron por debajo (OED, 2003).

3.1.1.- EFECTOS DEL TABACO.

En los estudios fisiopatológicos se han identificado una serie de mecanismos por los que el tabaco acelera la aparición y desarrollo de la lesión aterosclerótica:

- **Efectos sistémicos:** La nicotina actúa a nivel presináptico, produciendo la liberación de norepinefrina y también excita los receptores nicotínicos de ganglios autonómicos, médula espinal y médula suprarrenal, produciendo el aumento de adrenalina circulante, ocasionando una elevación inmediata de la presión arterial y la resistencia periférica. Esto unido al efecto del monóxido de carbono provoca un desequilibrio entre demanda y aporte de oxígeno que reduce el umbral de la

isquemia miocárdica y aumenta el riesgo de espasmo coronario (Rigotti y Pasternak, 1996).

- **Efectos vasculares:** Efecto vasoconstrictor directo de la nicotina que disminuye el flujo coronario incluso en individuos sin enfermedad coronaria. Además la vasoconstricción puede iniciar fácilmente la rotura de una placa aterosclerótica (Martin et al., 1984).

- **Hemostasia:** El tabaco aumenta la agregabilidad plaquetaria y aumenta la viscosidad de la sangre, es protrombótico, y a su vez la trombosis es uno de los mecanismos de progresión de aterosclerosis, por lo que con este mecanismo se favorecen tanto los eventos coronarios y vasculares como la progresión de la enfermedad.

Hay un aumento de los factores protrombóticos, mediados por las plaquetas (prostanoides tromboxano B₂, tromboxano A₂, prostaglandina F₁α, factor plaquetar 4 y beta-tromboglobulina) y no mediados por las plaquetas (fibrinógeno, factor VII, o factor XIIa) (Miller et al., 1997).

Por otra parte en el endotelio, se produce una disminución de la capacidad antitrombótica y aumento de los factores trombogénicos. El aumento de factor VII con lleva una disminución de trombomodulina, y de los efectos anticoagulantes y fibrinolíticos de las proteínas C y S y del activador tisular del plasminógeno. Se produce un aumento del fibrinógeno, que persiste elevado durante años después de abandonar el tabaco (López García-Aranda y García Rubira, 2001).

Los fumadores tienen una marcada inhibición de la liberación de activador tisular del plasminógeno endógeno (tPA), lo que implica una mayor facilidad a que se produzcan fenómenos trombóticos arteriales (Newby et al., 1999).

- **Lipoproteínas:** Las lipoproteínas se alteran en los fumadores hacia un perfil de mayor riesgo cardiovascular, con mayores niveles de triglicéridos, colesterol total y LDL, y menores niveles de HDL y apoproteína A-1, cambios que son mayores en relación con el mayor consumo de tabaco (Craig, Palomaki y Haddow, 1989; Cullen, Schulte y Assmann, 1998). El tabaco hace a las LDL más susceptibles a la oxidación, especialmente en presencia de ácidos grasos poliinsaturados, por lo que una dieta rica en éstos podría ser perjudicial si no se

abandona el consumo de cigarrillos, puesto que las LDL oxidadas tienen un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis (Cullen et al.).

- **Complemento, leucocitos y sistema inmune:** El tabaco puede producir cambios agudos y crónicos en la pared vascular por diversos mecanismos de acción, aparte de los efectos hemodinámicas referidos. El epitelio pulmonar permite el paso de partículas relativamente grandes, y en el pulmón puede interaccionar con macrófagos, mastocitos y linfocitos, liberando numerosas sustancias incluyendo citoquinas. Las personas que tienen hipersensibilidad a alguno de los componentes del humo de tabaco tendrán una mayor liberación de mediadores por las células del pulmón, especialmente los mediadores de la inflamación procedentes de los mastocitos, componentes de complemento activado y factores de la coagulación (Stafford y Becker, 1996). Se ha demostrado una activación de distintos elementos del complemento por el humo del tabaco. El tabaco contiene una molécula denominada glucoproteína del tabaco que activa el C1, la vía clásica del complemento. El humo del tabaco activa además el componente C3, por una vía no completamente aclarada. Esta activación del complemento potencia la adhesividad de leucocitos al endotelio mediada por selectinas (selectina P y E), moléculas de adhesión intercelular (MAIC) y moléculas de adhesión de células vasculares. Estas alteraciones, que tienen una importancia clara en el desarrollo de inflamación en el tejido pulmonar, probablemente contribuyen a la patogenia de la aterosclerosis. Las respuestas inmunitarias probablemente jueguen un papel importante en los efectos tóxicos del tabaco, y en la variabilidad del efecto sobre distintos individuos. Así, se ha visto que un tercio de los voluntarios tienen reacción cutánea inmediata a la glucoproteína del tabaco. Esto concuerda con el hecho de que los fumadores tienen niveles séricos de IgE mayores que los no fumadores, y que a su vez los niveles más elevados de IgE en varones se asocian a enfermedad cardiovascular (Stafford y Becker).

- **Genética:** Si bien está claro el papel del tabaco en la aparición de enfermedad coronaria, los individuos con la misma exposición al tabaco no tienen un grado proporcional de enfermedad, ni aún ajustándolo a los demás factores de

riesgo. Parece claro que, además, debe haber un mayor grado de predisposición a que el tabaco influya en la aparición de enfermedad coronaria, determinado genéticamente.

El tabaco acelera el proceso aterógeno de una forma dependiente tanto de la duración como de la dosis. En un estudio realizado en mujeres, el consumo de cigarrillos explicaba la mitad de las muertes por ECV. Un fumador medio fallece 3 años antes que un no fumador, y una persona con “alto riesgo” conocido de EC fallece de 10 a 15 años antes si fuma.

El tabaco amplifica el efecto de los demás FRCV, con lo que se acelera la enfermedad aterosclerótica e influye en la producción de los eventos cardiovasculares agudos. Concretamente, la formación de trombo, la inestabilidad de placa y la aparición de arritmias se ven influidos por el consumo de cigarrillos (López García-Aranda y García Rubira, 2001).

3.1.2.- RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA Y TABAQUISMO.

La influencia del tabaco en las distintas enfermedades cardiovasculares esta fuera de toda discusión. La relación entre el consumo de tabaco y enfermedad es conocida desde los años 40, Pero fueron los estudios sobre cohortes de individuos sanos como el Minnesota business Men Study, y el Framingham Study, los que demostraron la relación tabaco-enfermedad cardiovascular, y la relación dosis-efecto, según la cual cada 10 cigarrillos diarios se produce un 18% de incremento de mortalidad en hombres y 31% en mujeres (Keys et al., 1963; Kannel, 1976; Kannel y Higgins, 1990).

En el estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) que se examinó la mortalidad por enfermedad coronaria. El efecto del tabaco fue sinérgico con los demás factores clásicos de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes). Los fumadores hipertensos y con colesterol elevado tuvieron una mortalidad coronaria 20 veces mayor que la de los no fumadores no hipertensos ni hipercolesterémicos. Estos hallazgos se siguen encontrando en todos los estudios epidemiológicos (López García-Aranda, García Rubira, 2001). A esta lista se van incorporando progresivamente otros factores, como la homocisteína, o la proteína C reactiva, que también tienen un efecto sinérgico con el tabaco.

Es importante señalar que hay una relación lineal entre el riesgo cardiovascular y los cigarrillos consumidos, de tal manera que el riesgo relativo se aproxima a 5,5 para los episodios cardiovasculares mortales en los fumadores intensos, en comparación con los no fumadores.

La tasa de mortalidad en pacientes con IAM que dejan de fumar es un 35-50% inferior a la de los que siguen fumando, apareciendo el mayor beneficio en los primeros

Existe una clara asociación con el infarto de miocardio. Seguir fumando después del mismo es un predictor de mal pronóstico. El tabaco está implicado tanto en el proceso crónico de la aterosclerosis y de los de eventos isquémicos agudos como en la producción intermitente de angina. Existe correlación entre el número de cigarrillos y el número de arterias coronarias afectadas. La edad de los fumadores con enfermedad coronaria significativa es de unos 10 años más joven que entre los no fumadores (López García-Aranda y García Rubira, 2001).

También es un importante factor de riesgo de muerte súbita. El 75% de los casos de muerte súbita debido a trombosis coronaria se dan en fumadores (López García-Aranda y García Rubira, 2001; Goldenberg et al., 2002).

En la relación de tabaquismo con enfermedad cerebrovascular, se encontró un aumento del 50% del riesgo de accidente cerebrovascular en los fumadores, mucho mayor para la hemorragia subaracnoidea y para los accidentes cerebrovasculares isquémicos. Esta relación fue más fuerte entre los menores de 55 años, encontrándose relación dosis-respuesta. Este riesgo disminuye rápidamente después de dejar el tabaco (Shinton y Beevers, 1989).

Con respecto al consumo de cigarrillos y arteriosclerosis de las extremidades inferiores, el tabaquismo produjo un aumento del riesgo entre 2 y 5 veces con respecto a los no fumadores. También se ha encontrado una relación dosis-efecto: el grupo de fumadores de más de 50 paquetes al año tuvo un aumento de riesgo que triplica al de los fumadores de menos de 25 paquetes al año (Jonason y Bergstrom, 1987; Murabito et al., 2002).

La exposición al humo de tabaco ambiental o tabaquismo pasivo, ha adquirido un reconocimiento creciente como factor de riesgo modificable (Glantz y Parmley, 1995). En un metaanálisis de 18 estudios epidemiológicos, la exposición de no fumadores a humo de tabaco se asoció de un modo constante con un incremento del riesgo del 20-30% (He et al.,

1999), lo que se suma, a un alto riesgo de cáncer en la vía respiratoria y de otras enfermedades relacionadas con el tabaco.

Al cabo de 2-3 años después de dejar el tabaco, el riesgo cardiovascular es similar al de la población no fumadora, aunque ya hay efectos significativos a partir del primer año (López García-Aranda y García Rubira, 2001).

Las evidencias actuales no respaldan el consumo de tabaco en ninguna de sus presentaciones ni a ninguna dosis como supuestamente inocua (López García-Aranda y García Rubira, 2001; O'Callaghan, Meleady, Fitzgerald y Graham, 2002).

Dada la asociación demostrada entre tabaco y ECV, este se incluye como factor de riesgo individual en el cálculo del RCV en las diferentes tablas y guías clínicas.

El diagnóstico y el tratamiento del tabaquismo es la mejor medida que puede realizarse sobre los pacientes con riesgo vascular y se debe intervenir proporcionando a los fumadores el asesoramiento y el apoyo necesarios para ayudarles a abandonar el consumo del tabaco.

3.2.- DISLIPEMIAS. COLESTEROL SÉRICO Y OTROS LIPIDOS.

3.2.1. HIPERCOLESTEROLEMIA.

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo modificables de la enfermedad cardiovascular. Numerosos estudios observacionales han confirmado el papel predictor y la existencia de una relación causal entre la colesterolemia y la cardiopatía coronaria. Es el caso del Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), donde pudo observarse una relación continua y gradual (sin umbral para el comienzo de esa relación) entre colesterolemia y mortalidad por enfermedad coronaria (MRFIT Research Group, 1982; Stamler, Wentworth y Neaton, 1986), de la misma manera que medidas que influyen en su reducción, disminuyen la mortalidad cardiovascular en prevención primaria y secundaria (Plaza Pérez et al., 2000). Diferentes estudios en nuestro país, estiman que la prevalencia de la hipercolesterolemia en la población adulta española es alta (colesterol total ≥ 250 mg/dl), oscilando entre el 20 y el 30%; aunque el número de personas que lo saben o que están tratadas con hipolipemiantes no alcanza el 10% (Villar et al., 2003). Los varones presentan de promedio unas cifras más elevadas, de colesterol total, colesterol

ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y de triglicéridos e inferiores de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), que las mujeres. Estos valores suelen aumentar con la edad en ambos sexos (aunque la cifra de cHDL lo hace de forma más modesta que la de cLDL o la de triglicéridos).

Las regiones con mayores valores de colesterol total y cLDL son Andalucía y Levante, pero la de mayor razón CT/HDL es Canarias. Por el contrario las más favorables son Castilla-León y región Nordeste. Este cuadro geográfico es similar para los triglicéridos, y compatible con la distribución geográfica de la mortalidad cardiovascular en España (Villar et al., 1998, 2003).

Son diversos los estudios realizados, en los que se observa una frecuente asociación entre la hipercolesterolemia y otros FRCV (Banegas et al., 1993). En un estudio realizado en atención primaria se observó, que un 31% de los pacientes de 35 a 65 años que acuden a la consulta del médico de familia, tienen dos factores de riesgo cardiovascular, y un 6% tres factores (Maiques et al., 1995). También es frecuente la asociación de varios FRCV e la población anciana (Gil, Avilés, Maldonado y Fernández, 1997).

También es de gran interés, por el especial riesgo cardiovascular que conlleva, la dislipemia en los diabéticos (DD) (González et al., 1998).

En el contexto internacional, el proyecto MONICA muestra que entre el 1% y el 15% de varones y mujeres de 35-64 años de edad tienen niveles de colesterolemia superiores a 300 mg/dl (Kuulasmaa et al., 2000). En España (MONICA-Cataluña) en su conjunto la prevalencia y los valores medios son similares a los observados en otros países europeos y en los EE.UU, aunque la incidencia y la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón son más bajas en España. Esta paradoja podría deberse a un mejor perfil lipídico (menor índice de CT/HDL), quizás por la influencia de la dieta mediterránea, o a otros factores protectores no bien conocidos. Estos datos epidemiológicos se han de tener en consideración a la hora de establecer pautas de abordaje y tratamiento de la hipercolesterolemia, ya que podría ser que el colesterol sérico de las personas residentes en el área mediterránea tuviera menos importancia como factor de riesgo de la cardiopatía isquémica que en otros países del Norte de Europa (ERICA Research Group, 1991), aunque existen evidencias en estudios prospectivos en población laboral española de que el

colesterol también es un factor de riesgo en nuestro medio (Abadal, Varas, Pérez, Puig y Balaguer, 2001).

La colesterolemia está influida por determinantes genéticos (López Miranda, Ordovás y Pérez Jiménez, 1998), alimentarios, en especial la ingestión de grasas saturadas y en menor medida de colesterol (Keys, Anderson y Grande, 1957, 1965; Hegsted, McGandy, Myers y Stare, 1965) y hormonales. No olvidemos que siempre que hablamos de la hipercolesterolemia como factor de riesgo nos estamos refiriendo a la hipercolesterolemia primaria, no a la secundaria a enfermedades como el hipotiroidismo (en cuyo caso es necesario tratar el problema primario y reevaluar posteriormente los niveles de lípidos, antes de ser considerado al paciente como portador de dicho factor de riesgo).

La dieta de los españoles ha experimentado cambios asociados al desarrollo económico, en particular cierto alejamiento del patrón mediterráneo, considerado como saludable (Ros Róala, Fisac y Pérez-Heras, 1998).

Desde los años 60 hasta la actualidad en España ha habido un aumento del porcentaje de energía aportado por las grasas (del 32% en 1964-1965 al 42% en 1990-1991), fundamentalmente en detrimento de los hidratos de carbono, los cuales han pasado de proporcionar el 53% de las calorías totales al 42% (Serra-Majem, Ribas, Lloveras y Salleras, 1993; Varela, Moreiras, Carbajal y Campo, 1995; Rodríguez Artalejo et al., 1996; Rodríguez Artalejo, Graciano, 1996).

3.2.1.1.- DEFINICIÓN DE LOS NIVELES DE COLESTEROL EN SUERO Y EFECTOS DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA.

En el tercer informe del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP-ATP III) se han definido tres categorías de colesterol total en suero (NCEP, 2001):

- Deseable: < 200 mg/dl
- Normal-alto: 200-239 mg/dl
- Alto: \geq 240 mg/dl

La CEIPC en su adaptación de las Guías Europeas (Brotons et al., 2004), considera que en nuestro entorno la colesterolemia debería ser inferior a 190 mg/dl, y en pacientes con enfermedad cardiovascular o diabetes, los objetivos terapéuticos deben ser incluso más bajos (colesterol total < 175 mg/dl).

El colesterol al ser totalmente insoluble en soluciones acuosas, precisa de su unión con otros lípidos y proteínas para mantenerse en solución, a estos complejos se les denomina lipoproteínas. Las lipoproteínas se clasifican según su densidad en, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de baja densidad (LDL), de densidad intermedia (IDL) y de alta densidad (HDL).

En condiciones normales, aproximadamente dos tercios del colesterol total (CT) es transportado por LDL; esta lipoproteína están formadas por un núcleo que contiene lípidos apolares (colesterol esterificado y TG) y una capa externa polar formada por colesterol no esterificado, fosfolípidos y proteínas (apolipoproteínas B-100). Son las responsables del traslado del colesterol desde el hígado hacia los tejidos periféricos.

Los datos disponibles nos indican que el cLDL contribuye de forma predominante a la relación entre colesterol total y ECV, así entre las formas genéticas de hiperlipidemia el mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura se presenta en aquellas en las que se registra un aumento del cLDL como única anomalía significativa (Vega y Grundy, 1986; Rauh, 1992; Tybjaerg-Hansen y Humphries, 1992).

Esta sobradamente demostrado la relación curvilínea entre la concentración de cLDL y el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Esta relación predice que las reducciones de cLDL conferirán un mayor beneficio a los sujetos con concentraciones más elevadas de colesterol cLDL (Bonet, 2001).

En la actualidad, según recomendaciones de la NCEP-III (2004), se admite que el objetivo primario en la prevención de las complicaciones cardiovasculares radica en el control de los valores de colesterol ligado a LDL y define para ello las siguientes categorías de riesgo, según los objetivos para los niveles de cLDL (**Tabla 9**):

- Bajo: <160 mg/dl. (Riesgo a 10 años < 10%).
- Moderado: < 130 mg/dl. (2 + FRCV con un riesgo < 10%)
- Moderadamente alto: <130 mg/dl (2 + FRCV con un riesgo entre 10-20%)
- Alto: < 100 mg/dl (opcional: < 70 mg/dl) (Enfermedad coronaria, riesgo equivalente o riesgo > 20%).

La NCEP marca como objetivo opcional en pacientes de alto riesgo, con triglicéridos altos y colesterol no-HDL menor de 100 mg/dl, reducir los niveles de cLDL a cifras inferiores a los 70 mg/dl (Grundy et al., 2004).

Mientras que el CEIPC establece cifras de colesterol LDL inferiores a 115 mg/dl., y en el caso de pacientes con ECV y diabetes por debajo de 100mg/dl (Brotons et al., 2004).

Los efectos de la hipercolesterolemia en el organismo son:

- Inflamación.
- Producción de radicales libres de oxígeno.
- Coagulación y activación plaquetaria.
- Depósito de lipoproteínas en las placas.
- Proliferación de las células musculares lisas y reducción de la apoptosis.
- Aumento del número y actividad de las células espumosas, con mayor síntesis de metaloproteasas.

3.2.1.2.- METABOLISMO DEL COLESTEROL TRANSPORTADO POR LAS LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD (LDL).

La LDL deriva del catabolismo de lipoproteínas precursoras (VLDL y remanentes de VLDL). El hígado sintetiza VLDL rica en triglicéridos (TG) y que contienen apo B-100, C y E. Ya en la circulación interactúa con una enzima, la lipoproteínlipasa (LPL), que se une a través de proteoglicano a la cara luminal del endotelio de los capilares y sus TG son retirados de forma progresiva. La LPL es activada al unirse a la apo C-II de la superficie de las lipoproteínas. Aunque no está claro el mecanismo por el cual la LPL logra hidrolizar los TG, se sugiere que la apo C-II al unirse a la LPL sufre un cambio conformacional que permitiría que un TG unido a ella sea acercado al sitio activo en donde en forma secuencial se hidrolizarían a ácidos grasos (AG) y glicerol. Estas moléculas de alguna manera serían transportadas a las células subyacentes donde podrán metabolizarse o ser almacenadas como TG. La hidrólisis de los TG y separación de los productos de la LPL permitiría a la apo C-II volver a su conformación inicial y reiniciar el ciclo. La retirada parcial de TG da lugar a la formación de remanentes de VLDL, éstos pueden ser captados por el hígado o

bien convertidos en LDL. No está muy claro este mecanismo de captación de remanentes de VLDL por el hígado, al parecer se trataría de un proceso mediado por receptores que reconocen apo E. La mayor parte de la LDL es retirada por el hígado, pero pequeñas cantidades penetran en otros tejidos, la captación de LDL por el hígado es mediada por receptores de LDL.

Tabla 9.- ATP III. Nuevas metas para los niveles de cLDL y puntos de corte para cambios terapéuticos del estilo de vida (TLC) y farmacoterapia, en las diferentes categorías de riesgos, basadas en evidencia clínica reciente. Grundy et al., 2004.

Categoría de riesgo	Metas de cLDL	Iniciar TLC	Considerar tratamiento farmacológico**
Alto Riesgo: CI * o CI Riesgo equivalente † (Riesgo a 10 años >20%)	<100 mg/dl (Meta opcional: <70 mg/dl)	≥100 mg/dl #	≥100 mg/dl †† (<100 mg/dl: considerar uso de fármacos) **
Riesgo Moderadamente Alto: 2 + factores de riesgo ‡ (Riesgo a 10 años: 10% a 20%)	<130 mg/dl ¶	≥130 mg/dl #	≥130 mg/dl (100–129 mg/dl; considerar uso de fármacos) ††
Riesgo Moderado: 2 + factores de riesgo ‡ (Riesgo a 10 años: <10%)	<130 mg/dl	≥130 mg/dl	≥160 mg/dl
Bajo Riesgo: 0–1 factor de riesgo §	<160 mg/dl	≥160 mg/dl	≥190 mg/dl (160–189 mg/dl: Opcional uso de fármacos)

* CI incluye historia de infarto miocárdico, angina estable o inestable, procedimientos arteriales coronarios (angioplastia o cirugía de bypass) o evidencia de isquemia clínicamente significativa.

† CI Riesgo equivalente incluye manifestaciones clínicas de formas no coronarias de enfermedad aterosclerótica (enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal y enfermedad arterial carotídea), diabetes y 2+ factores de riesgo con Riesgo a 10 años de CI >20%.

‡ Entre los Factores de Riesgo se incluyen: fumar cigarrillos, hipertensión (BP ≥140/90 mm Hg o tener tratamiento antihipertensivo), HDL colesterol bajo (<40 mg/dL), historia familiar de CI prematura (CI en familiares masculinos de primer grado <55a; CI en familiares femeninos de primer grado <65a) y edad (hombres ≥45a; mujeres ≥55a).

¶ Casi todas las personas con 0-1 factor de riesgo tienen Riesgo a 10 años: <10%.

|| El Riesgo muy alto favorece la meta opcional de cLDL <70 mg/dL y en pacientes con triglicéridos altos, un colesterol No-cHDL <100 mg/dL.

¶ Opcional meta de cLDL <100 mg/dL.

Cualquier persona con alto o moderadamente alto riesgo que tengo factores de riesgo relacionados al estilo de vida (obesidad, sedentarismo, triglicéridos elevados, bajo cHDL o síndrome metabólico) es candidato para cambios terapéuticos del estilo de vida, para modificar dichos factores de riesgo, independientemente del nivel de cLDL.

** Cuando se emplee medicación para bajar LDL, debe ser suficiente para alcanzar una reducción de al menos 30% a 40% en los niveles de cLDL.

Los niveles séricos de cLDL dependen en gran medida del metabolismo de la apo B, siendo tres los parámetros que van a afectar a los niveles de LDL:

- Los índices de secreción hepática de lipoproteínas con apo B.
- La fracción de estas lipoproteínas convertida en LDL.
- La actividad de los receptores de LDL.

Otro parámetro que afecta a los niveles de cLDL es la cantidad de colesterol que lleva cada partícula de LDL. Solamente está presente una molécula de apo B por cada partícula de LDL, pero la cantidad de colesterol por partícula puede variar considerablemente. Las personas normales tienen aproximadamente 1,5 veces la masa de colesterol por partícula de LDL en forma de apo B. Sin embargo, se ha descrito (Abate, Vega y Grundy, 1993) que en personas con niveles normales de cLDL el índice de colesterol/apo B puede variar de 1,3 a 1,7. En general los índices bajos de colesterol LDL/apo B reflejan partículas de LDL relativamente pequeñas. Las LDL más pequeñas suelen tener una mayor densidad, sugiriendo en algunas publicaciones (Austin et al., 1988, 1990) que las pequeñas partículas densas de LDL son más aterogénicas que las de tamaño normal.

Existen dos mecanismos que explicarían esta relación:

1. Las partículas pequeñas y densas de LDL pueden ser filtradas de manera inusualmente rápida a la pared arterial y de esta forma promover la aterogénesis.
2. Las partículas más pequeñas de LDL parecen ser más sensibles a la oxidación, lo que podría llevar a una mayor aterogénesis.

Las LDL enriquecidas con colesterol también pueden ser más aterogénicas que las LDL de tamaño normal, así cuando se alimenta a primates con un exceso de colesterol, sus partículas de LDL se enriquecen con éster de colesterol y parecen producir una aterosclerosis más intensa. En vista de esto, cualquier factor, como puede ser la dieta, que aumente o disminuya la cantidad de colesterol transportado en las partículas LDL puede aumentar el poder aterogénico de éstas. Por su parte, la fracción del cLDL se considera hoy en día como la fracción más aterogénica por lo que parece ser por sí misma otro FRCV. En la actualidad, las guías de recomendación para la hipercolesterolemia se basan principalmente en los valores séricos de c-LDL.

3.2.1.3.- PAPEL DE LAS LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD (HDL).

Existe una clara asociación inversa entre las concentraciones plasmáticas de las HDL y el riesgo de enfermedad coronaria (Gordón et al., 1989). La relación es también curvilínea, y la influencia de los valores séricos de cHDL sobre el riesgo cardiovascular es mucho más manifiesta a valores más bajos de cHDL.

No se definen objetivos terapéuticos para el colesterol HDL, aunque las concentraciones de éstos se utilicen como marcadores de riesgo aumentado. No obstante, el documento español del colesterol 2000 define el cHDL “bajo” cuando es ≤ 35 mg/dl (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2000), mientras que el Panel III del NCEP lo define “bajo”, cuando es inferior a 40 mg/dl, designándolo como un factor de riesgo mayor para la identificación y el tratamiento de paciente de alto riesgo (NCEP, 2001, 2004).

Por el contrario se considera que una cifra de cHDL ≥ 60 es un factor “protector”, a restar a la hora del recuento total de los factores de riesgo (De Backer et al., 2003).

En ninguno de los 2 documentos se hace distinción entre mujeres y varones, a pesar de que el valor promedio normal de cHDL es más elevado en la mujer. Es el CEIPC quien establece diferencias entre géneros, considerando como marcador del riesgo cardiovascular aumentado, los límites de colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres y < 46 mg/dl en mujeres mg/dl).

El aspecto más importante del riesgo que se asocia a valores séricos bajos de cHDL, es su “independencia” de los valores séricos de cLDL (Ascaso et al., 2004).

Diversos estudios han demostrado que el aumento en las concentraciones de cHDL se asocia a un efecto protector frente al desarrollo de complicaciones cardiovasculares (Salonen et al., 1991; Assmann, Schulte y Von Eckardstein, 1996).

Se ha sugerido que los pacientes con bajas concentraciones plasmáticas de cHDL tienen un riesgo de cardiopatía isquémica similar al de los pacientes con concentraciones elevadas de cLDL. En general, se considera que la relación entre la ECV y los valores séricos de cHDL es más débil que para los valores séricos de cLDL. Por el contrario existen colectivos, como los varones de edad avanzada y las mujeres de cualquier edad, en los que esta relación (la del cHDL) con la enfermedad cardiovascular es más potente que para el cLDL (Durrington, 1999; Corti, Guralnik y Salive, 1995). Por dicho motivo,

los valores séricos de cHDL se incluyen como factor de riesgo individual en la mayoría de las guías clínicas.

El Panel III del National Cholesterol Education Program (NCEP) incluye el cHDL como parámetro que es preciso utilizar en la estimación del riesgo a 10 años (FRCV mayor), pero también como factor que modifica los objetivos para el tratamiento de la cLDL (NCEP, 2004). Además, cuando coincide con un aumento de triglicéridos, se establece como segundo objetivo terapéutico la consecución de valores adecuados de colesterol no HDL.

El CEIPC considera el cHDL bajo como un modificador del riesgo, que podría afectar el resultado del cálculo mediante las tablas.

3.2.1.4.- MECANISMOS POR LOS QUE LOS NIVELES BAJOS DE cHDL AUMENTAN EL RIESGO DE ECV.

Los mecanismos por los que las HDL ejercen un evidente papel antiaterógeno no están bien definidos, pero parecen ser pleiotrópicos (facilitan el transporte inverso de colesterol, disminuyen la adhesividad celular del endotelio) (Stein O y Stein Y, 1999).

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar este efecto:

1. Posiblemente, las HDL protegen directamente a la pared vascular porque intervienen en el “transporte inverso” del colesterol desde los tejidos periféricos, incluida la placa aterosclerótica, hacia el hígado. Una parte del colesterol ligado a HDL (cHDL), y merced a la proteína transferidora de ésteres de colesterol [cholesteryl ester-transfer protein (CETP)], se incorpora a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y otra parte es captada directamente por el hígado o por los tejidos esteroideogénicos a través de los receptores SR-B1 (Goldberg, 2001).
2. Otros mecanismos protectores consisten en reducir la oxidabilidad o la autoagregación de las LDL en la pared arterial, gracias a la capacidad antioxidante de algunos de sus componentes, reduciendo de esta forma la aterogenicidad de estas lipoproteínas (Casasnovas et al., 1988). También disminuyendo la adhesividad celular al endotelio y la subsiguiente transmigración subendotelial de los monocitos, facilitando la producción de prostaciclina (vasodilatador e inhibidor de la

agregación plaquetaria), interfiriendo la fibrinólisis y disminuyendo los mediadores celulares y humorales de la inflamación arterial (Badimon J, Badimon L, y Fuster, 1990; Ginsberg, 1998).

3. Otra conexión sería la unión de las HDL con otras lipoproteínas aterogénicas. La concentración de cHDL está frecuentemente en relación inversa con la de los remanentes de VLDL y de las LDL pequeñas y densas, por lo tanto el bajo nivel de cHDL podría ser sencillamente un marcador de factores aterogénicos distintos (Reardon, Nestel, Craig y Harper, 1985).
4. Otros FRCV como el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, se acompañan a menudo de niveles disminuidos de cHDL. En este caso un cHDL bajo sería más bien un marcador que una causa directa.

Por lo tanto, debemos tener en cuenta la posibilidad de que sean diferentes factores los que explicarían la conexión entre cHDL y ECV. Hay indicios a favor de una conexión directa entre los niveles de cHDL y la aterogénesis, así lo indican estudios realizados en animales como el de Badimon (Badimon et al., 1990), en los que la concentración de cHDL está en relación inversa con la intensidad de aterosclerosis.

Además en pacientes con disminución de cHDL de base genética, a menudo está presente una ECV prematura. En estudios clínicos de reducción de colesterol, como el de Lipid Research Clinics (LRC) y el Helsinki Heart Study (Lipid Research Clinics Program I y II, 1984; Frick et al., 1987), la reducción de la EC por el tratamiento ha sido relacionada con un aumento de los niveles de cHDL junto con una reducción concomitante de los niveles de cLDL.

Pese a todo esto, siguen existiendo cuestiones no aclaradas con respecto a la conexión entre cHDL y aterogénesis, así por ejemplo, en algunos modelos de animales se ha visto que niveles bajos de cHDL no se acompañan de una mayor aterogénesis o que en algunas formas genéticas de niveles bajos de cHDL en humanos no se aumenta el riesgo de EC. Las partículas HDL constan de varias subespecies y contienen diferentes apolipoproteínas, sólo

ciertas especies de HDL pueden proteger de forma activa frente a la aterogénesis, aunque estas especies no han sido aún identificadas.

3.2.1.5.- CUANTIFICACIÓN DEL cHDL EN LA EVALUACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO.

La cuantificación del valor sérico de cHDL, junto con la del CT y de los triglicéridos, es indispensable para:

- Estimaciones del riesgo cardiovascular, y para el diagnóstico y seguimiento de pacientes dislipidémicos.
- Diagnóstico del síndrome metabólico, entidad que se asocia con un riesgo cardiovascular elevado, según los criterios diagnósticos tanto de la OMS (Alberti y Zimmet, 1998) como del NCEP-ATP III (NCEP, 2001, 2005). En ambos casos es indispensable llevar a cabo una evaluación por separado de los valores séricos de cHDL, debido a su papel trascendente en la propia definición del síndrome metabólico.
- Diagnóstico de la dislipemia diabética, fundamentalmente en la diabetes mellitus tipo 2, que en la mayoría de los casos se caracteriza por hipertrigliceridemia y valores séricos de cHDL disminuidos (González-Santos et al., 1997).
- Cálculo de los valores séricos de cLDL según la fórmula de Friedewald, que es el método aceptado para estimar los valores séricos de cLDL en pacientes que no presentan una hipertrigliceridemia importante (Friedewald, Levy y Fredrickson, 1972).
- Cálculo de la relación molar triglicéridos/cHDL. Cuando esta proporción es $> 1,33$ indica de forma indirecta la presencia de partículas LDL pequeñas y densas (Boizel et al., 2000).

3.2.1.6.- EMPLEO DE ÍNDICES O COCIENTES QUE COMPRENEN LOS VALORES SÉRICOS DE cHDL.

Una serie de estudios han confirmado que las relaciones CT/cHDL y cLDL/cHDL son predictores potentes de riesgo coronario, y este poder predictivo persiste para cualquier valor sérico de CT, tanto en varones como en mujeres, y hasta en edades avanzadas.

Cuando no se dispone de una cuantificación fiable de los valores séricos de cLDL (p. ej., con una trigliceridemia superior a los 400 mg/dl, situación en la que la fórmula de Friedewald ya no tiene validez), el empleo de la relación CT/cHDL es preferible al cociente cLDL/cHDL. Por otra parte, el riesgo asociado a una relación CT/cHDL o cLDL/cHDL elevada se incrementa considerablemente cuando coexiste hipertrigliceridemia (Stampfer et al., 1996). Las relaciones CT/cHDL y cLDL/cHDL no solamente son los mejores predictores del desarrollo de CI en estudios epidemiológicos y en los grupos control de ensayos clínicos, sino que también suministran la mejor información pronóstica acerca del beneficio clínico de intervenciones sobre los lípidos (Criqui y Golomb, 1998). Sin embargo, conviene resaltar que la importancia de estas relaciones debe considerarse a escala poblacional más que a individual; en este último caso deberá valorarse el perfil lipídico en su conjunto.

Los puntos de corte para los cocientes CT/cHDL y cLDL/cHDL (Pinto y Ros, 2000) quedan expuestos en la **Tabla 10**.

3.2.1.7.- RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA POR EL COLESTEROL TRANSPORTADO POR LAS HDL Y LAS LDL.

Diversos estudios epidemiológicos (Framingham, PROCAM y American Studies) han establecido unánimemente que un incremento en los valores séricos de CT y cLDL, y una reducción de los de cHDL, son predictores importantes e independientes del riesgo de cardiopatías isquémicas. (Castelli et al., 1986; Gordon et al., 1989; Assmann, Schulte y Von Eckardstein, 1996).

Tabla 10 .- Puntos de corte para los cocientes colesterol total/HDL-c y LDL-c/HDL-c				
Cociente	PREVENCION PRIMARIA		PREVENCION SECUNDARIA/ALTO RIESGO*	
	Cifra de riesgo	Objetivo	Cifra de riesgo	Objetivo
CT/HDL-C**	> 5,0	< 4,5	> 4,0	< 3, 5
LDL-C/HDL-C**	> 3,5	< 3,0	> 3,0	< 2, 5

*: Comprende los pacientes con DM tipo 2 y los que presentan 2 o mas FRCV convencionales, incluyendo el c-HDL < 35 mg/dl.
 **: Las tablas de riesgo de Framingham consideran cifras distintas de riesgo en prevención primaria para varones y mujeres, siendo las de las mujeres media unidad menos que los de los varones para ambas cocientes.

Existe una relación directa entre los niveles de CT en suero y el riesgo de EC. El hecho de que la hipercolesterolemia podía inducir aterosclerosis fue demostrado por primera vez en conejos mediante la adición de colesterol a la dieta, con posterioridad se han hecho estudios experimentales con animales, incluidos primates, que han mostrado cómo la hipercolesterolemia inducida por la dieta produce lesiones similares a las de la aterosclerosis humana.

Varios estudios epidemiológicos, realizados en distintas poblaciones, como el estudio Framingham (Gordon, Kannel, Castelli y Dawber, 1981; Anderson, Castelli y Levy, 1987), el estudio de los siete países (Keys, 1980; Keys et al., 1984) y el realizado en grupos de emigrantes (Kagan et al., 1974) han revelado una asociación directa entre el nivel de CT en suero y los índices de EC aterosclerótica.

Estudios como el Framingham, el escandinavo de la simvastatina (Miettinen, Gylling, Strandberg y Sarna, 1998) y el de "*The Cardiovascular Health Study*", han demostrado que la mejoría en los parámetros lipídicos con tratamiento farmacológico se traduce en una disminución significativa de la tasa de mortalidad global y de la incidencia de eventos cardiovasculares.

En el *Seven Countries Study* se ha demostrado que las concentraciones de CT y de cLDL se correlacionan directamente con la EC. También se ha establecido en estudios epidemiológicos transversales y prospectivos una asociación inversa entre las concentraciones de cHDL y los criterios de valoración de EC.

En el estudio Framingham se han documentado claramente las relaciones entre las concentraciones de colesterol HDL y LDL y el riesgo relativo de desarrollar EC. En los sujetos con concentraciones de cHDL de 45 mg/dl o menores el riesgo aumenta a medida que se incrementan los niveles de cLDL, sin embargo los pacientes con concentraciones de cHDL elevadas están protegidos frente a la aparición de enfermedad vascular. Esta protección es llamativa con 65 mg/dl y con 85 mg/dl, ya que incluso con concentraciones elevadas de cLDL no existe una predisposición a que aumente el riesgo de EC. Por lo tanto, los niveles elevados de cHDL a menudo confieren un riesgo notablemente inferior de desarrollar esta enfermedad.

En años más recientes, varios estudios clínicos experimentales controlados nos han demostrado que la reducción de los niveles de colesterol disminuye el riesgo de EC y puede

retrasar la progresión de la aterosclerosis (Lipid Research Clinics Program I y II, 1984; Frick et al., 1987). Estos estudios clínicos confirman la certeza de la conexión etiológica entre hipercolesterolemia, aterosclerosis coronaria y EC.

Los datos de ensayos epidemiológicos (Davis, Rifkind, Brenner y Gordon; 1990; NCEP, 1991) y clínicos ((Lipid Research Clinics Program I y II) nos indican que con una reducción del 1% en la concentración de cLDL se reduce posteriormente un 2% el riesgo de ECV. Esta relación se denomina regla del 1%/2%, sin embargo, esto puede subestimar la relación entre nivel de colesterol y riesgo debido a un “sesgo de de regresión de dilución”, esto significa, que las medidas aisladas subestiman, por lo general, la fuerza de las relaciones biológicas. Si realizamos una corrección de este sesgo, un cambio del 1% en el nivel de colesterol en suero corresponde a un cambio del 3% en el riesgo.

3.2.2.- HIPERTRIGLICERIDEMIA.

Los triglicéridos demuestran una asociación positiva y fuerte con la enfermedad vascular arteriosclerótica, aunque durante muchos años se ha creído que esta asociación se debía a la existencia de una relación inversa con los niveles de cHDL, al ser muy frecuente que cuando se elevan los triglicéridos baje el cHDL. Sin embargo, estudios recientes demuestran que los triglicéridos son un factor de riesgo coronario independiente, incluso con concentraciones elevadas de cHDL (Assmann, Schulte y von Eckardstein, 1996; Jeppesen, Hein, Suadicani y Gyntelberg, 1998; Austin, Hokanson y Edwards, 1998).

No obstante, la relación entre la aterogénesis y el aumento de los niveles de las lipoproteínas específicas transportadoras de los TG es compleja. El riesgo de EC parece estar relacionado más estrechamente con alteraciones concomitantes del metabolismo de las partículas HDL y LDL y con la acumulación de lipoproteínas ricas en TG parcialmente digeridas, denominadas “residuos” de las lipoproteínas (Rubiés-Prat y Botet, 2003).

La asociación con múltiples factores de riesgo (diabetes, obesidad, Hipertensión arterial...), hacen que la vinculación con la arteriosclerosis se observe con menos claridad en los estudios epidemiológicos.

3.2.2.1.- DEFINICIÓN DE LOS NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS EN SUERO Y EFECTOS DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA.

El NCEP-ATP III define las siguientes categorías de niveles para los TG (NCEP, 2001):

- Normal: <150 mg/dl
- Normal-alto: 150-199 mg/dl
- Alto: 200-499 mg/dl
- Muy alto: \geq 500 mg/dl

Consideran la elevación de los triglicéridos, como un “marcador de riesgo” para la enfermedad cardiovascular, no estableciendo puntos de corte a partir de los cuales se deba indicar la administración de fármacos hipotrigliceridemiantes.

El CEIPC tampoco define objetivos terapéuticos para los triglicéridos, aunque las concentraciones de éstos en ayunas mayores de 150 mg/dl, se utilicen como marcadores de riesgo aumentado y sean también útiles como guía para seleccionar el tratamiento farmacológico.

Los individuos con niveles altos (400 a 1000 mg/dl) y muy altos (>1000 mg/dl) presentan a menudo defectos genéticos mayores que causan la hipertrigliceridemia. Algunos tienen una relación débil o aparentemente nula con la ECV como la deficiencia de lipoproteinlipasa, la deficiencia de apo C-II y la hipertrigliceridemia familiar. En otros casos, sin embargo, se acompañan de un aumento importante del riesgo cardiovascular como son la hiperlipidemia familiar combinada y la disbeta-lipoproteinemia. La hipertrigliceridemia moderada se ha asociado a una serie de trastornos en el metabolismo de los quilomicrones, de las VLDL y de las LDL.

Se han llegado a definir ciertos síndromes caracterizados por un retraso de la eliminación de “residuos de quilomicrones” y por la presencia de partículas LDL densas pequeñas, así como las LDL con disminución de ésteres de colesterol y aumento relativo del componente de proteínas (hiper apo B). Estos casos suelen tener un patrón de agrupamiento familiar y parecen estar determinados genéticamente, se acompañan con frecuencia de cHDL bajo, hipertensión arterial e hiperinsulinemia.

En estos grupos de TG plasmáticos altos y muy altos deben considerarse posibles trastornos secundarios como diabetes mellitus, síndrome nefrótico, hipotiroidismo y hepatopatía. En todos estos sujetos existe la posibilidad de desarrollar el “síndrome

hiperquilomicronémico”, que lleva a la aparición de pancreatitis, neuropatía periférica, disfunción del sistema nervioso central o compromiso miocárdico.

Se ha visto que la incidencia de eventos cardiovasculares como el IAM y la muerte de origen cardíaco es mayor en varones y mujeres con niveles de TG por encima de la media de la población. El aumento es más evidente a medida que los niveles basales aumentan de 150 a 350 mg/dl. La relación de los TG plasmáticos con el riesgo de eventos coronarios suele ser más estrecha en las mujeres que en los varones, tal y como se señala en el estudio Framingham (Castelli et al., 1986).

3.2.2.2.- METABOLISMO DE LOS TRIGLICERIDOS.

El hígado es básico en el metabolismo de los ácidos grasos, recibe el exceso de energía en forma de ácidos grasos libres procedentes del tejido adiposo, así como los hidratos de carbono, proteínas y grasas de la dieta.

El equilibrio energético en el hígado se mantiene a través de la síntesis de TG y su secreción en forma de VLDL, el aumento de TG puede ir asociado a una síntesis elevada de VLDL, que posteriormente se convierten en LDL presentando un mayor riesgo cardiovascular. El catabolismo de las VLDL y su conversión en LDL también implica una serie de interacciones importantes con las HDL.

En la pared arterial los residuos de lipoproteínas de las VLDL y los quilomicrones pueden actuar sobre las células endoteliales, provocando modificaciones que pueden favorecer el paso transendotelial de los residuos y los monocitos circulantes hacia el interior de la íntima. Los macrófagos derivados de los monocitos captan y almacenan los residuos de lipoproteínas y LDL.

Los bajos niveles de cHDL asociados a la hipertrigliceridemia pueden alterar el sistema normal manteniendo una salida de colesterol a partir de las células arteriales. La combinación de estos mecanismos puede explicar la aceleración de la aterogénesis observada en los pacientes con ciertos síndromes de hipertrigliceridemia.

Las lipoproteínas ricas en TG de origen hepático e intestinal se someten a un catabolismo en la circulación, la composición de estas partículas de lipoproteínas determina la velocidad con la que son metabolizadas así como el destino de estas partículas. Existen dos apolipoproteínas clave que pueden modular estos procesos: la apo C-III y la apo E.

Aunque una proporción de las lipoproteínas ricas en TG pueden eliminarse directamente de la circulación, la mayoría de estas partículas se convierten en LDL aterógenas.

3.2.2.3.- PAPEL DE LAS APO E y C-III EN EL METABOLISMO DE LOS TRIGLICERIDOS.

La apo B es la proteína estructural de las lipoproteínas aterogénicas, y su concentración es un reflejo del número de las partículas aterogénicas sanguíneas presentes. Algunos pacientes mantienen cifras altas de Apo B a pesar de tener cifras relativamente normales de lípidos plasmáticos en ayunas. Esto se ha asociado con un alto riesgo de complicaciones cardiovasculares, en especial en pacientes con síndrome metabólico, frecuentemente observado en sujetos con aterosclerosis prematura (Díaz, Castro y Liem, 2005).

Además de la apo B las lipoproteínas ricas en TG también contienen una serie de apolipoproteínas intercambiables como son la apo C-II, la apo C-III y la apo E.

La principal función de la apo E en el metabolismo lipoproteico es el aclaramiento por parte del hígado de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, mediante su papel de ligando de los receptores hepáticos.

Aunque la apo C-II y la apo C-III son necesarias para la liberación eficaz de TG hacia los tejidos periféricos, se ha demostrado que una cantidad excesiva de apo C dificulta la captación de estas partículas mediada por el receptor (Shelburne, Hanks, Myers y Quarfordt, 1980; Windler y Havel, 1985; Kowal et al., 1990). Además, en dependencia de la composición de las partículas parcialmente hidrolizadas, éstas pueden mantener interacciones con el receptor de las LDL o con el receptor de los residuos.

Las apolipoproteínas C tienen todas ellas bajo peso molecular y se sintetizan principalmente en hígado, aunque también en intestino. La apo C-III es la más abundante de las apolipoproteínas C y actúa inhibiendo a la lipoproteinlipasa (LPL). Por el contrario la apo C-II es un activador necesario para esta enzima (LPL) que es responsable de la hidrólisis de los TG.

Así pues, puede decirse que la proporción de apo C-II (activador) y apo C-III (inhibidor) en una misma partícula lipoproteica determina la tasa de hidrólisis de sus

triglicéridos a cargo de la LPL. Todas las apo C, aunque especialmente la apo C-III por su abundancia, dificultan el reconocimiento de las lipoproteínas que contienen apo B por sus receptores, por lo que retrasan su eliminación del plasma.

3.2.2.4.- RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA POR AUMENTO DE TRIGLICERIDOS.

El aumento o la disminución de la concentración plasmática de triglicéridos implica la existencia de cambios en la concentración y composición de las distintas clases y subclases de lipoproteínas plasmáticas, cada una de ellas con un potencial aterogénico distinto (Rubiés-Prat, 2003).

La estrecha relación existente entre la trigliceridemia y otros factores lipídicos de riesgo cardiovascular, como el descenso del cHDL, el descenso de la apolipoproteína A-I (apo A-I), el aumento del c-LDL y la presencia de partículas pequeñas densas de LDL, junto a factores de riesgo no lipídicos como los relacionados con el síndrome metabólico, la diabetes y la obesidad, hacen que la independencia de los triglicéridos como factor de riesgo no pueda establecerse de forma definitiva. Por estas razones no es de extrañar que la NCEP contemple la hipertrigliceridemia más bien como un marcador de la presencia de otros factores de riesgo lipídicos y no lipídicos que no modifica que la diana terapéutica principal sea conseguir las concentraciones deseables de cLDL (Rubiés-Prat).

Múltiples estudios han confirmado la relación entre los triglicéridos plasmáticos y la enfermedad cardiovascular. El Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study (Assmann y Schulte, 1992), ha contribuido de forma notoria a esclarecer la relación entre la concentración plasmática de triglicéridos y el riesgo de sufrir enfermedad cardíaca coronaria. La principal conclusión del estudio, es que con el mismo rango de concentración de colesterol total, cLDL y cHDL, el riesgo está aumentado de manera importante en los individuos hipertrigliceridémicos respecto a los normo-trigliceridémicos. Además la hipertrigliceridemia se reveló como un potente predictor de riesgo cardiovascular en los individuos con un cociente cLDL/cHDL superior a 5. Una publicación posterior de los investigadores del estudio PROCAM (Assmann, Schulte y Von Eckardstein, 1996), con un seguimiento de 8 años ha confirmado el papel independiente de los triglicéridos como factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular.

Sin embargo los datos disponibles de los distintos estudios epidemiológicos no ofrecen una unanimidad absoluta, lo que podría hacer difícil llegar a una conclusión definitiva.

En un metaanálisis llevado a cabo por Hokanson (Hokanson y Austin, 1996), que incluyó 17 estudios prospectivos con un total de 46.413 varones y 10.864 mujeres, reveló un aumento de riesgo, que fue de un 37% en las mujeres y un 14% en los hombres por cada 88 mg/dL de incremento de los triglicéridos.

Existen varios ensayos clínicos en los que se han utilizado fármacos cuya principal acción sea la disminución de los TG utilizando un número suficiente de personas y se han medido los niveles de TG antes del periodo de estudio y durante el mismo. En el estudio de prevención primaria *Helsinki Heart Study* (Manninen et al., 1992), que tanta polémica provocó al no constatar una disminución de la mortalidad total, hubo una reducción de episodios coronarios del orden del 70% en el subgrupo de pacientes que en el momento de iniciarse el estudio presentaban la tríada cLDL y triglicéridos elevados con cHDL moderadamente disminuido y que fueron tratados con gemfibrocilo. En el momento presente disponemos de dos estudios de prevención secundaria con fibratos, el VA-HIT (Robins et al., 2001) con gemfibrocilo y el *Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study* (BIP Study Group, 2000) con bezafibrato. En ambos se observó en el grupo con tratamiento activo una disminución de los triglicéridos plasmáticos del 31 y el 21% y un aumento del cHDL del 6 y el 18% respectivamente; el cLDL no cambió en el primero y disminuyó un 6,5% en el segundo. Estos cambios se asociaron en el VA-HIT a una disminución significativa de la morbilidad coronaria atribuible al aumento del cHDL y no a la disminución de los triglicéridos (Robins et al.), mientras en el BIP hubo una modesta reducción del 9,4% de los episodios coronarios no fatales. Un último comentario sobre los grandes estudios de intervención en prevención primaria que se han llevado a cabo en el último decenio debe hacer referencia a que los criterios de inclusión se basaban en objetivos terapéuticos en los que la diana era el colesterol total o el cLDL, pero no la concentración plasmática de triglicéridos (Lloyd-Jones et al., 2001).

En la actualidad el rol exacto de los TG como factor de riesgo aún es motivo de debate, por ello las diferentes sociedades (NCEP, CEIPC) no establecen puntos de corte a partir de los cuales se deba indicar la administración de fármacos, aunque las concentraciones de éstos en ayunas ≥ 150 mg/dl se utilicen como criterio en la definición

del síndrome metabólico, marcadores de riesgo aumentado y sean también útiles como guía para seleccionar el tratamiento farmacológico. Aunque es interesante subrayar que los triglicéridos son un marcador de insulín-resistencia y de riesgo cardiovascular, pero no un objetivo terapéutico cuando se previene patología cardiovascular, a menos que sea tan elevado que pueda ser causa de patología no cardiovascular (por encima de 1000 mg/dl podría producir pancreatitis).

3.3.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA).

Quizás la importancia de la hipertensión venga motivada por su estrecha relación con las enfermedades cardiovasculares. Durante los últimos 50 años se ha observado un descenso progresivo de la mortalidad cardiovascular, ajustada por edad, motivada por múltiples razones. Una de ellas es el mejor control de la tensión arterial, descenso engañoso, ya que, debido al envejecimiento de la población, en términos absolutos el número de ictus y eventos coronarios aumenta o permanece estable. Sin embargo parece claro que el mejor control de los factores de riesgo motiva más de la mitad de la reducción de la mortalidad coronaria en mujeres y un tercio en hombres (Ortiz de Murua, 2003).

La HTA tiene una gran prevalencia en los países desarrollados. Su frecuencia depende del valor de presión por encima del cual se defina la hipertensión, según el criterio actual (valores $\geq 140/90$ mmHg o tratamiento farmacológico), la prevalencia en España está alrededor del 35% en mayores de 18 años, llegando al 40% en edades medias y al 68% en los mayores de 60 años y afecta a unos 10 millones de sujetos adultos (Banegas et al., 1998, 2002).

En la encuesta de salud para el año 2001, el 14,4% de la población mayor de 16 años, declaró que padecía HTA, de los que un 11,9% corresponde a varones y un 16,7 % mujeres. A partir de los 45 años de edad se aprecia un aumento en el porcentaje, hasta alcanzar el 37,7% en la población mayor de 65 años (ENS, 2003).

El grado de conocimiento y tratamiento farmacológico de la HTA en la población general de España es moderadamente alto, pero el control es escaso solo llega al 15%, sobre todo el de la PAS.

Aunque la situación epidemiológica varía entre estudios, podemos decir que de cada 10 hipertensos adultos tratados farmacológicamente, prácticamente 8 no están controlados,

aunque en algunas unidades especializadas el control es mejor (Banegas et al., 1998, 2002; González Juanatey et al., 2001; Banegas y Rodríguez-Artalejo, 2002).

En los últimos 20 años la HTA en España ha aumentando su prevalencia de un 30% a un 35% (1980-2002), apreciándose una mejora notable en el diagnóstico, pasando de un 40% a un 65% de casos conocidos en el mismo periodo, sin embargo se aprecia un progreso en el control de la HTA tratada farmacológicamente, sobre todo en atención primaria (36-39 % en el 2002), lo que supone una triplicación del control con respecto a los años noventa (Listerri et al., 2004; Coca, 2005) (**Tabla 11**).

Una reciente publicación basada en estudios de ámbito nacional en 6 países europeos,

Tabla 11.- Prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la HTA en España. Evolución en los últimos 25 años.				
Valores PA \geq 140/90 mmHg	1980	1990	1998	2002
Prevalencia	30	35	35	35
Conocimiento	40	50	60	65
Tratamiento en hipertensos conocidos	40	72	78	85
Tratamiento en el total de hipertensos	16	36	50	55
Control en hipertensos tratados	10	13	16	25
Control en el total de hipertensos	2	5	8	15

Valores expresados en porcentajes. PA: presión arterial. Elaborada por Marín et al., 2005 (Banegas et al., 1999, 2002, 2004).

EEUU. y Canadá estimó que en la pasada década el control de la HTA en España era relativamente similar al de otros países europeos (8% de media para Europa en su conjunto), pero bastante inferior al de EEUU. y Canadá (23%) (Roca-Cusachs et al., 1996; Wolf-Maier et al.,

2003). Las diferencias entre los países norteamericanos y europeos son suficientemente grandes para sugerir que el tratamiento de la HTA ha sido perseguido más intensamente en Norteamérica que en Europa. Además, las menores tasas de tratamiento y control en Europa que en EE.UU. y Canadá, junto con una mayor prevalencia de HTA, podrían contribuir a la mayor carga de riesgo de ECV atribuible a hipertensión en Europa comparada con la de Norteamérica (Sans S, Kesteloot H, Krom-hout et al., 1997; Wolf-Maier et al., 2004).

Sin embargo, es estimulante observar que la importante reducción en la mortalidad por ic-tus ocurrida en España en los últimos 15 años se ha acompañado, co-mo en otros países de-

sarrollados, de un mo-desto pero claro incre-mento en el control de la hipertensión arterial (Sans; Banegas et al., 1998, 2002; Banegas Rodríguez-Artalejo, 2002; Wolf-Maier).

3.3.1.- DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO.

La presión arterial (PA) es una variable continua y las cifras que se utilizan para definirla, son convencionales, por acuerdo de expertos. En los últimos años, han cambiado los niveles que definen el comienzo de la HTA desde $\geq 160/90$ mm Hg hasta $\geq 140/90$ mm Hg.

La existencia de una relación continua entre el nivel de presión arterial (PA) y el riesgo cardiovascular hace que cualquier intento de definir y clasificar numéricamente la hipertensión sea totalmente arbitrario.

La definición enunciada por Rose (Evas y Rose, 1971) hace más de 30 años (“*La hipertensión debería definirse como los valores de presión arterial por encima de los cuales la intervención y el tratamiento proporcionan más beneficios que perjuicios*”) indica que cualquier definición numérica debería contemplar el equilibrio entre las pruebas de los posibles riesgos y la disponibilidad de tratamientos efectivos y bien tolerados.

La HTA debe definirse mediante los valores de PA sistólica y diastólica, pero si definimos a los pacientes como hipertensos, basándonos únicamente en los niveles de PA que presentan, nos vamos a olvidar de la presencia o no de otros factores de riesgo, de enfermedades asociadas y del daño de los órganos diana para valorar el pronóstico y por tanto, orientar el tratamiento a seguir.

Por ello esta cambiando el paradigma de definición y tratamiento de la HTA hacia el concepto de “PA susceptible de tratamiento”, en función de sus valores y el riesgo.

En la **Tabla 12** se presentan la definición y clasificación de los valores de PA promulgada por las sociedades europeas de hipertensión y cardiología (SEH-SEC, 2003) y asumida por la Sociedad Española de Hipertensión y Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA).

Tabla 12.- Definición y clasificación de la presión arterial

Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Óptima	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
HTA grado 1 (leve)	140-159	90-99
HTA grado 2 (moderada)	160-179	100-109
HTA grado 3 (grave)	> 180	> 110
HTA sistólica aislada	> 140	< 90

HTA: hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. Adaptada de la guía 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología (SEH-SEC, 2003).

El diagnóstico de HTA se establecerá tras la comprobación de los valores de PA en dos o más medidas tomadas en cada una de dos o más ocasiones separadas varias semanas.

Cuando las PA sistólica y diastólica se encuentren en

distintas categorías se aplicará la categoría superior. La HTA sistólica aislada se clasifica también en grados (1, 2 o 3) según el valor de la PAS.

Las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología presentaron durante el Congreso Europeo de hipertensión (Thirteenth European Meeting on Hypertension, 2003), la 1ª Guía Europea de manejo de la HTA. Basada fundamentalmente, en guías anteriores de la OMS y la Sociedad Internacional de Hipertensión (WHO/ISH, 1999), y las recomendaciones de la Sociedad Europea en la prevención de la enfermedad coronaria (Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention, 1998), ampliadas y muy clarificadoras.

Se ha optado por mantener la clasificación de la OMS/SIH de 1999, con la puntualización de que el umbral que define la hipertensión sea considerado flexible, en función del perfil individual de riesgo cardiovascular. Es decir, en la categoría de PA Normal-Alta se incluyen valores que podrían considerarse como elevados (hipertensión) en personas con riesgo alto o como aceptables en personas con un menor riesgo. De la misma forma, se ha optado por no mantener el subgrupo de hipertensión “borderline” que aparecía en las directrices previas (WHO/ESH, 1999).

Esta Guía, valora el riesgo total cardiovascular, en base a los factores de riesgo existentes, la lesión de los órganos dianas y la patología asociada; se establecen una serie de categorías, que van de bajo a muy alto, de forma similar a la realizada por la guía de la OMS/SIH. Pero ampliada para indicar el riesgo adicional que pueden presentar algunos sujetos con PA “normal” o “normal-alta” (Tabla 5).

Los términos normal, moderado, alto y muy alto riesgo adicional se ajustan a riesgos absolutos de enfermedad cardiovascular a los 10 años, según los criterios de Framingham (Anderson et al., 1991), o a riesgos absolutos de enfermedad cardiovascular mortal, de acuerdo con los gráficos del proyecto SCORE (Conroy et al., 2003).

Esta tabla (**Tabla 6**) aporta a la de las guías previas (WHO/ISH, 1999) varias características importantes:

1. La obesidad se define como “obesidad abdominal”, que es un signo clave del síndrome metabólico (Reaven, 2002).
2. Se separa la diabetes del resto de elementos para subrayar su peso como factor de riesgo, al menos el doble que en ausencia de diabetes (Tuomilehto et al., 1999; Zanchetti et al., 2001; Conroy et al., 2003).
3. La microalbuminuria se considera signo de afectación orgánica, mientras que la proteinuria se considera dato de enfermedad renal (condición clínica asociada)
4. El aumento de creatinina se toma como signo de afectación orgánica si el incremento es ligero (1.2- 1.5 mg/dl), y como condición clínica asociada si es mayor (> 1.5 mg/dl) (Zanchetti et al., Ruilope et al., 2001)
5. Se incluye entre los factores de riesgo la proteína C reactiva, debido a su asociación con el síndrome metabólico (Ridker, 2003) y a su papel como predictor de episodios cardiovasculares, tan importante al menos como el del colesterol LDL (Ridker, 2003; Ridker, Buring, Cook y Rifai, 2003).
6. El estrechamiento focal o generalizado de la arterias retinianas es bastante frecuente en los mayores de 55 años, por lo que deja de incluirse entre los signos de afectación orgánica (Cuspidi et al., 2001). La presencia de exudados o hemorragias retinianas y el edema de papila, sin embargo, pasan a considerarse condición clínica asociada.

También en el año 2003 se publicó el séptimo informe del Joint National Comité (JNC VII) del que hay que resaltar su capacidad de síntesis, el mensaje básico y prácticamente exclusivo de reducir la PA hasta límites <140/90 mmHg. y la introducción del nuevo término, de “prehipertensión” (120 a 139 mmHg de PAS u 80-89 mmHg de PAD), con el

fin de identificar a aquellos sujetos en los que la intervención temprana con medidas de estilo de vida sano podría reducir la PA y el progreso a HTA con el paso de los años. Asimismo, se inclinó por el uso de los diuréticos tiazídicos en el primer escalón terapéutico de la HTA.

Las diferencias entre ambas Guías radican en que el JNC VII:

- Trata de simplificar las directrices del manejo de la hipertensión, con una guía más breve y dirigida fundamentalmente a médicos generalistas y con criterios economicistas. La Guía Europea destaca por su mayor profundidad y ofrece más elementos de juicio al clínico para elegir el tratamiento más acorde con la situación personal del paciente.
- En la definición, incorpora por vez primera el concepto de “prehipertensión”, equivalente a cifras de presión arterial en el rango normal (130-139/85-89 mmHg). En la guía europea estas cifras son definidas como “normal alta”, concepto más real, ya que en ningún caso equivalen o predicen una hipertensión en los próximos años.
- Desaparece la estratificación de los factores de riesgo (JNC VI), que tienen una gran importancia en el pronóstico evolutivo y en las indicaciones del tratamiento. Por el contrario, la guía europea, igual que sus antecesoras (WHO/ISH 1993 y 1999) valoran el riesgo cardiovascular y su relación con las distintas categorías de la hipertensión.
- Los objetivos del tratamiento son iguales para ambas guías, $\geq 140/90$ para los pacientes hipertensos generales; $\geq 130/80$ mmHg para hipertensos de alto riesgo (diabetes) e $>125/75$ mmHg para hipertensos con insuficiencia renal.
- En cuanto al tratamiento la guía americana recomienda iniciar el tratamiento para todos los pacientes con diuréticos tiazídicos, independientemente del perfil clínico del paciente y su patología asociada. Las Sociedades Europeas, recomiendan un tratamiento individualizado, en relación con las cifras de presión arterial y los factores de riesgo asociados, sin prescribir a priori ningún fármaco determinado.

La SEH-SEC entiende que el objetivo fundamental debe ser la reducción de la morbimortalidad cardiovascular y que, en este sentido, además del control de la HTA era necesario el manejo integral del resto de los factores de riesgo cardiovascular asociados. Ofreciendo una tabla de estratificación del riesgo cardiovascular (SEH-SEC, 2003), útil en la práctica clínica para la toma de decisiones clínicas en el caso de pacientes con HTA, si bien tiene algunas limitaciones, ya que utiliza una clasificación categórica de los factores de riesgo menos exacta que las ecuaciones de riesgo basadas en variables continuas. En su tabla se parte del concepto de riesgo de referencia, correspondiente a los pacientes con valores de PA normales (PAS =120-129 mmHg y PAD = 80-84 mmHg) y sin la presencia de otros factores de riesgo, y se introduce la noción de riesgo añadido en las situaciones con mayores valores de PA, incluso con valores de PA normal-alta, cuando existen otros factores de riesgo cardiovascular, lesión de órgano diana o complicaciones clínicas asociadas (**Tablas 5 y 6**).

La SEH-LELHA asume las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión por considerarlas más ajustadas a nuestro ámbito de aplicación clínica, este documento ha sido actualizado para nuestro país con la Guía Española de HTA 2005 (SEH-LELHA, 2005) que recopila la variada información aparecida posteriormente a la guía Europea y con la única intención de expresarla de manera simple y accesible de forma que los médicos puedan tomar decisiones razonadas para cada caso individual (Marín et al., 2005).

3.3.2.- RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

Las secuelas cardiovasculares derivadas de la arteriosclerosis (AVC, EC, Arteriopatía periférica e Insuficiencia cardiaca), se presentan con una frecuencia entre 2 y 4 veces mayor en los pacientes hipertensos respecto a los normotensos de la misma edad y sexo. El riesgo relativo es mayor para el AVC y la Insuficiencia cardiaca, aunque, dada su mayor incidencia, la EC es la principal secuela de la Hipertensión, en términos absolutos (De la Sierra y Coca, 1998).

Si calculamos el riesgo de cardiopatía isquémica, a partir de datos provenientes del Pooling Project americano (The Pooling Project Research Group, 1978), mediante el producto del incremento del riesgo en cada nivel de severidad de la hipertensión y el

porcentaje de población implicada en cada nivel, podemos comprobar que el riesgo es mayor en la hipertensión leve-moderada que en la severa (es decir, con presiones diastólicas de 80-104 mm Hg vs > 105 mm Hg).

Por tanto no basta con tratar a los sujetos con presión arterial más alta, porque la mayoría de los eventos cardiovasculares se producen en los sujetos con HTA estadio 1 o con presión arterial normal-alta, que en España se estiman en casi el 30% de la mortalidad cardiovascular en sujetos de edades medias, es decir, unas 2.400 muertes anuales (Banegas et al., 1999). Para reducir el riesgo coronario global de la población se debe abarcar todos los grados de hipertensión, para que sea eficaz (Balaguer y Muñiz, 1996).

Tradicionalmente se ha puesto más énfasis en la presión arterial diastólica (PAD) que en la sistólica (PAS) como predictora de enfermedad cerebrovascular y coronaria. Sin embargo, datos procedentes de estudios observacionales anteriores (MacMahon et al., 1990) y posteriores (Prospective Studies Collaboration, 2002) a los años 90 permitieron confirmar que tanto la PAS como la PAD se relacionaban de forma gradual e independiente con el riesgo de ictus y de episodios coronarios agudos.

La aparentemente sencilla relación directa entre el incremento de las PAS y PAD y el riesgo cardiovascular, está distorsionada por el hecho de que la PAS se incrementa progresivamente con la edad en las poblaciones europeas (y también en algunas no europeas), mientras que la PAD alcanza su “pico” sobre los 60 años en los varones y sobre los 70 años en mujeres, cayendo gradualmente después de estas edades (Primatesta, Brookes y Poulter, 2001; O’Rourke, 2002).

En cuanto al ictus, se ha visto que, en grupos de mediana edad, una cifra 5 mm Hg inferior a la tensión diastólica habitual reduce el riesgo un 35-40%, sin que exista un umbral por debajo del cual desaparece el riesgo. Eso hace pensar a algunos autores que en pacientes normotensos pero de alto riesgo vascular puede ser razonable la utilización de fármacos antihipertensivos. La intensidad de la asociación entre hipertensión e ictus se reduce a edades avanzadas (Prospective Studies Collaboration, 1995).

En el contexto de Europa, la PAS está más relacionada con el riesgo relativo de ictus que con el de episodios coronarios, como reflejo de una relación etiológica más cerrada con el ictus. Sin embargo, el riesgo atribuible (es decir, el exceso de mortalidad debido a la

hipertensión) es mayor para la cardiopatía coronaria que para el ictus, como reflejo de una mayor incidencia de cardiopatía isquémica en la mayoría de los países europeos.

La relación entre las cifras de TA y la incidencia de enfermedad cardiovascular se puso de manifiesto a finales de los años 50 (Smith, 1977), y se ratificó con los datos obtenidos en varios estudios epidemiológicos, entre los que destacan el Estudio Framingham (i.e., Kannel y Wilson, 1995), el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (i.e., Stamler J, Stamler E, y Neaton, 1993) y el estudio denominado de los siete países (i.e., Van der Hoogen et al., 2000). De forma que hoy es sobradamente conocido que la HTA es uno de los principales y más frecuentes factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular (ECV), una de las principales causas de muerte en el adulto, y la primera de discapacidad en los países desarrollados (Banegas, Rodríguez, Graciani, Villar, Guallar y Cruz, 1999). De modo que la HTA puede ser predictiva del riesgo de enfermedad, habiéndose encontrado una relación temporal entre años con HTA y diagnóstico de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, Muñiz, Gabriel y Castro, 2002).

Hasta 1993 se había considerado a la tensión diastólica como el principal predictor del riesgo. Sin embargo el MRFIT (Stamler et al., 1993), puso de manifiesto que incrementos tanto de la tensión sistólica como de la diastólica redundaban en incrementos del riesgo de muerte coronaria y de ictus. Este riesgo era mayor con niveles superiores de presión sistólica que con los mismos niveles de presión diastólica.

3.4.- DIABETES MELLITUS (DM)

Abarca un conjunto de patologías metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en su acción o ambos (ADA, 2002). Es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, que está adquiriendo tintes de pandemia en los países desarrollados.

La diabetes se clasifica en: a) tipo 1 (DM1), b) tipo 2 (DM2), c) otros tipos específicos de diabetes y, d) diabetes gestacional (DGM) [*Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* (ADA), 1997]. Alrededor del 90% de los diabéticos son tipo 2 (Albert Cuñat, 2001).

Existen varios criterios para definir y diagnosticar la DM. La OMS (1985) estableció criterios basados en la glucemia plasmática en ayunas (FPG) y, la alteración de la

tolerancia a la glucosa (IGT) según el test de sobrecarga o tolerancia oral a la glucosa (SOG o TOG). En 1997 la *American Diabetes Association* (ADA) estableció nuevos criterios basados también en la glucemia plasmática en ayunas, pero sin la necesidad de realizar el test (SOG), etiquetando de glucemia en ayunas alterada (IFG), a los pacientes con niveles de glucosa plasmática entre 110-125 mg/dl., y de diabetes mellitus, aquellos en los que las cifras eran igual o superior a 126 mg/dl (*Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, 1997). En el año 1999 la OMS revisa sus criterios anteriores (1985) y decide mantener vigente el TTOG. Es también en este mismo año cuando, el grupo Europeo de política para la diabetes, encuadrado en la Región Europea de la *International Diabetes Federation* (IDF), asume en casi su totalidad los criterios diagnósticos previamente recomendados por la ADA, con la salvedad de que, si considera al test como un medio diagnóstico a aplicar. Es en el 2003 cuando la ADA realiza una modificación importante y de aplicación en la actualidad, en el diagnóstico de glucemia en ayunas alterada (IFG), reduciendo el nivel de glucosa plasmática a cifras comprendidas entre 100-125 mg/dl. (*Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, 2003). (**Tabla 13**).

Tabla 13.- Criterios diagnósticos DM, IFG y IGT			
	Glucemia en ayunas		Glucemia a las 2 horas tras el test
Normal	< 100	y	< 140
IFG	100-125	y	
IGT		y	140-199
DM	≥ 126	o	≥ 200

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. ADA, 2003.

Ha sido durante la celebración del último congreso en Atenas, de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (AESD), cuando la Federación Internacional de Diabetes (IDF, 2005) ha presentado las primeras Guías Globales basadas en la evidencia para el tratamiento de la DM2, donde se reclama la adopción

en todo el mundo, de un método de actuación más agresivo en el tratamiento de la enfermedad; estableciendo para ello nuevas pautas en la asistencia a estos pacientes, a fin de reducir las complicaciones potencialmente mortales derivadas de esta patología, entre las que se encuentra la recomendación de mantener niveles de HbA_{1c} en sangre por debajo del 6,5%. Durante esta reunión se ratificaron los criterios diagnóstico para la diabetes, adoptados anteriormente por la WHO (WHO, 1999) y la asociación americana de la

diabetes (*Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, 2003).

El Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus (2005), considera diabéticos, aquellos individuos que reúnan al menos uno de los siguientes criterios (**Tabla 13**):

1º.- Presencia de síntomas de diabetes mellitus (poliuria, polidipsia y pérdida de peso no explicada por otras causas) junto al hallazgo de una glucemia venosa ≥ 200 mg/dl. de forma casual (en cualquier momento del día).

2º.- Presencia de glucemia plasmática venosa basal ≥ 126 mg/dl., con o sin sintomatología diabética. Se considera "basal" aquella muestra extraída en ayunas de al menos 8 horas.

3º.- Presencia de glucemia plasmática venosa superior a 200 mg/dl. después de dos horas de recibir 75 gr. de glucosa vía oral, siempre que dicha determinación se haya realizado bajo ciertas condiciones estandarizadas. Esta es la llamada curva de glucemia y más técnicamente test de tolerancia a la glucosa (TTOG) o sobrecarga oral de glucosa (S.O.G.).

En el año 2000 se diagnosticaron de DM2 en el mundo, alrededor de 155 millones de adultos (83 millones de mujeres y 72 millones de varones), y se prevé un aumento del 110 % hasta alcanzar los 300 millones para el año 2025, de ellos más del 75% residirán en los países en vías de desarrollo, estimando que para entonces la prevalencia mundial alcanzara el 9% (King, Aubert y Herman, 1998). Solo en Europa, hay más de 25 millones de personas con esta enfermedad.

En España, la incidencia de diabetes tipo 2 se estima en 8/1.000 habitantes/año y la de la DM tipo 1 en 11-12/100.000 habitantes y año. La prevalencia de la DM2 oscila entre el 6 y el 10%, según el grupo de edad y la zona estudiada (Abadal, Puig y Balaguer, 2000; Conget, 2002; Goday, 2002; Zamora y Marrugat, 2002), pudiendo llegar al 16% por encima de los 65 años.

La cifra de diabéticos en España se estima en 2,1 millones de pacientes, aunque sólo de 1,1 a 1,4 millones lo saben (Abadal, Puig y Balaguer, 2000). Por ello es importante resaltar que casi la mitad de los pacientes desconocen tener la enfermedad. De continuar la

evolución constante de la incidencia y la mortalidad, el número de diabéticos en nuestro país se duplicara antes del año 2010 (Vázquez y Gaztambide, 2000).

Con respecto a la mortalidad por diabetes, se estima que en los EE.UU. es alrededor del 15 al 20% del total de muertes en la población mayor de 25 años, llegándose a duplicarse por encima de los 40 años. En España, la diabetes es la tercera causa de mortalidad en las mujeres y la séptima en los hombres. En la mayoría de los estudios sobre mortalidad realizados en diabéticos, las cifras en mujeres superan a la de los hombres (Bosch, Alfonso y Bermejo, 2002).

3.4.1.- ATEROSCLEROSIS Y DIABETES.

Aunque en los diabéticos, los FRCV (hipertensión, dislipemia y obesidad) se asocian con mayor frecuencia, que en los individuos no diabéticos, la presencia de estos factores no justifica la alta mortalidad cardiovascular observada en estos enfermos (Pyörälä, Laakso y Uusitupa, 1987).

La diabetes constituye uno de los principales factores de riesgo independientes de la ECV, siendo la primera causa de muerte en estos pacientes (Hill, 2002). Aproximadamente dos tercios de ellos mueren por ECV (Alexander y Antonello, 2002).

La diabetes mellitus, tanto la tipo 1 como la tipo 2, se acompaña de un aumento importante en el riesgo de desarrollar aterosclerosis y ECV, como se ha venido demostrando, a través de diferentes estudios prospectivos y longitudinales (Kannel, McGee y Gordon, 1976; Assman y Schulte, 1998).

Tanto es así que la *American Heart Association* ha llegado a afirmar que la DM es una enfermedad cardiovascular (Grundy et al., 1999). La mayoría de las muertes por DM son atribuibles a sus manifestaciones macrovasculares (O'Keefe, Miles, Harris, Moe y Mc Callister, 1999; Stern, 1997).

La enfermedad coronaria es sin duda el problema clínico más relevante de la aterosclerosis en los individuos diabéticos, el 75% de las muertes atribuidas a aterosclerosis en los pacientes diabéticos se deben a aterosclerosis coronaria, y el 25% son consecuencia de enfermedad vascular cerebral o periférica (Hill, 2002). Los datos epidemiológicos también indican que más del 75% de las hospitalizaciones de estos pacientes está relacionada con la enfermedad aterosclerótica (Carson et al., 2002).

Los estudios necrópsicos realizados en pacientes diabéticos muestran que las lesiones ateromatosas en las arterias coronarias son, de desarrollo más rápido y precoz, más generalizadas y graves y con mayor frecuencia de placas inestables, que en la población general (Burchfiel, Reed, Marcus, Strong y Hayashi, 1993). Igualmente se ha demostrado que la enfermedad coronaria progresa con mayor velocidad y que la tasa de morbi-mortalidad tras el infarto de miocardio es más alta en los diabéticos; sin olvidarnos de la cardiomiopatía diabética específica (Gray y Yudkin, 1997).

La macroangiopatía diabética propuesta por Lundbaek (1954), es el conjunto de lesiones vasculares que pueden estar presentes en los diabéticos, y que son el resultado de una combinación de alteraciones específicas de la diabetes y, de la aceleración del proceso de arteriosclerosis común a todos los individuos (Ledet, Heickendorff y Rasmussen, 1992).

Han sido diversos los factores patogénicos implicados en la **génesis de la macroangiopatía diabética**:

- Lesiones específicas de la pared vascular.
- Hiperglucemia.
- Glucación no enzimática de las proteínas en plasma.
- Estrés oxidativo.
- Factores procoagulantes.
- Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.
- Dislipemia diabética.
- Hipertensión Arterial.

1) **Lesiones específicas de la pared vascular.**

Las lesiones mas características de la pared de los vasos en la diabetes son: a) engrosamiento de la membrana basal por acumulación extracelular de colágeno tipo IV, laminina y fibronectina, que reducen la elasticidad y alteran la filtración (Feener y King, 1997), b) calcificación de la túnica media arterial, que se ha vinculado con la denervación simpática y a la neuropatía periférica. Esta calcificación se ha relacionado a un aumento en la tasa de mortalidad y de amputaciones en pacientes con DM2 (Everhart, Pettit, Knowler, Rose y Bennett, 1988).

2) **Hiper glucemia.**

La replicación en cultivo de las células endoteliales, está inhibida en concentraciones elevadas de glucosa, por lo que en situaciones de hiper glucemia mantenida, las lesiones endoteliales puede tener dificultad en su reparación y, se puede favorecerse el paso de sustancias aterógenas a la pared arterial (Scout, 1982). Por otra parte la hiper glucemia, a través del incremento de flujo de hexosaminas, puede estimular la producción de factores de crecimiento involucrados en la proliferación de fibroblastos y células musculares lisas (McClain, 1996; Goldberg, Semenkovich y Ginsberg, 2001).

3) **Glucación no enzimática de las proteínas.**

La acumulación de productos avanzados de la glucación (AGE) se ha relacionado con complicaciones vasculares de la diabetes, a través de: a) la migración transendotelial de monocitos, b) la producción de factores de crecimiento, c) el depósito de sustancias aterogénicas por uniones covalentes y, d) la formación de productos oxidativos (MacCance et al., 1993).

La glucación de las lipoproteínas aumenta la aterogenicidad de estas:

- favoreciendo la internalización de las LDL por los macrófagos.
- reduciendo la unión de las LDL a su receptor.
- disminuyendo la eficacia de las HDL (Semenkovich y Heinecke, 1997).

4) **Estrés oxidativo**

Las lipoproteínas oxidadas están implicadas en la génesis de la arteriosclerosis y existen evidencias de que en la diabetes los procesos oxidativos pueden estar acelerados por distintos mecanismos (Semenkovich y Heinecke, 1997):

- Gluco-oxidación de las lipoproteínas por la generación de productos oxidativos durante la glucación no enzimática (Yan et al., 1994).
- Autoxidación de la glucosa generando productos intermedios tóxicos que también pueden promover la oxidación de las lipoproteínas (Hunt, Deant y Wolff 1988).
- La enzima mieloperoxidasa, que quizá tenga un papel importante en el desarrollo de la arterioesclerosis a través de la oxidación de proteínas es estimulada por la

activación de la proteína C kinasa por la hiperglucemia (Semenkovich y Heinecke).

- Alteración en la producción de óxido nítrico por las células endoteliales debido a la hiperglucemia y al hiperinsulinismo (Traub y Van Bibber, 1995).
- La oxidación de las lipoproteínas parece depender del tipo de partículas, así las LDL densas y de menor tamaño, que con frecuencia se asocian a la diabetes, son especialmente aptas para la oxidación (Chait, Brazg, Tribble y Krauss, 1993).
- Las lipoproteínas glucooxidadas tienen además poder inmunogénico, y los complejos inmunes circulantes se han vinculado con la formación de la placa de ateroma (Lopes-Virella y Virella, 1996).

5) Factores procoagulantes

La diabetes se asocia con alteraciones en los mecanismos de coagulación, fibrinólisis y agregación plaquetaria, que en conjunto condicionan una situación procoagulante como queda reflejado en la **Figura 9**.

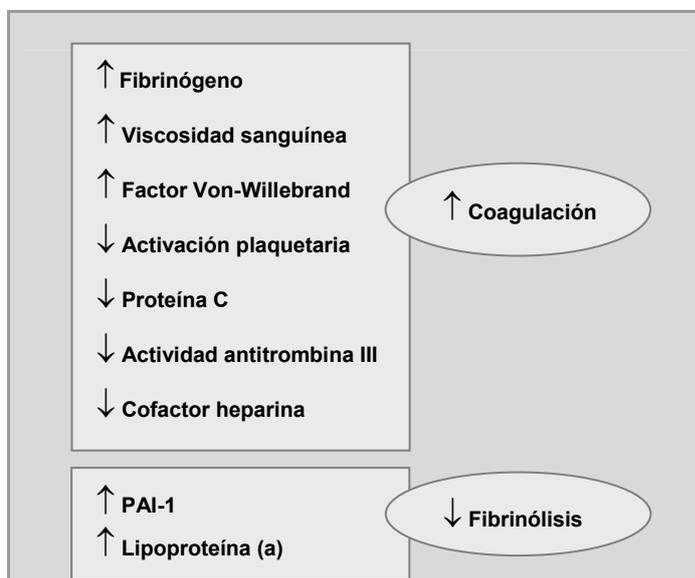


Fig. 9.- Alteraciones procoagulantes en la diabetes (Herranz, 2000).

6) Insulina e insulinoresistencia.

Tabla 14.- Acción de la insulina en la pared arterial (Herranz, 2000).

↑ Síntesis lipídica
↑ Unión partículas LDL
↑ Síntesis de colágeno
↑ Proliferación y migración de células musculares lisas
↑ Producción de ácido nítrico
↓ Síntesis de prostaciclina

La hiperinsulinemia y la disminución en la sensibilidad a la acción de la insulina, han sido identificadas como FRCV independientes (Feener y King, 1997). Distintas acciones de la insulina a nivel de la pared arterial podrían acelerar el proceso de arterioesclerosis (Stout, 1994), como queda resumido en la **Tabla 14**. Asimismo es posible que la diabetes mellitus y la arterioesclerosis tengan un origen común en la insulinoresistencia, lo que contribuiría a explicar su asociación tan frecuente (Stern, 1995). La **Figura 10** muestra un esquema patogénico de este hipotético origen común (Herranz, 2000).

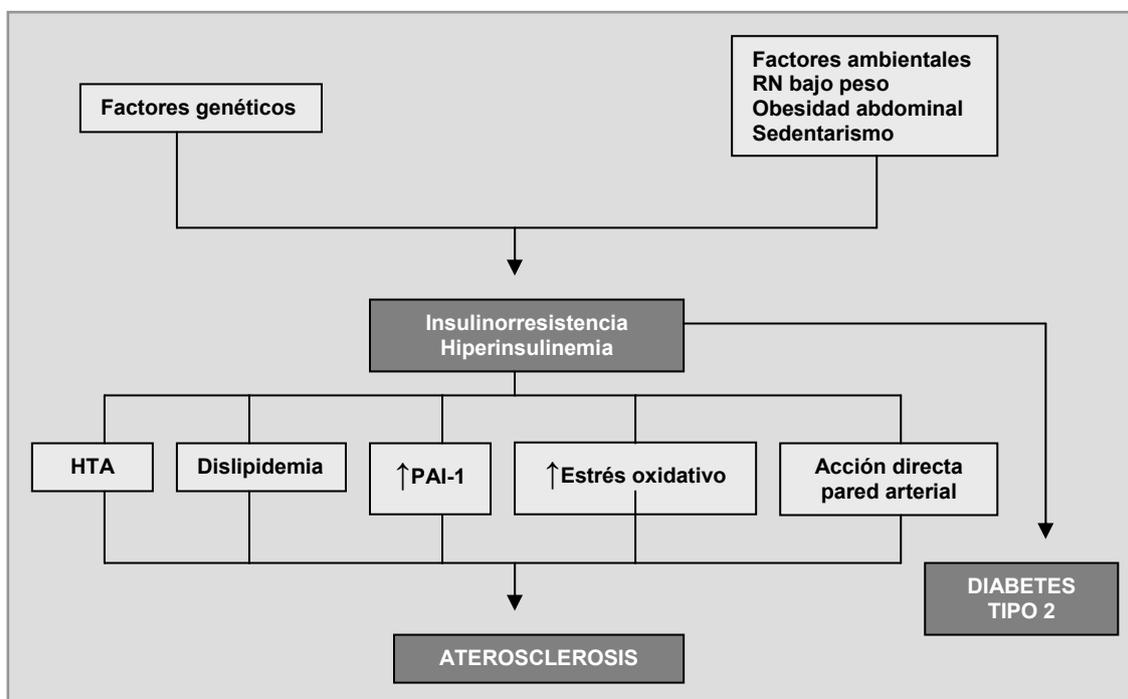


Fig. 10.- Nexos de unión entre diabetes tipo 2 y aterosclerosis (Herranz, 2000).

Se puede afirmar que la hiperglucemia mantenida y la formación de compuestos glucados en la DM, son los responsables directos de la disfunción endotelial que va a inducir los cambios en la pared arterial que conducirán al incremento de aterosclerosis, (De Meyer y Herman, 1997) además la frecuente asociación con otros factores de riesgo cardiovascular afectaran de forma indirecta la formación de la placa de ateroma y por ende el incremento de ECV en los pacientes diabéticos.

Numerosos e importantes estudios han demostrado la correlación existente entre enfermedad coronaria y la hiperglucemia postprandial (Fuller, Shipley, Rose, Jarrett y Keen; 1980; Jackson, Yudkinis y Forrest, 1992; Haheim, Holme, Hjermann y Leren, 1995). Así en pacientes con niveles de glucemia postprandial entre 157-189 mg/dl. la incidencia de enfermedad coronaria fue dos veces mas elevada que en los que presentaban glucemias postprandiales inferiores a 144 mg/dl (Donahue, Abbot, Reed y Yano, 1987); y la incidencia de muerte súbita fue el doble en los pacientes con glucemias postprandiales superiores a 151 mg/dl (Curb et al., 1995). Por todo ello, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda el control de la glucemia postprandial y la utilización de terapias farmacológicas que reduzcan la misma en todos los pacientes diabéticos, con el fin de disminuir la incidencia de la enfermedad microvascular y macrovascular, y mas concretamente la enfermedad coronaria (ADA, 2003).

7) Dislipemia Diabética (DD).

El perfil lipídico encontrado con mayor frecuencia en el diabético es (Carmena, 1999; ADA, 2002):

- Hipertrigliceridemia por aumento de VLDL.
- Disminución de los valores cHDL.
- Aumento leve-moderado de la concentración de cLDL.
- Aumento del índice CT/cHDL.
- Predominio de partículas LDL pequeñas y densas, que son altamente aterogénicas (Grundy et al., 1977).
- Aumento de la apolipoproteína (Apo) B.
- Aumento de los ácidos grasos libres y de las partículas residuales.

Siendo el colesterol LDL el principal factor predictor de riesgo en la diabetes, y por tanto el objetivo terapéutico primario que se debe conseguir (Grundy et al., 2004), 2004).

Este patrón de anomalías lipídicas se produce más a menudo en los pacientes con diabetes tipo 2 que en los de tipo 1. La prevalencia de hiperlipemia en la DM2 es dos o tres veces la de la población general (Wilson, Kannel y Anderson, 1985).

Es importante resaltar el papel de la resistencia a la insulina (RI) en la patogenia de la dislipidemia diabética, de forma que la hiperinsulinemia, va a preceder a la aparición de hipertrigliceridemia y al descenso del cHDL (Mykkanen, Kuusisto, Haffner, Pyörälä y Laakso, 1994). La alteración de la acción de la insulina a nivel de los tejidos insulino-sensibles inducirá en el tejido graso un incremento en la liberación de los ácidos grasos libres, que al llegar al tejido hepático producirán un incremento en la síntesis de VLDL, que va a ser la responsable de casi la totalidad de las alteraciones de la dislipemia diabética. La hipertrigliceridemia contribuirá a un enriquecimiento en triglicéridos de las partículas HDL y LDL, y como en la insulino resistencia se ha descrito un aumento en la actividad de la lipasa hepática, la hidrólisis de los triglicéridos de las partículas HDL y LDL por esta enzima, las convertirá en partículas más pequeñas y densas, lo que explica el patrón B de distribución de las partículas LDL, y la disminución de las partículas HDL al estar aumentado su catabolismo (Carmena et al., 1985; Carmena y Ascaso, 2002).

En el San Antonio Heart Study, realizado sobre diabetes y enfermedades cardiovasculares, más del 60% de los pacientes con DM2 presentaban dislipemia, en comparación con menos del 25% de los no diabéticos (Stern, Peterson, Haffner, Hazuda y Mitchell, 1989), sin embargo, sólo el 25% conocían su diagnóstico y menos del 10% estaban con tratamiento.

Los datos del estudio Framingham indican que las elevaciones de las VLDL y las reducciones de HDL tienen una prevalencia de unas 2 veces mayor en varones y mujeres diabéticos que en los que no lo son. Independientemente de la raza o el origen geográfico, los pacientes diabéticos presentan un exceso de dislipemias de 2 a 3 veces, en comparación con la población no diabética correspondiente (Assmann y Schulte, 1988; Garg y Grundy, 1990).

En las concentraciones plasmáticas de las lipoproteínas en diabéticos, influyen factores muy específicos como el tipo de diabetes, el control de la glucemia, la resistencia a la insulina, la presencia de nefropatía y el tipo y el medio de tratamiento.

Dado que las dos formas de diabetes presentan una fisiopatología diferente y diferente asociación con otros factores, como presencia o ausencia de obesidad, edad, déficit de insulina frente a resistencia a la insulina, no sorprende que el metabolismo de las lipoproteínas también pueda ser diferente (Ginsberg, 1991; Howard, 1987).

La aterosclerosis acelerada en la diabetes está causada, al menos en parte, por un perfil de lipoproteínas aterogénico, a menudo presente durante años antes de la aparición de la hiperglucemia en ayunas y del diagnóstico de diabetes. Esto puede servir para explicarnos por qué el RCV no está relacionado con la duración de la diabetes en los casos de la DM2 (Haffner, Stern, Hazuda, Mitchell y Patterson, 1990), contrastando con la DM1 en la que las anomalías de las lipoproteínas se producen en relación con la aparición de hiperglucemia. Así, los principales factores que influyen en las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas en la DM1 son el control de la glucemia, el método de administración de insulina y la presencia de nefropatía.

La dislipemia en los diabéticos debe ser tratada enérgicamente con dieta y con fármacos hipolipemiantes, siendo las estatinas el primer escalón terapéutico. La eficacia de los diferentes fármacos hipolipemiantes en los descensos del colesterol unido a LDL y su relación con los eventos coronarios, ha llevado a la necesidad de disponer de evidencias aleatorizadas a gran escala y ha propiciado el desarrollo de importantes estudios de intervención, siendo el Heart Protection Study (HPS) (Armitage y Collins, 2000; Fox, 2001) el primero en publicar sus resultados. Donde se demostró una reducción del riesgo de enfermedad vascular de un tercio en la población diabética (en un 90% de tipo 2), independientemente de los niveles de colesterol en sangre, la edad o el sexo.

8) Hipertensión arterial.

La HTA en la población diabética es muy frecuente, alcanzando una prevalencia global del 40-55%. En el caso de la diabetes tipo 1, la prevalencia de la hipertensión esta próxima al doble de la población general, dependiendo estas cifras de la presencia y grado de nefropatía diabética. En la tipo 2, la prevalencia alcanza el 80% a lo largo de la

evolución natural de la enfermedad, independientemente de la existencia o no de lesión renal. En este último grupo de pacientes la prevalencia es dos veces superior a la población no diabética ajustada por edad (Simonson, 1988).

En el 53,8 y 54,5% de los varones y mujeres diabéticas respectivamente se obtuvieron cifras tensionales superiores a 140/90 mmHg (Atkinson y Ritchie, 1993).

La **patogenia** de la HTA en la DM puede ser múltiple.

1) Nefropatía diabética. Existe un aumento de los niveles de sodio corporal total y de volumen de fluido extracelular, y una reducción de la actividad del sistema renina-angiotensina, siendo la HTA volumen-dependiente, similar a otras nefropatías (Fontbonne et al., 1989).

2) Otros factores como:

a) La hiperglucemia conlleva una elevación del sodio corporal total, con una actividad normal o baja del sistema renina-angiotensina (Feldt-Rasmussen et al., 1987).

b) Resistencia a la insulina e hiperinsulinismo:

- Efecto retenedor del Na⁺ a nivel renal, dado que este tejido no es insulinoresistente, incrementándose en consecuencia el volumen extracelular.
- Estimulación del sistema nervioso simpático, con el consiguiente incremento de catecolaminas circulantes (Rowe et al., 1981).
- Estimulación del transporte sodio-litio de manera que se incrementa el sodio citosólico que se intercambia con el calcio, elevándose el calcio citosólico que favorece la contractilidad arteriolar y el incremento de las resistencias periféricas.
- Disminución de la respuesta vasodilatadora a la insulina en el músculo esquelético (Laakso, Edelman, Breditel y Baron, 1990).

Estudios observacionales y epidemiológicos indican que en las personas diabéticas e hipertensas se incrementa hasta 4 veces el riesgo de ECV, en comparación con poblaciones no diabéticas de la misma edad y sexo (HDS, 1993; JNC V, 1993; HDS II, 1993; UKPDS, 1998). Además el riesgo de muerte cardiovascular aumenta en los diabéticos a medida que se incrementa la presión arterial sistólica (Stamler, Vaccaro, Neaton y Wentworth, 1993). Por otro lado el estudio epidemiológico UKPDS ha demostrado que una reducción de 10 mmHg de la presión arterial sistólica en estos pacientes, se asocia con una reducción del 12% para cualquier complicación relacionada con la DM, del 15% para muertes relacionadas con la enfermedad, del 11% para infarto de miocardio, y del 13% para complicaciones microvasculares (UKPDS; 1998).

Estudios clínicos y epidemiológicos realizados en pacientes con diabetes, sugieren que existe una disminución del riesgo cardiovascular, cuando se reduce la presión arterial sistólica por debajo de 130 mmHg y la diastólica por debajo de 80 mmHg en estos sujetos (Tuomiletho et al., 1999; Adler et al., 2000); considerándose una presión arterial de 130/80 mmHg en pacientes con DM, como el punto de corte para definir HTA, siendo una presión arterial < 130/80 mmHg el objetivo a conseguir en estos pacientes según aconseja la ADA (2005) y el Joint National Comite on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI, 1997; JNC VII, 2003).

3.4.2.- RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA EN LA DIABETES MELLITUS.

La DM2 y en concreto la hiperglucemia se consideran per se un FRCV y diversos estudios han demostrado que tanto la hiperglucemia como el deficiente control metabólico se asocian a un incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con DM2 (Anderson y Svardsudd, 1995; Klein, 1995; Letho et al., 1997; Turner et al., 1998; Wei, Gaskill, Haffner y Stern, 1995).

Este incremento del riesgo de enfermedad vascular en la DM tiene diferentes orígenes, pormenorizados anteriormente en este trabajo, como son:

- La interacción y coexistencia de varios factores y marcadores de riesgo (dislipidemia, hipertensión arterial y obesidad) en estos pacientes.
- La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, más frecuente en las formas leves de DM2.

- Algunos riesgos específicos de la diabetes (glucosilación de proteínas.) que desempeñan un papel importante en las complicaciones vasculares.

La enfermedad vascular diabética es la responsable del incremento de 2 a 4 veces en la incidencia de CI e IAM, y de 2-8 veces del riesgo de fallo cardiaco, en comparación con pacientes no diabéticos (Diabetes Drafting Group, 1985).

Tabla. 15.- Causas de mortalidad en la diabetes (Gonzalez et al., 1999).		
Causas de mortalidad	DM2 (%)	DM1 (%)
Enf. Cardiovascular	58	15
Enf. Cerebrovascular	12	3
Nefropatía	3	55
Coma diabético	1	4
Infecciones	11	0
Cáncer	4	10
Otras	11	13

Siendo la ECV la responsable de aproximadamente el 80% de las muertes de las personas con diabetes (**Tabla 15**). La mortalidad por EC es dos veces más frecuente en los varones diabéticos y casi 5 veces en las mujeres diabéticas. En los casos de intolerancia oral a la glucosa, también existe un mayor riesgo cardiovascular,

aumentado en relación a valores glucémicos altos dentro del rango de la normalidad (glucemia basal < 100 mg/dl).

En el estudio Framingham los diabéticos mostraron un riesgo mayor (2,5-7,2 veces) para cualquiera de las manifestaciones de la enfermedad cardiovascular que los sujetos no diabéticos (Kannel y McGee, 1979a, b). Las tasas reales ajustadas por edad para los eventos cardiovasculares fueron del 38 por mil y por año para los varones y del 30 por 1000 y por año para las mujeres. El riesgo relativo fue mayor en las mujeres diabéticas (3.8%) que en los varones diabéticos (2.4%). Si se ajustan los datos para el CT, el tabaquismo, la tensión arterial sistólica y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, los riesgos relativos son de un 2.3% para las mujeres y de un 2.0% para los varones. El estudio Framingham demostró que la presencia de DM se asociaba a un aumento significativo de la mortalidad global por ECV y por EC.

Resultados similares se han obtenido en el estudio prospectivo PROCAM (Assmann y Schulte, 1988), realizado en Alemania. Las tasas de IAM durante un periodo de seguimiento de cuatro años en un grupo de varones de edad madura casi se triplicaron en los diabéticos en comparación con los no diabéticos. Cuando coincidían diabetes mellitus e

hipertensión, la incidencia de IAM era ocho veces mayor que en los sujetos sin ningún factor de riesgo. Si existía hiperlipidemia se duplicaba el riesgo. Estos datos confirman tanto la asociación independiente del riesgo con la DM como la interacción sinérgica que tiene la diabetes con otros factores de riesgo de EC.

En el estudio de Haffner (Haffner, Lehto, Ronnema, Pyorala y Laakso, 1998), estudio prospectivo desarrollado en Finlandia con un Seguimiento a 7 años, se planteó la cuestión de si la DM era o no un equivalente de riesgo de la EC. La gradación del riesgo coronario en los distintos grupos se estableció de menor a mayor riesgo, con el siguiente orden: los no diabéticos sin IAM con un riesgo del 3.5%, los no diabéticos con IAM un 18.8%, los diabéticos sin IAM un 20.2% y los diabéticos con IAM un 45% de riesgo a los 7 años. El riesgo de los pacientes con IAM y el de los diabéticos es equivalente aproximadamente a un 20% a los 7 años, por lo que estos autores concluyen que *la diabetes mellitus es un equivalente de riesgo de cardiopatía isquémica*. Sin embargo existen algunas consideraciones que es necesario mencionar para valorar las conclusiones de estos autores, y es que los pacientes diabéticos de este estudio y los que han sufrido un IAM tienen un riesgo semejante, pero las características de los primeros (mal control glucémico, tratamiento con antidiabéticos orales, 8 años de evolución de la enfermedad, elevado porcentaje de hipertensión arterial, valores bajos de colesterol-HDL) sugieren que se trate de una población de alto riesgo dentro de la población diabética.

Según el estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), dónde se analizaron 361.662 varones seguidos durante 16 años, el riesgo relativo de mortalidad ajustado por diferentes FRCV es otra circunstancia que eleva la tasa de mortalidad, aunque este incremento es siempre mayor en la población diabética que en la no diabética. De esta forma, el riesgo de mortalidad cardiovascular fue hasta 3 veces superior en la población hipertensa diabética frente a los hipertensos no diabéticos (Stamler, Vaccaro, Neaton y Wentworth, 1993).

En un estudio realizado en la Joslin Clinic, se comparó a pacientes con DM tipo 2 que fueron sometidos a seguimiento durante 24 años con un grupo de no diabéticos de edades comparables del estudio Framingham. La incidencia de mortalidad por EC a medida que aumentaba la duración del seguimiento fue mayor en el grupo con DM tipo 2, tanto en varones como en mujeres, en comparación con los no diabéticos. El riesgo relativo de EC

en mujeres diabéticas en comparación con sus homólogas no diabéticas fue mayor que en varones diabéticos (Krolewski et al., 1991).

Según el estudio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (Turner et al., 1998), que incluía a 2.693 pacientes, recién diagnosticados de DM tipo 2, de edades comprendidas entre 25 y 65 años, se evaluó, con un análisis multivariante de Cox, la significación de los principales FRCV. Para la CI fue el cLDL elevado y el cHDL bajo, así como la hemoglobina glicosilada elevada los factores más importantes.

En el estudio de Lehto y colaboradores (Lehto et al., 1997), en el que se hizo un seguimiento de 7 años a 1.059 pacientes con DM tipo 2, de 45 a 64 años, la glucemia basal elevada predijo los eventos coronarios y, la glucemia basal elevada y la hemoglobina glicosilada el ictus 33 fatal y no fatal. De una manera similar al UKPDS, los factores de riesgo clásicos eran importantes en el desarrollo de las complicaciones macrovasculares.

Tabla. 16.- Objetivos terapéuticos en la prevención y tratamiento de la ECV en la diabetes (SED, 2004).

<p>Control metabólico (normogluceemia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aceptable: glucemia < 140 mg/dl y HbA1c < 7% • Ideal: glucemia basal < 110 mg/dl y HbA1c < 6% <p>Normalización lipídica</p> <ul style="list-style-type: none"> • CT < 170 mg/dl y TG < 150 mg/dl • cLDL < 100 mg/dl o colesterol no HDL < 130 mg/dl). • cHDL > 40 mg/dl <p>Control de la presión arterial (PA < 130/80 mmHg)</p> <p>Abandono del hábito de fumar</p> <p>Pérdida de peso (normopeso)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aceptable: IMC < 27 kg/m² • Ideal: IMC < 25 kg/m² <p>Ejercicio físico aeróbico frecuente</p> <p>Otras medidas:</p> <p>Antiagregantes (se aconseja AAS a dosis bajas en algunos sujetos con alto riesgo cardiovascular)</p>
--

La conclusión de la mayoría de los autores, es que los pacientes diabéticos deben ser considerados sujetos de alto riesgo cardiovascular, y en consecuencia, tributarios de una intervención enérgica para la prevención de la ECV (**Tabla. 16**). Siendo prioritario el desarrollo de estrategias que permitan un diagnóstico precoz de la ECV en estos pacientes, fundamentalmente en los estadios asintomáticos, y lograr medidas terapéuticas más eficaces. La prevención primaria, por tanto, debe centrarse en corregir los FRCV modificables. Si además se tiene en cuenta la consideración de riesgo coronario equivalente de esta enfermedad, según las recomendaciones de

la NCEP-III, el abordaje de la diabetes debe ser multifactorial y agresivo, cobrando un papel muy importante el cálculo periódico del riesgo cardiovascular, mediante las

diferentes tablas, y la intervención terapéutica precoz. Según los últimos estudios, el beneficio es mayor con pequeñas reducciones de los diferentes FRCV, presentes en el diabético, que con actitudes muy agresivas en uno de ellos y poco intervencionistas en el resto (Gaede et al., 2003).

3.5.- SÍNDROME METABÓLICO.

Los investigadores del estudio de Framingham observaron ya que la obesidad, la diabetes, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la hiperuricemia eran rasgos que frecuentemente se presentaban asociados e incrementaban considerablemente el riesgo de padecer aterosclerosis coronaria (Kannel, 1979).

Pero fue sin embargo la sagacidad de Gerald Reaven en 1987 la que permitió describir, por primera vez, esta asociación con verdadero sentido semiológico mediante la expresión de sus componentes o desórdenes esenciales que, en un comienzo, sólo eran, intolerancia a la glucosa, triglicéridos elevados, cHDL bajo e hipertensión arterial, unidos por un nexo fisiopatológico común: la resistencia al depósito de glucosa mediada por insulina en el músculo esquelético o insulinoresistencia (IR). A esta asociación, Reaven la denominó Síndrome X (Reaven, 1988).

Sin embargo, resistencia a la insulina y SM no son sinónimos. El primer término designa una situación fisiopatológica, mecánica de enfermedad. El segundo es un vocablo descriptivo que subraya una circunstancia clínico-epidemiológica de alto riesgo, sobre todo vascular (Serrano, 2005).

El SM es complejo, poligénico, multifactorial en su origen y los criterios de definición distan de estar internacionalmente consensuados. Se han postulado diferentes criterios para el diagnóstico de este síndrome metabólico, de los que, los tres mejor conocidos son, el del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) (EGIR, 1999), el de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1999), y el del Programa Norteamericano para la Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos (NCEP-ATP III) (Ford, Giles y Dietz, 2002; Grundy et al., 2004). Cada uno de estos 3 conjuntos de criterios diagnósticos se apoya en parámetros diferentes, si bien en todos ellos pueden combinarse la hiperglucemia, la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia, el cHDL bajo y la obesidad central.

En el caso del grupo EGIR y la OMS (**Tabla 17**), el binomio resistencia a la insulina/hiperinsulinemia es una exigencia fundamental para el diagnóstico. Por el contrario, en los criterios propuestos por el ATP-III, este binomio está ausente y se sustituye por la obtención de datos antropométricos y de laboratorio fácilmente adquiribles en la práctica clínica y, por tanto, accesibles no sólo al medio hospitalario sino también al ámbito de la atención primaria. Del mismo modo, en el ATP-III, la presencia de la obesidad central cobra protagonismo como criterio no supeditado a la presencia de resistencia insulínica de diabetes y/o de intolerancia a los hidratos de carbono, tal como exigen la OMS o el grupo EGIR.

La urgencia de un criterio universalmente aceptado es evidente, pues los estudios epidemiológicos sobre el SM son ya abundantes en todo el mundo. Sólo en los primeros 5 meses del 2005 aparecen 724 artículos referidos al SM en Medline. Esto se debe fundamentalmente a que, según algunas estimaciones, en determinados países y poblaciones el SM ha adquirido el carácter de epidemia (Ferreira, 2005). En Estados Unidos, el estudio NHANES III (The IIIrd National Health and Nutrition Examination Survey) (Ford et al., 2002), llevado a cabo en 89 localidades de Estados Unidos y en el que se postularon por vez primera los criterios ATP-III, se descubrió una prevalencia global de SM del 22,8% en los varones y del 22,6% en las mujeres, siendo muy variables entre razas, estatus socioeconómico y asociado claramente a ciertos hábitos de vida potencialmente modificables (actividad física e ingestión elevada de carbohidratos). Las variables que más se asociaban con un incremento del riesgo de presentar síndrome metabólico fueron: edad, estado postmenopáusico, etnicidad México-americana, mayor IMC, fumador activo, bajos ingresos económicos, alto consumo de carbohidratos, no ingestión de alcohol e inactividad física.

En Europa (EGIR, 2002) y con criterios de la OMS (excluidos los diabéticos), la prevalencia del SM se sitúa en el 23% (con límites entre el 7 y el 33% según la edad) en los varones y en el 12% (con límites entre el 5 y el 22% para edades entre 40 y 55 años) en las mujeres. Si se utiliza la definición EGIR, las cifras de prevalencia en países europeos descienden ligeramente al 16% en varones y al 9,7% en mujeres.

En España, en el estudio VIVA (Variability of Insulin with Visceral Adiposity), incluido en las estimaciones europeas del EGIR, se ha detectado una prevalencia del 19,3%

según los criterios de la OMS y del 15,5% según los criterios del EGIR. En estudios llevados a cabo en distintas regiones de España se muestra un dato común, que es el aumento de la prevalencia del SM con la edad. Así, en la Comunidad Canaria, la prevalencia global es del 24,4% (Álvarez, Ribas y Serra, 2003). En la población rural y urbana de Segovia es del 16,3% en las mujeres frente al 11,8% en los varones, con una prevalencia global del 14,2% (criterios ATP-III). En este último estudio (Martínez Larrad et al., 2005) llama la atención la mayor prevalencia de SM en las mujeres respecto a los varones, a diferencia de otros estudios de ámbito nacional y europeos.

Entre todos los criterios que se han postulado y se encuentran actualmente en uso para el diagnóstico del síndrome metabólico, los que clínicamente revisten mayor interés son los del NCEP-ATP III, que fue donde por primera vez se consideró el SM como una entidad independiente y, establece una definición clínica basada en los factores de riesgo (**Tabla 17**), que resulta de muy fácil aplicación tanto en estudios epidemiológicos como en la práctica clínica diaria. Estos criterios no requieren, para su calificación diagnóstica, la presencia de insulinoresistencia o alteración de la glucemia en ayunas; tampoco requieren un incremento del peso corporal, sino sólo la simple evidencia de adiposidad abdominal (circunferencia de la cintura). Adicionalmente, el NCEP-ATP III asigna un papel predominante a las alteraciones lipídicas, y admite como parámetros separados los valores séricos de triglicéridos (≥ 150 mg/dl) y de cHDL (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres). Todas estas características son específicas de los criterios del NCEP-ATP III, y no se contemplan en los de la OMS o del EGIR.

Para complicar todavía más la situación, la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) efectuó una modificación de la definición ATP-III. Esta nueva definición estaba basada en la consideración de que la resistencia a la insulina constituía el problema fundamental del SM (AACE, 2003).

La AACE recogió cuatro factores como “alteraciones identificativas” del SM (**Tabla 17**):

- elevación de la concentración de triglicéridos.
- disminución de la concentración de cHDL.
- incremento de la PA.

- aumento de las concentraciones de glucosa, tanto en ayunas como después de la administración de glucosa.

Esta asociación excluyó la obesidad como componente del SM debido a que consideró que la obesidad central era un factor que contribuye a la aparición de resistencia a la insulina, más que una consecuencia de ésta. Al excluir la obesidad como un componente básico del SM, la definición de la AACE generó numerosas críticas, dada la gran cantidad de datos que sugieren que la obesidad es un factor de riesgo importante para la ECV (Cameron, Shaw y Zimmet, 2004; Eckel, Grundy y Zimmet, 2005).

Tabla 17.- Diferencias de Criterios en el Diagnostico del Síndrome Metabólico. Elaboración propia obtenida de Grundy et al., 2005.

Criterios	WHO(1999)	EGIR (1999)	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
Resistencia-Insulina	IGT, IFG, DM2, o resistencia a la insulina y al menos 2 de los siguientes criterios	Hiperinsulinemia > percentil 75% y al menos 2 de los siguientes criterios	Ninguno, 3 o mas de los siguientes criterios	IGT o IFG Mas alguno de los siguientes basados en el diagnostico	Ninguno
Obesidad	ICC > 0,90 (V), > 0,85 (H) o IMC > 30 kg/m ²	Perímetro cintura: varones ≥ 94 cm; mujeres ≥ 80 cm	Perímetro cintura: varones ≥ 102 cm; mujeres ≥ 88 cm	IMC ≥ 25 kg/m ²	Perímetro de cintura: (especifico poblacion) Europeos: varones > 94 cm; mujeres > 80 cm y al menos 2 de los siguientes criterios
Lípidos	TG ≥ 150 mg/dl y/o cHDL < 35 mg/dl (V) cHDL < 39 mg/dl (H)	TG ≥ 150 y/o cHDL < 39 mg/dl (V y H)	TG: ≥ 150 mg/dl cHDL: < 40 mg/dl (V); cHDL: < 50 mg/dl (H)	TG: ≥ 150 mg/dl y cHDL: < 40 mg/dl (V); cHDL: < 50 mg/dl (H)	TG: ≥ 150 mg/dl o en tratamiento. cHDL: < 40 mg/dl (V); cHDL: < 50 mg/dl (H) o en tratamiento
Hipertensión	≥ 140/90 mm	≥ 140/90 mm Hg o en tratamiento	≥ 130/85 mm Hg	≥ 130/85 mm Hg	≥ 130/85 mm Hg o en tratamiento
Glucosa	IGT, IFG, DM2	IGT o IFG (pero no diabetes)	≥ 110 mg/dl (incluido diabetes)	IGT o IFG (pero no diabetes)	≥ 100 mg/dl (incluido diabetes)
Otros	Microalbuminuria Excreción urinaria de albúmina > 20 mg/24 h			Otras características de la resistencia a la insulina	

En abril del 2005, la Federación Internacional de Diabetes, en un Simposium Internacional en Berlín (IDF, 2005) específico sobre el SM y según acuerdo unánime de más de 2.500 expertos de todo el mundo, estableció que el diagnóstico de este síndrome se haga con el dato fundamental de la presencia de la obesidad central, estableciendo nuevos criterios para definir el SM que difieren de la ATP III (NCEP, 2001). La obesidad abdominal se constituye como piedra angular de la definición con valores específicos según etnias. El

punto de corte para el perímetro abdominal se reduce en 8 cm. para la etnia europea y se contempla como criterio el estar recibiendo tratamiento farmacológico para la dislipidemia. La glucosa basal se reduce a valores de 100 mg/dl y cuando se encuentren valores por encima de éstos se recomienda la sobrecarga oral de glucosa, pero esta condición no es estrictamente necesaria para definir SM (**Tabla 17**).

Desde que la IDF propuso su nueva definición han tenido lugar algunos acontecimientos muy interesantes y también, ciertamente, muy controvertidos. La Asociación americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (EASD), han protagonizado una discusión sobre la base de impugnar o defender la propia existencia del cuadro, publicando un artículo con un título inquietante: *The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal* (Kahn, Buse, Ferrannini, y Stern, 2005). En este informe conjunto se siembra un grado de incertidumbre acerca del diagnóstico, considerando que el concepto está pobremente definido, que se utiliza de forma inconsistente y que es necesario llevar a cabo más investigaciones sobre el mismo. Señalando que no se deberían diagnosticar a personas con este síndrome, ni tratarlo como una enfermedad, hasta que la ciencia deje las cosas claras (Kahn et al.).

Pocos días más tarde se publicó en la revista “Circulation” un artículo firmado por un grupo de no menos destacados investigadores, donde se extraen conclusiones, que contrariamente al trabajo mencionado, refuerzan el concepto sobre la existencia del Síndrome Metabólico (Grundy et al., 2005).

La crítica de la ADA/EASD está excesivamente centrada en aspectos de carácter semántico. La IDF y la comunidad cardiovascular están fuertemente unidas, en la consideración de que este grupo de factores de riesgo estrechamente relacionados con la ECV, constituye una razón excelente para definir un síndrome (Zimmet, Alberti y Serrano, 2005).

La IDF también respondió a estas observaciones con una serie de afirmaciones muy rotundas en diversas publicaciones como “The Lancet”. A su criterio el SM es una herramienta clínica de gran valor para el médico, en dirección a la identificación de pacientes en riesgo de padecer ECV. Aunque sus mecanismos causales no están del todo dilucidados, la obesidad central y la insulinoresistencia son condiciones comunes (Alberti, Zimmet y Shaw, 2005).

En la línea que vienen manteniendo algunos autores como Reaven, la obesidad no siempre es coincidente con insulinoresistencia, sino que más bien es un predictor o factor facilitador de la misma. En este sentido de Reaven y la OMS emplean el concepto de SM basado en la insulinoresistencia (concepto fisiopatológico del conjunto de factores que predisponen a patología cardiovascular). En otra línea, la ATP-III y la IDF, utilizan criterios más bien clínicos (no consideran la insulinoresistencia imprescindible) (Onat et al., 2006).

Por otra parte, es muy importante destacar el hecho de que, posteriormente a las críticas ofrecidas por la ADA/EASD, la American Heart Association y el National Heart, Lung, and Blood Institute han publicado una clasificación ATP-III actualizada (**Tabla 18**) acerca del síndrome metabólico (Grundy et al., 2005b). En esta clasificación no se considera necesario el criterio del incremento del perímetro de la cintura en los pacientes en que hay otros tres factores de riesgo. La definición ATP-III también contempla una disminución del valor umbral del perímetro de la cintura en lo relativo al riesgo, sobre todo en las personas de origen asiáticoamericano.

Tabla 18.- Actualización de la definición ATP-III. American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. 2005

La presencia de 3 de los 5 criterios que se recogen a continuación constituye un diagnóstico de síndrome metabólico

Valores umbral categóricos:

- Incremento del perímetro de la cintura^a: 102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres
- Elevación de los triglicéridos: 150 mg/dl (1,7 mmol/l), o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos^b
- Disminución del cHDL: 40 mg/dl (0,9 mmol/l) en los varones, 50 mg/dl (1,1 mmol/l) en las mujeres, o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL^b
- Elevación de la presión arterial: 130 mmHg la sistólica y 85 mmHg la diastólica, o bien tratamiento medicamentoso de la hipertensión
- Elevación de la glucemia en ayunas: 100 mg/dl o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia

^a Algunos adultos estadounidenses de origen no asiático (p. ej., personas de razas blanca o negra, y de origen hispano) con un incremento marginal del perímetro de la cintura (p. ej., 94-102 cm en los varones y 80-88 cm en las mujeres) pueden presentar una resistencia frente a la insulina con un componente genético importante; en estas personas se pueden conseguir efectos beneficiosos importantes a través de las modificaciones en los hábitos del estilo de vida, de la misma manera que en los varones que presentan incrementos categóricos en el perímetro de la cintura. En las personas de origen asiático-americano parece apropiada la disminución del valor umbral del perímetro de la cintura (p. ej., 90 cm en los varones y 80 cm en las mujeres).

^b Los fibratos y el ácido nicotínico son los fármacos utilizados con mayor frecuencia en los pacientes con elevación de los triglicéridos y con disminución de las concentraciones de cHDL. En los pacientes que toman cualquiera de estos fármacos se presupone la elevación de los triglicéridos y la disminución del cHDL.

Los nuevos criterios de la ATP-III (Grundy et al., 2005) y los formulados por la IDF (Alberti, Zimmet y Shaw, 2005) son prácticamente iguales, y además también lo son sus recomendaciones respecto al tratamiento clínico.

En conclusión, la nueva definición de la IDF aborda necesidades clínicas y de investigación, representando una herramienta diagnóstica asequible e idónea para su aplicación en los distintos grupos de población de todo el mundo, y estableciendo una lista de posibles criterios adicionales que deberían ser incluidos en los estudios epidemiológicos y en otros estudios de investigación que se realicen acerca del síndrome metabólico (Zimmet, Alberti y Serrano, 2005).

Un problema que me suscita la nueva clasificación de la IDF es el aumento del número de pacientes considerados de riesgo (y por tanto susceptibles de tratamiento más intensivo). Es evidente que mayor número de paciente admitidos con la clasificación IDF significa menor riesgo cardiovascular de dicho grupo de pacientes (posiblemente sea mejor seleccionar pocos pacientes con mucho riesgo con la clasificación ATPIII que seleccionar a más pacientes con menos riesgo).

3.6.- OBESIDAD.

Es una enfermedad metabólica crónica, de etiología multifactorial, cuya prevalencia esta en continuo aumento, de gran trascendencia social, sanitaria y económica, que constituye un problema importante de salud pública. Tanto es así que la *International Obesity Task Force* (IOTF) y la organización mundial de la salud (OMS), han definido a esta como la epidemia del siglo XXI (WHO, 2000, 2003).

La obesidad, sobre todo la de distribución central, supone un incremento importante de la morbi-mortalidad cardiovascular y de otras enfermedades, por su asociación con ellas, como la hipertensión, la dislipemia, la diabetes tipo 2, la patología biliar, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, la osteoartropatía y ciertos tipos de cáncer (Key et al., 2004; Hu et al., 2005). En los casos mas graves de obesidad esta demostrado la relación existente entre la ECV y el acortamiento significativo de la esperanza de vida (Fontaine, Redden, Wang, Westfall y Allison, 2003).

En este sentido algunos investigadores creen que se debe a una relación indirecta mediada por otras patologías asociadas (diabetes, hipertensión y dislipemia); sin embargo

otros, creen que la obesidad es un factor de riesgo independiente de ECV (Kim, Owen, Williams y Adams-Campbell, 2000). Fue en el estudio de Framingham (Hubert, Feileib, McNamara y Castelli, 1983) donde se demostró por primera vez esta independencia. Posteriormente y en el *Honolulu Heart Study*, se observó que la EC se correlacionaba débilmente con el índice de masa corporal (IMC), pero fuertemente con la obesidad central. Por ello la *American Heart Association*, clasifica la obesidad como un factor de riesgo mayor para la EC.

Según resultados de la ENS (2003), la prevalencia de la obesidad en la población adulta española, es del 13,6%, siendo mayor en las mujeres. Sin embargo en todos los grupos de edad hasta los 45 años, el hombre presenta mayores porcentajes y es a partir de esta edad cuando se invierte esta prevalencia. El sobrepeso en adultos alcanza el 36,8%, siendo más elevada en hombres (46,4%) en comparación con el grupo de mujeres (32,9%). En conjunto, el exceso ponderal afecta al 50,4% de la población mayor de 18 años.

En los sujetos mayores de 65 años, la obesidad experimenta un incremento significativo en relación con edades más jóvenes, estimándose en un 35% (30,9% en varones y 39,8% en mujeres), aumento que se mantiene hasta el umbral de los 75 años (Aranceta, Serra, Fox y Moreno, 2005).

La evolución temporal de la obesidad en adultos, según datos de la ENS (1987-1997), reflejan un aumento en torno a 5 puntos porcentuales (Rodríguez-Artalejo et al., 2002). En los varones entre 55 y 64 años la sobrecarga ponderal ha aumentado en 8 puntos y en las mujeres mayores de 65 años ha pasado del 16,3 al 25,4% en el mismo período. Este aumento de la obesidad ha sido más acusado en las personas con menor nivel educativo. En líneas generales, parece que en la última década la obesidad ha aumentado en mayor medida en el colectivo de varones que en las mujeres, en las que el aumento se estima en torno a un punto porcentual, por una compensación entre las mujeres con mayor nivel educativo (Aranceta-Bartrina et al., 2005).

Los estudios de seguimiento realizados en algunas CC.AA., como el estudio DORICA, reflejan que las CC.AA. con mas alta prevalencia son Andalucía y Murcia con porcentajes entre 18-25% y las mas bajas Cataluña y Aragón con datos entre 8-14%.

La prevalencia de obesidad en España se sitúa en un punto intermedio entre los países del norte de Europa, Francia y Australia, con las proporciones de obesidad más bajas, y

EE.UU. y los países del este europeo, que presentan en la actualidad las tasas más elevadas (IOTF, 2004). La base de datos del IMC de la OMS refleja que en la actualidad al menos 300 millones de adultos son clínicamente obesos, y en países como EE.UU. y el Reino Unido más del 20% de su población presenta valores del IMC de 30 Kg. /m² o superiores, es decir, más del 20% de sus ciudadanos son obesos (Aranceta et al.).

3.6.1.- CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD.

Los comités internacionales de expertos (OMS) y los consensos de la SEEDO (1995 y 2000) recomiendan el empleo de datos antropométricos, para la clasificación corporal individual y colectiva, especialmente el IMC (peso en kilogramos dividido por la talla en metros al cuadrado) como indicador de adiposidad corporal.

Tabla 19.- Criterios para definir la obesidad en grados, según IMC (OMS,1998)	
Valores límites del IMC	
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad grado I	30-34,9
Obesidad grado II	35-39,9
Obesidad grado III	> 40

El punto de corte para definir y clasificar la obesidad es arbitrario, y por tanto susceptible de cambios. Han sido varias las sociedades nacionales e internacionales que han propuesto tablas para ello. La OMS utiliza como criterio, el índice de masa corporal (IMC) y estratifica a esta, en diferentes grados como podemos apreciar en la **Tabla 19** (WHO, 1998; the Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, 1998), considerando obesidad, un valor del IMC igual o mayor de 30 Kg. /m².

Por otra parte el Consenso de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

Tabla 20.- Clasificación y estratificación de la obesidad, según IMC (SEEDO, 2000)	
Valores límites del IMC	
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad tipo I	30-34,9
Obesidad tipo II	35-39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40-49,9
Obesidad tipo IV (extrema)	> 50

(SEEDO, 2000) incluye, un grado más de obesidad (extrema) y una subdivisión del sobrepeso en dos categorías (**Tabla 20**): grado I (IMC 25-26,9) en el que no se considera necesaria la intervención médica a no ser que exista un patrón abdominal de distribución de la grasa o factores de RCV asociados, y grado II (IMC 27-29,9) en la

que siempre está indicada la intervención médica. Sin embargo, un IMC < 25 Kg. / m² no

indica ausencia de RCV, ya que existen grandes variaciones en el riesgo, a partir de un $IMC \geq 20 \text{ Kg./m}^2$ (Ashton, Nanchahal y Wood, 2001), e incluso en la franja del IMC entre 20-25 Kg./m^2 , la relación con el riesgo también esta condicionada por el patrón de distribución de la grasa corporal (Liu y Manson, 2001).

3.6.2.- PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS INDICATIVOS DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL.

También tiene gran interés conocer el patrón de distribución de la grasa corporal por su estrecha relación con el riesgo cardiovascular. Para ello se utilizan índices, como: cintura/cadera (ICC), conicidad (IC) y circunferencia de la cintura (CC) (**Tabla 21**).

El ICC es aceptado como un buen indicador de la obesidad central (abdominal o androide) y, aunque no están claramente definidos los valores a partir de los cuales se observa un aumento del riesgo cardiovascular, se han propuesto como valores delimitadores del riesgo, >1 en varones y $> 0,85$ en mujeres. Si bien este índice no permite diferenciar si se trata de una acumulación perivisceral o subcutánea.

El Índice de Conicidad (IC) se utilizará para evaluar la adiposidad abdomino-visceral teniendo en cuenta que incluye el perímetro de la cintura ajustado respecto del peso y la talla de cada uno de los sujetos. Los valores se encuentran entre 1,0 (el cilindro perfecto) y 1,73 (el doble cono perfecto) y no tiene unidades. $IC = \text{Circunferencia Cintura} / (0,109 \sqrt{\text{Peso/Altura}})$ donde la circunferencia de cintura está en metros, el peso en kilos y la altura en metros.

El CC es el parámetro antropométrico mas atractivo como indicador de riesgo asociado a aumento de la grasa abdominal, ya que además de su buena correlación con la acumulación de grasa perivisceral (Pouliot et al., 1994), tiene la ventaja de su sencillez y fácil interpretación, aunque es muy variable de unas poblaciones a otras y por tanto difícil de estandarizar. La Federación Internacional de Diabetes, en su ultima definición sobre el SM, establece los valores específicos de este perímetro para los diferentes grupos étnicos (IDF, 2005) (**Tabla 22**).

Tabla 22.- Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos

País/grupo étnico	Perímetro de la cintura (parámetro de la obesidad central)
Europeos	Varones ≥ 94 cm Mujeres ≥ 80 cm
Asiáticos del sur y Chinos	Varones ≥ 90 cm Mujeres ≥ 80 cm
Japoneses	Varones ≥ 85 cm Mujeres ≥ 90 cm

La clasificación se debe realizar por el grupo étnico, y no por el país de residencia. IDF, 2005.

La CC muestra una gran correlación con la grasa corporal y abdominal total y con la abdominal subcutánea (Len, Han y Deurenberg, 1996). En Los Últimos años se ha puesto en duda si es la grasa visceral o la adiposidad general, la determinante principal del riesgo de morbi-mortalidad (Seidel y Bouchard, 1997). En este sentido existen

algunos trabajos, en los que se demuestra que la grasa visceral podría ser mas importante para enfermedades como la DM2 (Carey et al., 1997) y el AVC (Walker et al., 1996), mientras que la adiposidad general lo sería para el riesgo de enfermedad coronaria (Valdez, 1991) y la mortalidad (Folson et al., 1993).

Tabla 21.- Valores de riesgo según la distribución de la grasa corporal (datos antropométricos)

Criterio	Valores límite	
	Varones	Mujeres
Índice cintura-cadera (SEEDO)	> 1	> 0,90
(OMS)	> 1	> 0,85
Circunferencia de la cintura (SEEDO)	> 95 cm.	> 82 cm. valores de riesgo
	> 102 cm.	> 90 cm. riesgo elevado

3.6.3.- DISTRIBUCIÓN, MECANISMO Y PERFIL METABÓLICO DE LA GRASA CORPORAL.

El IMC se correlaciona con el contenido graso corporal total, siendo la obesidad abdominal un elemento adicional a los riesgos que supone la obesidad para la salud.

La obesidad asociada a otros FRCV es responsable de un mayor riesgo, que además como esta demostrado, están íntimamente ligados de forma específica a la distribución abdominal de la grasa corporal (**Tabla 23**).

Esta forma de distribución de la grasa se relaciona, de manera independiente, con la morbimortalidad cardiovascular a través del síndrome metabólico.

Tabla 23.- Factores de riesgo cardiovascular asociados a obesidad visceral

- Resistencia a la insulina/hiperinsulinemia
- Alteración del metabolismo hidrocarbonado
- Niveles bajos de HDL
- Niveles elevados de triglicéridos
- Aumento de la apolipoproteína B
- Partículas de LDL pequeñas y densas
- Aumento de fibrinógeno
- Aumento de PAI
- Aumento de proteína C reactiva
- Aumento de TNF- α
- Aumento de IL-6
- Microalbuminuria
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Hipertensión sistólica
- Arteriosclerosis

Obtenida de Zugasti y Moreno. Revista Española Obesidad. 2005.

Se acepta que la obesidad es un factor iniciador importante de la resistencia a la insulina, mediante un aumento de los ácidos grasos libres (AGL), en la circulación portal y periférica, dificultando con ello el metabolismo hepático de la insulina y, potenciando la hiperinsulinemia (**Figura 11**).

También está suficientemente constatado que los AGL procedentes de la grasa visceral se movilizan más rápidamente que los procedentes de la grasa subcutánea, al

parecer por un mayor efecto lipolítico de las catecolaminas y un menor efecto antilipolítico de la insulina (Bonadonna y Bonora, 1997; Arner, 1998), dado que esta, al contrario que las catecolaminas, estimulan la lipoproteinlipasa (LPL) que es un regulador clave del depósito de TG en los adipocitos a partir de los TG circulantes.

En la obesidad visceral o central existe una resistencia al estímulo de la LPL por la insulina y un aumento de la lipólisis inducida por las catecolaminas (Ronden et al., 1996), lo que producirá un aumento de AGL en la circulación sistémica que originará hiperinsulinemia periférica por varios mecanismos:

- Estimulo de las células beta pancreáticas.
- Disminución de la utilización periférica de la glucosa, ya que inhiben el transporte de la glucosa, y la disminución de la utilización hepática de la insulina al inhibir el "binding" de la insulina así como su degradación (Kelley et al., 1996; Ronden et al.).
- Disminución de la aclaramiento de los triglicéridos, un aumento de la síntesis y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y un aumento de la actividad de la lipasa hepática, lo que dará lugar a una extracción de lípidos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL), originando partículas LDL más pequeñas y densas y HDL de menor tamaño (Brunzell y Hokanson, 1999).

-
- Disminución de la sensibilidad y de la captación hepática de la hormona debida a un aumento en el flujo portal de ácidos grasos libres.

La hiperinsulinemia periférica producida da lugar a antilipolisis, contribuyendo a su vez al aumento de grasa visceral abdominal (**Figura 11**).

La resistencia a la acción de la insulina en las personas obesas se produce por un doble mecanismo:

- Disminución del número de receptores para la insulina. El recambio de los receptores de insulina está acelerado y su número global disminuido. Así, los niveles de insulina circulante se mantienen elevados.
- Defectos específicos a nivel post-receptor. Se han descrito dos polimorfismos de aminoácidos en los codones 513 y 972 de la proteína sustrato-1 del receptor de insulina (IRS-1). Dichos polimorfismos están relacionados con cambios en la sensibilidad a la insulina y otros FRCV (hipertrigliceridemia, hiperglucemia) en obesos jóvenes.

Esta resistencia a la insulina es ligera en el tejido adiposo y en el hígado, mientras que en el músculo esquelético la resistencia es intensa. Por tanto, mientras que en los sujetos delgados la captación de glucosa se produce fundamentalmente por el tejido muscular, en los obesos la captación se produce en los adipocitos. Esta marcada resistencia a la insulina muscular podría, por consiguiente, ser un mecanismo importante que contribuyera a la perpetuación de la obesidad, ya que la transferencia de nutrientes al tejido adiposo podría causar hipertrofia e hiperplasia de este tejido.

3.6.4.- RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y OBESIDAD.

Obesidad y arteriosclerosis son dos procesos multifactoriales, entre los que existen numerosos nexos de unión, que explican la gran morbi-mortalidad cardiovascular del obeso, hasta ahora sólo evidenciada en el plano epidemiológico (Framingham). A pesar de ello, está suficientemente demostrado que este aumento de la mortalidad cardiovascular y total, se debe en gran parte, a la coexistencia con la resistencia a la insulina, la

hiperinsulinemia, la dislipemia, la HTA, la DM tipo 2, los factores protrombóticos y la hipertrofia ventricular izquierda.

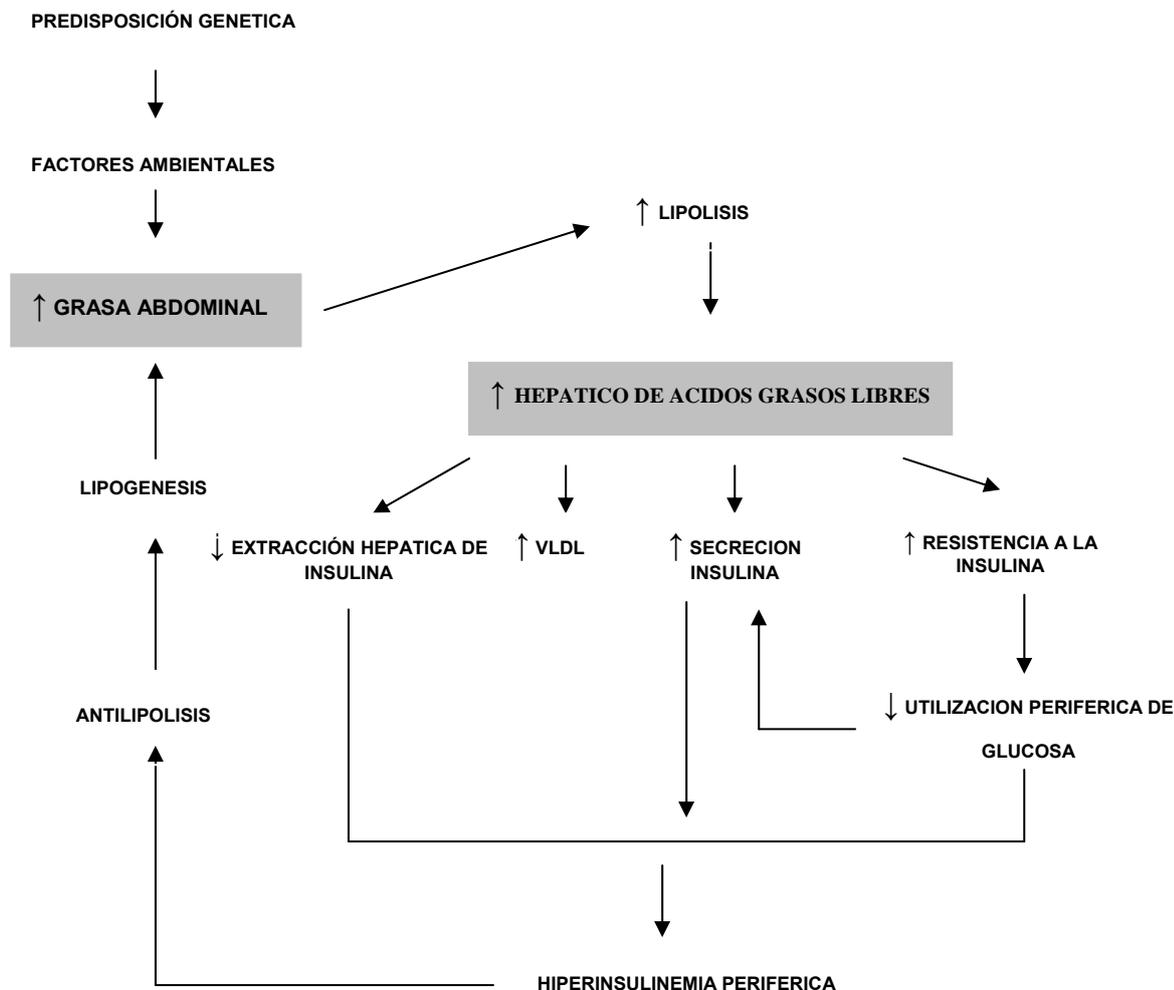


Fig.11.- Grasa visceral y sensibilidad a la insulina. Papel de los ácidos grasos libres (Wajchenberg, 2000).

Datos del estudio Framingham demuestran que la obesidad es un factor predictivo significativo e independiente de enfermedad cardiovascular, especialmente en mujeres (Hubert, Feinleib, McNamara y Castelli, 1983).

Tanto la mortalidad general como la de origen cardiovascular aumentan en los adultos con el IMC, sobre todo en jóvenes y de forma independiente de otros factores cardiovasculares (Stevens y cols, 1998). La curva de mortalidad tiene forma de U debido al aumento de mortalidad en relación con IMC por encima o por debajo de la normalidad, de tal forma que las menores tasas de mortalidad ocurren en individuos de peso normal (Calle y cols, 1999, Flegal y cols, 2005). No hay acuerdo en cuanto a un aumento de mortalidad en el rango de sobrepeso sobre todo conforme aumenta la edad (Flegal y cols, 2005; McGee, 2005).

Las alteraciones más características del perfil lipídico de los obesos son: a) hipertrigliceridemia, b) disminución de cHDL (criterios diagnósticos del síndrome metabólico) y c) presencia de partículas densas, pequeñas y muy aterogénicas de cLDL.

La hipertrigliceridemia se debe a la llegada masiva al hígado de ácidos grasos libres que estimulan la síntesis de triglicéridos y la secreción de VLDL, además otro mecanismo responsable de la hipertrigliceridemia es la menor actividad de la lipoproteinlipasa, que favorece la hiperlipemia posprandial y el descenso de los valores de HDL.

Es el incremento del número de cLDL pequeñas y densas junto con el descenso del cHDL, facilitadas por la hipertrigliceridemia, las que crean las condiciones metabólicas generales apropiadas para el desarrollo del proceso aterogénico (Zugasti y Moreno, 2005). Distintos estudios epidemiológicos han demostrado una estrecha relación entre la obesidad y la hipertensión. Según datos del estudio Framingham, la obesidad justifica el 78% y el 65% de la hipertensión esencial en hombres y mujeres respectivamente. Asociación que varía con la edad, el sexo y la raza, y es más fuerte en sujetos jóvenes, varones, menores de 40 años (Gonzalez Albarran y Garcia Robles, 1999).

Un aumento del IMC de 1,7 o 1,25 Kg. / m² en hombres y mujeres respectivamente o un aumento en la circunferencia abdominal de 4,5 cm en hombres y de 2,5 cm en mujeres suponen un aumento de la presión arterial sistólica en 1 mm de mercurio (Engeli y Sharma, 2002).

Entre los mecanismos que, explican la hipertensión en el obeso están la hiperinsulinemia, la hiperleptinemia, la hipercortisolemia, la disfunción renal, la alteración vascular, la hiperreactividad del sistema nervioso simpático y del sistema renina angiotensina y la actividad del péptido natriurético. Además del fallo renal a largo plazo producido por

pérdida de nefronas funcionantes, causadas por la HTA que a su vez contribuyen al aumento de presión arterial y, crean un círculo vicioso.

El riesgo de que un obeso presente un evento coronario es tres veces superior con un IMC mayor de 29 Kg. /m² si lo comparamos con aquellos que tienen un IMC menor de 21 (Manson et al., 1995). El incremento de peso tiene una relación lineal directa con la enfermedad cardíaca, sobre todo si el aumento es mayor de veinte kilogramos. Todo esto se debe fundamentalmente a que el aumento del gasto cardíaco asociado a la obesidad produce miocardiopatía y fallo cardíaco en ausencia otros FRCV.

Se puede considerar la obesidad, sobre todo la de distribución central, como un factor causal de diabetes tipo 2 en sujetos genéticamente predispuestos. Los factores más importantes para el desarrollo de diabetes serían el aumento de la oxidación lipídica y, sobre todo, la duración de la obesidad. El riesgo de padecer diabetes aumenta a partir de un IMC de 22 Kg. /m² (Colditz et al., 1990).

Mediante el análisis multivariado, en muchos estudios de observación se ha encontrado una correlación fuerte y positiva entre la obesidad y el riesgo coronario. Cuando se analizan estadísticamente FRCV, como la HTA, la DM y la dislipemia, habitualmente la obesidad no aparece como factor de riesgo independiente, reflejando que muchas de las consecuencias adversas de la obesidad están mediadas a través de los factores de riesgo metabólicos resultantes. Sin embargo, en algunos estudios de observación, prospectivos, a gran escala y de duración prolongada, entre ellos el estudio Framingham, indican que la obesidad guarda una relación independiente con la mortalidad por causas coronarias y cardiovasculares, tanto en mujeres como en varones (Hubert, Feinleib, McNamara y Castelli, 1983; Manson et al., 1995).

En general cuanto mayor es el sobrepeso, más elevado es el riesgo de mortalidad por causas coronarias. La pérdida inicial de peso se asocia generalmente a un descenso de la grasa abdominal, lo que contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina y los niveles de presión arterial. Asimismo, se puede observar una disminución en los niveles de triglicéridos y LDL con aumento de HDL, disminución de moléculas inflamatorias y procoagulantes. Por tanto, los cambios en el estilo de vida que promuevan una dieta equilibrada y ejercicio físico regular deben ser una de las medidas principales en el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades asociadas (Sowers, FACP y FAHA, 2003).

4.- FARMACOECONOMÍA EN LA PREVENCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.

En la revisión precedente ha quedado perfectamente reflejada la elevada prevalencia de la ECV y la importante morbi-mortalidad asociada, de manera que, de no tomarse las medidas adecuadas puede generar un gran deterioro de la calidad de vida de los pacientes, así como unos gastos económicos considerables, de ahí la necesidad de desarrollar e implantar todas las estrategias que sean realmente eficaces para su prevención y tratamiento. Es el empleo de fármacos la medida que normalmente se propone, cuando el riesgo es alto, debido a la existencia de varios factores de riesgo y/o presencia de lesiones, o bien, cuando fracasa el control de los factores de riesgo mediante cambios en el estilo de vida. Para el tratamiento farmacológico se utilizan protocolos establecidos por las diferentes sociedades de consenso en sus guías terapéuticas ya que este difiere según el estado clínico presentado por el paciente y el número de factores de riesgo a tratar, de este modo se facilita la labor del clínico dada la gran complejidad que supone la elección de los fármacos idóneos entre la variedad de grupos terapéuticos existentes, evitando además las posibles interacciones a tener en cuenta y las contraindicaciones de uso.

En la práctica diaria, sin apenas tiempo suficiente para adaptarlas a cada uno de los pacientes de un modo más particular, la aplicación de las guías se presta a cierta rigidez tanto en los diagnósticos como en los tratamientos, pudiendo darse la situación de estar empleando recursos más caros en pacientes con menos riesgo o poco cumplidores y por el contrario desatendiendo a otros con factores de riesgo de tipo emergente. De ahí que se plantee la necesidad de determinar qué medicamentos se están utilizando actualmente, en la prevención del riesgo vascular en la Atención Primaria y cuál es su coste directo, del mismo modo, consideramos fundamental relacionar dicho coste con el nivel de riesgo y el grado de control obtenido.

En el presente estudio, por tanto, pensamos que un enfoque Fármaco-económico y Fármaco-epidemiológico pueden ayudarnos a determinar la eficiencia en el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular, así como la adherencia a las guías terapéuticas.

4.1.- FÁRMACOECONOMÍA.

El numero creciente de tecnologías y terapias nuevas para la atención sanitaria, cada vez más sofisticadas pero también mas costosas, hace necesario tener muy en cuenta, en la actualidad, tanto el beneficio sobre el paciente como los costes que generan las estrategias planteadas, lo que supone que cualquier recomendación que se hiciera debería venir avalada por estudios sobre la relación entre coste y efectividad. Los estudios Fármaco-económicos tienen su origen en la limitación de los recursos y en la premisa de que hay que gastarlos con equidad, de la forma más eficiente posible, siendo la eficiencia, la relación coste/efecto.

La Fármaco-economía calcula, pues, la eficiencia (coste/efecto) de una opción terapéutica y la compara con otras alternativas con el fin de seleccionar aquella que presente una relación más favorable (Sanz Granda, 2005).

4.1.1.- TIPOS DE COSTES.

Referido a los gastos monetarios.

a) Directos. Relacionados directamente con la utilización de los servicios sanitarios.

A su vez se dividen en

- Médicos: Hospitalización, pruebas diagnosticas, consultas externas, material fungible, consumo de medicamentos y tratamiento de los efectos adversos de los fármacos, etc.
- No médicos: Transportes, servicios sociales, cuidados especiales, cambios en la alimentación, etc.

b) Indirectos. Relacionados con la capacidad productiva del individuo: Perdida de horas de trabajo, bajas laborales, incapacidades y muertes prematuras, disminución salarial.

c) Intangibles. Son los ocasionados por el sufrimiento, el dolor y los cambios de hábitos que la enfermedad genera en los pacientes, su familia, empresa, etc.

Sus efectos se miden a través de su transformación en términos clínicos, tales como:

Marcadores de riesgo: % de reducción Ej. de colesterol, mmHg , HbA_{1C}.

Síntomas: Días de dolor evitados, tiempo libre de síntomas.

Severidad: % de mejoría, complicaciones evitadas, estancias hospitalarias ahorradas.

Muerte: años de vida ganados, vidas salvadas.

Combinados: Años de vida ajustados a calidad ganada (QALY) (Quality Adjusted Life Years).

4.1.2.-TIPOS DE ANÁLISIS (Gallardo y Ruiz , 2003).

1) Análisis de coste-beneficio.

En este tipo de estudio tanto los costes como los beneficios se expresan en unidades monetarias. Permite comparar todo tipo de opciones entre si, aunque sus beneficios se expresen en unidades diferentes, pero se utilizan poco porque es difícil transformar unidades de eficacia y salud en términos monetarios.

2) Análisis de coste-efectividad.

Son los mas habituales debido a la facilidad de su realización. En estos estudios los coste se expresan en unidades monetarias y la efectividad se mide en unidades clínicas habituales como los años de vida ganados o el control de la tensión arterial, la glucemia, etc. Su mayor inconveniente es que solo permite comparar entre opciones similares y que tengan efectos que se midan en las mismas unidades.

3) Análisis de coste-utilidad.

Es el mas completo pero quizás el mas difícil de medir. Permite comparar alternativas con efectos diferentes que puedan medirse en términos de utilidad, cuya unidad conocida por las siglas inglesas QALY integra. Se mide con la ayuda de escalas muy complejas y diferentes, lo que dificulta el consenso sobre la metodología a emplear. Tiene la ventaja de introducir el concepto de calidad de vida en la evaluación fármaco-económicos, además permite comparar estudios sobre intervenciones de diferentes aspectos de la salud.

4) Análisis de coste-minimización.

Se utilizan cuando no existen diferencias entre las opciones a comparar en cuyo caso basta con seleccionar la más barata.

4.2.- FÁRMACOEPIDEMIOLOGÍA.

Se define como *“la aplicación del conocimiento, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de los efectos beneficiosos o adversos y usos de los fármacos en poblaciones humanas”*.(Laporte y Tognoni, 1993) Sus fines son, básicamente, evaluar la efectividad (eficacia en condiciones reales), seguridad y eficiencia (eficacia en función de los recursos invertidos) de las intervenciones y los programas de salud en torno al uso de los fármacos, como prevención o tratamiento, y además, analizar los patrones de utilización de los medicamentos, como punto de partida para conseguir su uso racional. (De Abajo, 2001). El término *“uso racional”* surgió tras la publicación de la primera Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS, en 1977 y se definió posteriormente en la Conferencia de Nairobi de la siguiente manera *“Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad”*. (OMS, 1985).

Abarca tanto las actividades de la Fármaco vigilancia (conocimiento de la seguridad de los fármacos una vez comercializados) como los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM). Consideramos que estos últimos son los que se adaptan a nuestros objetivos de investigación por lo que pasamos seguidamente a su descripción.

4.2.1.- ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS (EUM).

El hecho de que un mayor gasto en medicamentos no siempre trae consigo una mejora en los indicadores de salud, plantea la necesidad de analizar los patrones de utilización de los medicamentos en base a criterios de racionalidad.

Según la OMS los estudios de utilización de medicamentos tienen como objetivo de análisis *“la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una*

sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes" (Dukes, 1993).

En apartados anteriores ya se ha mencionado la preocupación que durante los últimos años viene generando el aumento del gasto farmacéutico. Este dato, sin embargo, tendríamos que situarlo en un contexto más global y disponer de una información detallada de las características de la utilización de medicamentos, para poder valorar dicho gasto. Pero no solo el factor económico es el que determinan la necesidad de plantear investigaciones sobre esta utilización, así, la incesante comercialización de nuevos fármacos, la también constante aportación de nuevos conocimientos sobre terapéutica a partir de ensayos clínicos y la creciente demanda de una asistencia de calidad, hacen necesario este tipo de análisis (Arnau y Vallano, 2000). Generalmente no se consideran EUM los trabajos sobre Farmacovigilancia ni los ensayos clínicos.

4.2.1.1.- OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS.

Los EUM tienen como objetivo final conseguir una práctica terapéutica óptima. A partir de sus resultados se puede:

- Obtener una descripción de la utilización de los medicamentos (UM).
- Valorar los datos obtenidos para identificar posibles problemas.
- Desarrollar intervenciones sobre los problemas identificados que nos permitan mejorar los beneficios terapéuticos, disminuir los efectos indeseados o el impacto económico.

Los problemas que se pueden detectar en los EUM son:

- 1) la utilización de medicamentos inadecuados, valorando la calidad de los medicamentos en función de su composición y de la información disponible sobre eficacia y relación beneficio/riesgo de los distintos principios activos.
- 2) la utilización insuficiente o excesiva del tratamiento farmacológico en una determinada enfermedad o indicación (sobre utilización o infrautilización).
- 3) la utilización excesiva o insuficiente de ciertos medicamentos en comparación con sus alternativas y en función de la relación beneficio/riesgo y beneficio/coste.
- 4) la utilización inadecuada de los medicamentos elegidos, respecto al esquema terapéutico (dosis, cumplimiento, etc.) comparándolo con los protocolos terapéuticos.

En el análisis cualitativo de los EUM se comparan diferentes características de la UM observada con un "patrón de referencia" considerado óptimo ("estándar"). Los "indicadores" son los parámetros que miden las diferencias entre la UM observada y el "patrón de referencia". Los patrones de referencia y los indicadores se suelen identificar en la bibliografía pero también pueden basarse en recomendaciones de las guías clínica y conferencias de consenso e incluso pueden ser de elaboración propia. (Figueras, Vallano y Narváez, 2003)

4.2.1.2.- CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE UM.

En función del elemento principal que pretenden describir, se clasifican en:

- 1.- Estudios de consumo: describen que medicamentos se utilizan y en que cantidades.
- 2.- Estudios prescripción-indicación: describen las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos.
- 3.- Estudios indicación-prescripción: describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones.
- 4.- Estudios sobre el esquema terapéutico: describen las características de la utilización práctica de los medicamentos (dosis, duración del tratamiento, cumplimiento, etc.).
- 5.- Estudios de los factores que condicionan los hábitos de utilización: describen características de los prescriptores, dispensadores, pacientes Ej. Automedicación.
- 6.- Estudios de las consecuencias prácticas de la utilización de los medicamentos: describen beneficios, efectos indeseados o costes reales del tratamiento farmacológico.
- 7.- Estudios de intervención: describen las características de la utilización de medicamentos en relación con un programa de intervención concreto (por ejemplo, protocolos terapéuticos, sesiones informativas, etc.) (Gallardo y Ruiz, 2003).

Señalaremos que, con frecuencia, un estudio concreto puede describir varios de los elementos citados.

4.2.2.- ESTUDIOS DE CONSUMO. VARIABLES DESCRIPTIVAS.

Para posibilitar el análisis cualitativo y cuantitativo del consumo de medicamentos se requiere una clasificación adecuada de las especialidades farmacéuticas y unos parámetros de medida cuantitativos uniformes. La OMS (1986) recomienda adoptar el sistema ATC/DDD sistema dual que comporta dos aspectos: la asignación de un código que expresa la composición cualitativa (principio/s activo/s) de cada especialidad farmacéutica comercial y el establecimiento de un valor de Dosis Diaria Definida (DDD) para esa composición, que permite cuantificar el consumo por principios activos y su comparación.

4.2.2.1.- CODIFICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN ATC.

El sistema de clasificación ATC o Anatómico Terapéutico Químico, clasifica los medicamentos en 14 grupos según el sistema u órgano sobre el cual actúan (**Tabla 24**).

Tabla 24.- Codificación de los principios activos. (ATC)

A= Aparato digestivo y metabolismo.
B= Sangre y órganos hematopoyéticos.
C= Sistema cardiovascular.
D= Dermatológicos.
G= Sistema genito-urinario y hormonas sexuales.
H= Preparaciones hormonales sistémicas, excluyendo hormonas sexuales.
J= Antiinfecciosos generales para uso sistémico.
L= Antineoplásicos y agentes inmunomoduladores.
M= Sistema músculo-esquelético.
N= Sistema nervioso central.
P= Productos antiparasitarios.
R= Sistema respiratorio.
S= Organos de los sentidos.
V= Varios.

Estos niveles se subdividen en dos niveles más que corresponden a subgrupos terapéuticos y un cuarto nivel que incluye el subgrupo químico-terapéutico.

La clasificación de los principios activos no es más que la continuación de la codificación de los subgrupos terapéuticos hasta el nivel del principio activo. Cada código ATC tiene 5 niveles, expresados por 7 dígitos alfanuméricos (**Tabla 25**).

Este sistema de codificación /clasificación presenta las siguientes ventajas.

- 1.- Está completa: todos los subgrupos terapéuticos están definidos hasta el 4º nivel (5 dígitos).
- 2.- Llega hasta la clasificación de principio activo.
- 3.- Está permanentemente actualizada.
- 4.- Existe un organismo técnico encargado de gestionarla, *el WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. (Oslo)
- 5.- Es internacional, lo cual facilita las comparaciones de consumo de medicamentos con otros países.
- 6.- Establece códigos permanentes para los principios activos; si un principio activo desaparece, el código libre no se emplea para nuevos principios activos.

A los efectos de la ATC, se entiende por principio activo una sustancia o asociación de ellas, que suponen la composición considerada como un todo de una especialidad farmacéutica, usada para una finalidad concreta. Quiere esto decir que:

- 1.- Todos los componentes de una especialidad constituyen a efectos del sistema un único principio activo; cuando tenga más de uno, se hablará de asociaciones o de principios activos compuestos; tienen un único código ATC y por tanto su consumo se considerará conjuntamente.
- 2.- Cuando una sustancia se usa para dos fines completamente diferentes, se consideran como principios activos diferentes, con códigos ATC diferentes. (Siles Gutiérrez, 2002).

Hay que señalar que el CGCOF adopta una Clasificación Anatómica Extendida (CA E) que

1º nivel	C	Sistema Cardiovascular	Grupo anatómico
2º nivel	C01	Terapia del Miocardio	Subgrupo terapéutico/farmacológico
3º nivel	C01A	Glicósidos Cardíacos	Subgrupo terapéutico/farmacológico
4º nivel	C01AA	Glicósidos de la Digitalis	Subgrupo químico/terapéutico/farmacológico
5º nivel	C01AA05	Digoxina Principio activo	

deriva de la clasificación Anatómica (MSC, 1989) la cual se detiene en el 4º nivel, el Consejo añade un nivel más pero sin

llegar al principio activo. Las distintas clasificaciones tienen limitaciones pero cualquiera de ellas puede emplearse en la realización de un EUM.

4.2.2.2.- DOSIS DIARIA DEFINIDA.

En los estudios de consumo, se han venido utilizando diferentes parámetros de medida como pueden ser el número de envases, unidades de dosificación (tableta, gotas, etc.), unidades de peso de sustancia activa (mg, g, etc.), número de prescripciones o los costes de los medicamentos.

Todos ellos presentan numerosos inconvenientes a la hora de establecer comparaciones, así, por ejemplo, el número de envases (que ya supone un obvio avance respecto del número de recetas), no contempla variables tan básicas como el tamaño o la dosificación, con lo que se le da el mismo valor a envases que pueden tener una cantidad total de principio activo, y por tanto un número de tomas o de administraciones, muy diferente. Por otra parte, incluso aunque se pudiera medir el consumo exacto en unidades físicas (mg, g, UI, etc.), no se podría usar para comparar consumos de diferentes principios activos entre sí, por sus diferencias de potencia.

El importe de los medicamentos no guarda relación con la significación fármaco terapéutica del consumo, sino que sólo expresa la importancia económica del gasto farmacéutico, además, el precio de los medicamentos está sujeto a oscilaciones en el tiempo. Por otra parte, medicamentos con composiciones idénticas pueden tener precios muy diferentes y obviamente no es válido para comparaciones internacionales.

La Dosis Diaria Definida (DDD) propuesta por la OMS es un parámetro de medida de la cantidad de medicamento consumido, que trata de paliar las deficiencias presentadas por los parámetros anteriores y representa el consumo medio diario de un medicamento.

Se define como *"la unidad técnica de medida y comparación que equivale a la dosis media diaria de mantenimiento cuando se utiliza en su indicación principal, por una vía de administración determinada, expresada en cantidad de principio activo"* (Siles Gutiérrez, 2001).

De modo que la DDD se expresa en forma de peso de sustancia activa, se refiere a la dosis de mantenimiento en adultos y suele corresponder a la dosis de tratamiento (no la utilizada en prevención). Normalmente las DDD son iguales para las distintas vías de

administración pero para los fármacos administrados en dosis claramente distintas según la vía de administración se establecen distintas DDD, una para cada vía.

Para medir el consumo farmacéutico con este parámetro (número de DDD), se debe calcular previamente la cantidad de principio activo, es decir, de un código ATC, expresada en unidades físicas (mg, UI, etc.) y luego dividir esa cantidad por la DDD asignada a ese principio activo, expresada en la misma unidad.

$$\text{n}^\circ \text{ de DDD} = \frac{\text{Medicamento total consumido durante 1 año (mg.)}}{\text{DDD del medicamento (mg.)}}$$

La DDD tiene en cuenta la diferente aportación al consumo total de las diferentes dosificaciones y tamaños, describe el consumo cualitativamente, y puede usarse perfectamente para comparar consumos de diferentes principios activos o subgrupos terapéuticos. Por supuesto, puede usarse para comparaciones internacionales, puesto que los valores de la DDD son oficiales en todo el mundo. Estas comparaciones se pueden hacer fácilmente con el número de DDD por mil habitantes y día (DHD = n° de DDD/1.000Habitantes/Día) (Pastor, Eiros y Mayo, 2002).

$$\text{DHD} = \frac{\text{UV} \times \text{FF/E} \times \text{C/FF} \times 1.000}{\text{DDD} \times \text{N}^\circ \text{ de habitantes} \times 365 \text{ días}}$$

UV = unidades vendidas.

FF/E = número de formas farmacéuticas por envase.

C/FF = cantidad de producto en cada forma farmacéutica.

Si se cruza el n° de DDD que tiene un envase de las diferentes presentaciones comerciales con su precio de mercado, se obtiene el Coste por Dosis Diaria Definida (CDDD, parámetro de gran utilidad para la contención del gasto). Este término es asimilable al de

Coste Tratamiento Día (CTD), aunque, este último se emplea más bien para patologías concretas y se estudia la dosis recomendada, y no la DDD. Este parámetro (CDDD), hace posibles las comparaciones de mercado para un mismo medicamento (interesante para la elaboración de guías fármaco terapéuticas), así como del coste de diferentes alternativas terapéuticas (principios activos) (Siles Gutierrez, 2002).

Existen también algunas limitaciones en la DDD. Así por ejemplo, su valor como aproximación a la exposición de una población a medicamentos se ve limitada ya que no equivale a la dosis diaria prescrita, además, no refleja las indicaciones por las que se utilizan los medicamentos. Por último, al igual que ocurre con los códigos ATC, no todos los principios activos que se utilizan actualmente en el SNS tienen asignado su valor de DDD, aunque de momento, han sido ya contemplados los medicamentos afectados por el Sistema de Precios de Referencia (Álvarez Luna, 2004).

Otra unidad de medida es la dosis diaria prescrita (DDP) que es la dosis media prescrita de un fármaco determinado en su principal indicación. En comparación con la DDD, la DDP permite una mejor estimación de la proporción de la población tratada; sin embargo, no es uniforme porque puede variar en las distintas zonas geográficas y dentro de una misma zona geográfica a lo largo del tiempo y por tanto, puede perder utilidad en los estudios comparativos. Tiene como inconveniente que la información sobre la dosis prescrita realmente a cada paciente es muy difícil de conseguir y requiere un diseño complejo que además suele tener unos costes elevados (Figueiras, Caamano, y Gestal Otero, 2000).

4.2.2.3.- OTRAS VARIABLES.

En los demás estudios se pueden incluir como variables descriptivas: la indicación, la estrategia terapéutica, el cumplimiento de la pauta, efectos indeseables etc.

4.2.3.- ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LA UM. PARÁMETROS DE MEDIDA CUALITATIVOS.

El análisis cualitativos pretende la identificación de distintos tipos de problemas, como ya se señaló en el apartado de objetivos de los EUM, para lo cual se pueden utilizar diferentes abordajes.

1.- Valoración la calidad de los medicamentos utilizados en cuanto a su idoneidad: según sea la composición y la información disponible sobre eficacia y relación beneficio riesgo en indicaciones concretas se le da a cada medicamento un índice de calidad. Los parámetros más utilizados son:

- número de principios activos que contiene el medicamento.
- inclusión del medicamento en determinadas listas restringidas ("lista de medicamentos esenciales de la OMS", formularios nacionales, etc.).
- "valor intrínseco" (VI) del medicamento. Según este, los medicamentos se pueden clasificar en dos tipos:
 - a. Medicamentos con valor intrínseco elevado y que son de primera o de segunda elección, es decir, los que han demostrado eficacia y tienen una relación beneficio/riesgo adecuada; (o sea, medicamentos con $VI = 1$).
 - b. Medicamentos con valor intrínseco no elevado, es decir los presentan una relación beneficio/riesgo desfavorable ($VI = 4$), los que son combinaciones a dosis fijas irracionales ($VI = 2$) y los que no tienen eficacia demostrada ($VI = 3$).
- Otro parámetro son las indicaciones y condiciones de uso autorizadas que se pueden utilizar como patrón de referencia en el análisis de la calidad de EUM prescripción-indicación. (Figueras, Vallano y Narváez, 2003).

2.- Valoración de la calidad en el nivel de exposición al tratamiento farmacológico en una determinada indicación o grupo de indicaciones, es decir, frecuencia con la que el problema se trata con medicamentos: comparar el índice de exposición observado con un patrón de referencia considerado como óptimo.

3. Valorar la calidad de la utilización de distintos fármacos disponibles que son eficaces en una misma indicación o grupo de indicaciones: comparar la frecuencia de utilización de los distintos fármacos con un patrón de referencia considerado óptimo y que suele consistir en la jerarquización del uso de las distintas alternativas sobre la base de determinados criterios como su eficacia, su relación beneficio/riesgo y su relación beneficio/coste. Este análisis puede aplicarse tanto si se identifican las

indicaciones por las que se prescribe un determinado fármaco como si se identifican los fármacos prescritos en pacientes con una indicación determinada.

4. Valorar la calidad de la utilización práctica de los medicamentos elegidos: comparar la vía de administración, dosis, intervalo de dosificación, monitorización de los niveles plasmáticos, duración del tratamiento, riesgo de interacciones, cumplimiento, costes y resultados clínicos con un patrón de referencia.

II.- JUSTIFICACIÓN

II JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en España causando anualmente algo más de 124.000 defunciones, y más de 6 millones de estancias hospitalarias en el mismo periodo. Se estima que estas enfermedades serán la segunda causa de morbimortalidad a nivel mundial en el año 2020, solo superadas por las enfermedades infecciosas. A pesar de lo incuestionable de las cifras anteriores, se ha observado en los últimos 10 años en nuestro país, una caída de la mortalidad por estas enfermedades, pero no así de los ingresos, estancias hospitalarias y gastos sanitarios derivadas de ellas, que siguen aumentando.

Y a pesar de que existen en España importantes estudios sobre la distribución, prevalencia e impacto de las ECV y sus factores de riesgo, queda aun, mucho por debatir y aclarar en un campo tan dinámico como el que nos compete, (sólo en los primeros 5 meses del año 2005 aparecen en Medline 724 artículos referidos al SM). Además existen muchas dudas sobre la idoneidad de las múltiples herramientas empleadas en nuestro país para el cálculo del riesgo cardiovascular.

Por otra parte el gasto farmacéutico (GF) es actualmente una de las principales preocupaciones de los gestores sanitarios, no sólo por su volumen, sino también por su ritmo de crecimiento. En España, el GF supone casi el 25% del gasto sanitario total, y más de la mitad del gasto generado en Atención Primaria (AP), con un crecimiento anual cercano al 12% (2005). Estas cifras nos dan una idea de la importancia del control del GF y el uso eficiente de los medicamentos.

Las ECV en España cuestan alrededor de los 7000 millones de euros anuales, absorbiendo el 7% del gasto sanitario total, donde la factura farmacéutica representa el 25% del total de los gastos sanitarios, y todo ello a pesar de ser nuestro país el segundo mas bajo de la UE, con un gasto aproximadamente de un 50% inferior a la media de los países de UE. ¿Esta realmente España dedicando pocos recursos a la salud cardiovascular?, sin lugar a dudas es un tema abierto al debate. Lo que parece obvio es que el coste de la ECV supone una importante carga económica para nuestro país.

Por todo ello nos planteamos en esta tesis realizar un estudio comparativo de conjunto, sobre el comportamiento de las diferentes ecuaciones para el cálculo de RCV

utilizadas en nuestro país, según las recomendaciones de las guías prácticas clínicas de diversas instituciones y sociedades (MSC, PAPPs; CEIPC), y también sobre el coste farmacéutico de estas.

Lo que nos permitirá observar que diferencias y coincidencias existen en cuanto a la estratificación de los niveles de riesgo según las tablas Americanas, Europeas y Españolas adaptadas. Todo ello en el contexto de un importante grupo de pacientes (3.187) derivados de atención primaria a endocrinología.

Hemos decidido realizar el estudio en la consulta de esta especialidad porque en ella se dan la suma de importantes aspectos, como el preventivo (prevención primaria y secundaria), y la naturaleza de los pacientes en los que concurren importantes y múltiples FRCV (diabetes, obesidad, HTA, dislipemia). Nos ha parecido especialmente interesante el aspecto preventivo secundario de este estudio, como fiel reflejo de la realidad sanitaria española, ya que los pacientes que tienen conocimiento sobre su riesgo cardiovascular son en su gran mayoría portadores de patología cardiovascular previa que acuden a consulta por este motivo.

En cuanto al gasto se analizará exclusivamente el coste farmacéutico (que presenta menores problemas de medición que el coste sanitario total) derivado del tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular. El estudio fármaco-económico valorará también la orientación terapéutica de estos pacientes y comprobará si cumplen los criterios clínicos recomendados por las guías. Así como observar las diferencias en el comportamiento económico al aplicar una u otra ecuación de cálculo de riesgo y si los recursos económicos se han aplicado de una manera adecuada según la estratificación de este riesgo.

III.- OBJETIVOS

III.- OBJETIVOS

A.- OBJETIVOS GENERALES

- Analizar el perfil de riesgo cardiovascular (antecedentes familiares de ECV, datos antropométrico, habito tabáquico, lípidos, tensión arterial y glucosa) e investigar los factores de riesgo mas influyentes, susceptibles de prevención en pacientes derivados desde Atención Primaria a consultas externas de Endocrinología.
- Estimar y comparar la estratificación del riesgo cardiovascular de estos pacientes con las ecuaciones de cálculo de riesgo cardiovascular que más se utilizan en España.
- Analizar la orientación terapéutica y los costes farmacológicos de los pacientes en estudio para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

B.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Estimar los niveles de presión arterial (sistólica y diastólica).
- Estimar los niveles de Glucemia (glucemia plasmática venosa y Hb A_{1c}).
- Estimar los niveles de lípidos (colesterol total, c-LDL, c-HDL y triglicéridos).
- Estimar la prevalencia de tabaquismo.
- Estimar la prevalencia de Sobrepeso y Obesidad.
- Estimar la prevalencia de la Dislipemia.
- Estimar la prevalencia de la diabetes (DM1 y DM2).
- Estimar la presencia de factores de riesgo cardiovascular mayores y de trastornos clínicos asociados, en estos pacientes.
- Estimar las características operativas de los diferentes modelos de predicción del riesgo cardiovascular.
- Estimar, estratificar y comparar los diferentes tipos de riesgo (absoluto, relativo y proyectado) en los pacientes del estudio con los cinco métodos de cálculo de riesgo cardiovascular que más se utilizan en nuestro medio (Framingham

Anderson, Framingham Wilson, REGICOR, DORICA, SCORE) y la adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular (CEIPC).

- Analizar los tratamientos prescritos y valorar la orientación terapéutica más adecuada para la prevención de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes del estudio.
- Medir el impacto económico del gasto farmacológico en las enfermedades y pacientes atendidos en la consulta de endocrinología.
- Valorar y comparar el coste farmacológico según las diferentes ecuaciones.

IV.- PACIENTES Y MÉTODOS

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se ha seguido un diseño observacional de carácter transversal, sobre una muestra de población de enfermos derivados, desde atención primaria, a un servicio de endocrinología, en el periodo 1999 a 2004. Los datos contenidos en las correspondientes historias clínicas, en el momento de su inclusión en el servicio, sirvieron para su posterior tratamiento en el cálculo de riesgo cardiovascular y análisis de uso de medicamentos. A tal efecto, se diseñaron bases de datos adecuadas que permitieron el registro y procesamiento de la información, como se detalla más adelante.

2.- POBLACIÓN Y MUESTRA

2.1.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE REFERENCIA.

De entre los usuarios de los servicios sanitarios de la Zona Norte de la provincia de Granada, se delimitaron, como referencia, los pacientes derivados desde atención primaria a las consultas externas de Endocrinología, del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, en el periodo anteriormente indicado, que ascendieron a un total de 3.187, de ambos sexos, convenientemente historiados.

2.2.- POBLACIÓN ELEGIBLE.

Constituida por los pacientes, de entre el total derivado en el periodo de referencia, con información suficiente para alcanzar los objetivos principales establecidos en el presente estudio. En concreto, registro de sexo, edad, antecedentes clínicos, datos antropométricos, hábitos (tabaco y alcohol), registro de presión arterial, perfil lipídico, diagnóstico actual y tratamiento farmacológico. De ellos, un total de 1.785 individuos fueron seleccionados como elegibles.

2.3.- MUESTRA.

De la población elegible fueron seleccionados los pacientes comprendidos en el rango de edad igual o superior a 25 años y menor o igual a 75, al objeto de acotar un segmento de edad comparable al de los estudios de referencia, para el cálculo de riesgo. Un total de

1.079 pacientes cumplieron tales criterios de inclusión, constituyendo la muestra definitiva de este estudio.

3. FUENTES DE INFORMACIÓN.

La información utilizada en este trabajo ha procedido básicamente de fuentes clínicas y farmacéuticas mecanizadas.

3.1.- INFORMACIÓN CLÍNICA.

Constituida por los datos incluidos en la historia clínica de los pacientes, en soporte informatizado, según un formulario confeccionado en Microsoft Access[®], al uso en la consulta de endocrinología, con la estructura que figura en el anexo I, que para el registro de la información correspondiente a los Antecedentes, Historia actual, Exploración y Tratamiento, utilizaba campos de texto, a partir de los cuales hubieron de extraerse los datos unitarios de las variables en estudio.

3.2.- INFORMACIÓN FARMACÉUTICA.

Para el capítulo de estudio de utilización de medicamentos, se ha recurrido a las bases de datos del Consejo General de Farmacéuticos (sistema BOT9 2004), que contienen entre otra, información acerca de los diferentes grupos terapéuticos y precios. Para su adecuada explotación se hizo necesario incorporar a la prescripción de cada paciente, la correspondiente codificación del medicamento, lo que permitió después el oportuno cruce con la base de datos de farmacia mediante gestión relacionada de las mismas.

3.3.- MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS.

La información contenida en las diferentes fuentes anteriormente indicadas, se trasladó a una base de datos maestra que disponía de campos correspondientes a las diferentes variables utilizadas y los elaborados a partir de éstas. Su estructura figura en el Anexo I. Para ello se utilizaron procesamiento manual y automatizado mediante aplicaciones de búsqueda, desarrollada por nosotros, que permitieron desglosar los

contenidos de los campos de texto originales, en información unitaria de las distintas variables.

Para el estudio de uso de medicamentos se generó otra base de datos, con la estructura que también se incluye en el anexo I, que, mediante las convenientes aplicaciones diseñadas se relacionaron con la de información de medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos y la base de datos maestra de nuestro estudio.

La explotación de datos que permitió el cálculo del riesgo cardiovascular, según los diferentes criterios, y los relativos al análisis del gasto farmacéutico se realizó mediante aplicaciones específicas, en lenguaje Clipper 5.0.

4.- DEFINICIÓN Y MEDIDA DE LAS VARIABLES.

En el presente estudio, se han utilizado variables correspondientes a sujetos, clínicas, de riesgo cardiovascular, y de utilización de fármacos.

4.1.- VARIABLES DE SUJETO.

- **Sexo:** Cualitativa binaria; 1= hombre 2= mujer.
- **Edad:** Cuantitativa.
- **Grupos de Edad:** Cualitativa ordinal:
 - 1: 25 a 39 años
 - 2: 40 a 49 “
 - 3: 50 a 59 “
 - 4: 60 años o más
- **Peso:** Cuantitativa (Kg)
- **Talla:** Cuantitativa (cm)
- **IMC:** Cuantitativa (Kg/m²)
 - Criterios:**
 - Normopeso: hasta 25 kg/ m²
 - Sobrepeso: 25 a 30 “

Obesidad: 30 ó más.

(según el *Expert Panel on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight* y SEEDO 2000).

- **Fumador:** Cualitativa binaria; 0= No fumador o exfumador de más de un año 1= Fumador.
- **Bebedor:** Cualitativa binaria; 0= No bebedor 1= Bebedor.

4.2.- VARIABLES CLÍNICAS.

4.2.1.- RELATIVAS A DISLIPEMIA.

(según criterio de la NCEP-ATP III)

- **Colesterol total.** Cuantitativa medida en mg/dL.
- **Grupos de colesterol.** Cualitativa ordinal de 3 niveles.
 - 1.- Deseable; < 200 mg/dL
 - 2.- Normal-alto 200 a 239 mg/dL
 - 3.- Alto; 240 ó más.
- **c-HDL.** Cuantitativa en mg/dL.
- **c-LDL.** Cuantitativa. “
- **Triglicéridos.** Cuantitativa. “

4.2.2.- RELATIVAS A HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

Para el estudio de la hipertensión se ha considerado la media de los dos últimos registros de presión arterial sistólica y diastólica realizados en consulta, espaciadas por seis meses.

- **PAS / PAD.** Cuantitativas, respectivamente en mmHg.
- **Grupos de Presión arterial.** Cualitativa ordinal, 7 niveles
(según criterio de la SEH-SEC, 2003)
 - 1.- Optima; < 120 / < 80.
 - 2.- Normal; 120 – 129 / 80 – 84.
 - 3.- Normal-Alta; 130 – 139 / 85 -89.

-
- 4.- HTA grado 1 (Leve); 140 – 159 / 90 – 99.
 - 5.- HTA grado 2 (Moderada); 160 -179 / 100 -109
 - 6.- HTA grados 3-4 (Grave); ≥ 180 / ≥ 110
 - 7.- HTA Sistólica aislada; ≥ 140 / ≤ 90

Cuando las cifras de PAS y PAD se sitúan en categorías distintas, debe utilizarse la que corresponde al rango más elevado.

4.2.3.- RELACIONADAS CON PATOLOGÍA DIABÉTICA:

En nuestro estudio se consideraron tanto diabéticos diagnosticados como aquellos otros pacientes no diagnosticados, con valores de glucemia basal superiores a 125 mg/dL, siguiendo el criterio del *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* (1997 ; 2003), para lo que se diseñaron las siguientes variables:

- **Glucemia;** Cuantitativa. Recoge los valores de glucosa en sangre, de los pacientes que disponían de datos para ello.
- **Diabetes;** Cualitativa binaria. Informa de la situación de cada paciente en cuanto al diagnóstico de diabetes mellitus. (1= No diabético 2= Diabético)
- **Tipo de diabetes;** Cualitativa ordinal de 3 niveles. Recoge el diagnóstico específico del tipo de diabetes.
 - 1.- No diabético
 - 2.- Diabético tipo 1
 - 3.- Diabético tipo 2
- **Hiper glucemia;** Cualitativa ordinal de 3 niveles. Recoge la situación de cada paciente de acuerdo con el criterio anteriormente reseñado.
 - 0.- No se dispone de datos de glucemia basal.
 - 1.- Normogluce mia: ≤ 100 mg/dL.
 - 2.- Gluc. basal alterada: ≥ 100 y ≤ 125 mg/dL.
 - 3.- Diabético > 125 mg/dL.

4.2.4.- RELATIVAS AL CÁLCULO DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

En lo referente a la estimación del riesgo CV, además del Riesgo Absoluto a 10 años, hemos creído interesante incluir el cálculo de otras expresiones de riesgo que nos permitirían establecer consideraciones de carácter epidemiológico y preventivo. Así, se han obtenido: el Riesgo Marginal que recoge la probabilidad de evento CV en la población no expuesta; el Riesgo Relativo, que evalúa la mayor probabilidad de evento en los expuestos, frente a los no expuestos; el Riesgo Atribuible, que mide la parte del riesgo absoluto que es atribuible a la exposición a los factores considerados; el Riesgo Proyectado, correspondiente al riesgo que tendría una persona a los 60 años (calculado sólo para los menores de esa edad, como resulta obvio); y finalmente, el Número Necesario de Pacientes a Tratar (NNT), que corresponde al número de individuos que sería necesario tratar para evitar un evento CV, dados un riesgo absoluto y marginal determinados. Los procedimientos seguidos se describen más adelante, en este mismo capítulo. En consecuencia, consideramos las variables:

- **Riesgo Absoluto a 10 años;** Cuantitativa, medida como porcentaje. Se generaron cinco variables de riesgo absoluto, correspondientes a cada una de los métodos de cálculo seguidos, Framingham (Anderson), Framingham (Wilson), Framingham adaptado (Regicor), Framingham adaptado (Proyecto Dorica) y Score.
- **Riesgo Comparativo;** Cuantitativa, en porcentaje. Como en la anterior, se crearon cinco variables, una para cada modelo utilizado.
- **Riesgo Relativo;** Cuantitativa, también en porcentaje y con el mismo número de ellas que en los casos anteriores.
- **Riesgo Atribuible;** Cuantitativa porcentual, en idénticas condiciones que en las precedentes.
- **Riesgo Proyectado;** Cuantitativa porcentual y en número de cinco.
- **NNT;** Cuantitativa continua, mide número de individuos. También se diseñaron una para cada función de estimación de riesgo.

-
- **Niveles de Riesgo Absoluto;** En un total de seis, una para cada una de las cinco ecuaciones de riesgo, y otra más según los criterios de la CEIPC, se generaron variables cualitativas ordinales, que permitieron trasladar el valor numérico hallado a categorías:
 - 1.- Riesgo bajo o nulo
 - 2.- Riesgo moderado
 - 3.- Riesgo alto
 - 4.- Riesgo muy alto.

Los criterios para establecer los diferentes puntos de corte se muestran en la **Tabla 26**.

- **Estado del Riesgo Absoluto;** Variable cualitativa binaria que permite, para cada uno de los criterios de estimación considerados, establecer la situación de riesgo límite considerable o no. (1= No riesgo límite 2= Sí riesgo límite), que justificaría acciones terapéuticas orientadas a una prevención secundaria. También se utilizaron seis variables, como en el caso anterior.

4.2.5- RELATIVAS A GRUPOS TERAPÉUTICOS.

La información relativa al tratamiento farmacológico y la orientada al estudio de utilización de fármacos y costes correspondientes ha exigido la manipulación de distintos tipos de variables:

a) Variables asistenciales y órdenes terapéuticas:

- **Registro de paciente;** Nominal. Código de identificación de cada paciente.
- **Grupo Terapéutico;** Nominal. Recoge el código de los diferentes fármacos.
- **FL_A02 ;** Nominal. Corresponde a los códigos de fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez.
- **FL_A10;** Nominal. Campo que contiene los códigos de antidiabéticos

-
- **FL_C01** a **FL_C09**; Nominal. Recogen los códigos de las especialidades que tratan afecciones cardiovasculares.
 - **FL_C10**; Nominal. Contiene los códigos de hipolipemiantes.
 - **FL_H03**; Nominal. Destinada a códigos de fármacos para terapia tiroidea.
 - **FL_N02**; Nominal. Contiene códigos de analgésicos.
 - **FL_N05**; Nominal. Corresponde a fármacos psicodélicos.
 - **Dosis diaria**; cuantitativa. Recoge la dosis diaria individual, para cada fármaco, prescrita para cada uno de los enfermos. Medida en número de dosis dispensables diaria de cada uno.

b) Variables para la cuantificación del coste de tratamiento:

- **PVP medio**; Cuantitativa. Contiene el precio medio de los fármacos, en euros, que corresponden a un código de grupo terapéutico dado.
- **Nº Unidades medio**; Cuantitativa. Recoge el promedio de unidades dispensables que contienen las especialidades definidas por un código de grupo terapéutico determinado.
- **Coste de unidad dispensable**; Cuantitativa. Es el precio medio que corresponde a una unidad dispensable de los fármacos definidos por un código de grupo terapéutico, medida en euros.
- **Coste de tratamiento diario individual**; Cuantitativa. Aporta el coste acumulado en euros de las dosis diarias individuales que corresponde a cada enfermo, según los fármacos y dosis prescritos.
- **Coste de NNT**; Cuantitativa. Corresponde al coste de tratamiento, en euros, que supondría el número mínimo de pacientes tratables (NNT), según el coste de TDI de cada paciente. Se utilizaron cinco variables coste de NNT correspondientes a cada uno de los modelos de cálculo del riesgo CV.

5.- PROCEDIMIENTOS.

Se detallan, a continuación, los procedimientos seguidos para la explotación de los datos y la obtención de parámetros de estimación de riesgo y de uso de medicamentos. Para una exposición ordenada de los mismos, se subdividen en: Manipulación básica de las fuentes de información, Aplicación de los modelos de predicción de riesgo CV y, por último, Procedimientos de cálculo para la obtención de parámetros derivados.

5.1.- MANIPULACIÓN BÁSICA DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN.

Como ha quedado indicado previamente, la información utilizada en este trabajo ha procedido de dos núcleos principales, a saber: uno, la base de datos de historias clínicas de una consulta de atención especializada de Endocrinología, que atiende pacientes derivados de primaria, de una zona determinada de usuarios del Servicio Andaluz de Salud, de la provincia de Granada y; dos, el sistema de información del medicamento que dispone el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacia, el cual contiene datos tanto farmacológicos como económicos.

Nuestra primera labor consistió en la normalización de los datos contenidos en la base de datos de historias clínicas, en formato de texto, en soporte Access de Microsoft®, cuya prolija información exigía, primero un proceso de extracción y, posteriormente, su transformación en variables unitarias que permitiesen su ulterior análisis. A tal efecto, generamos un fichero de datos con las variables definidas en el apartado anterior, en el cual tendrían que ser volcados los datos, ya depurados, de la base original. Este proceso exigió una parte de trabajo manual y otra automatizada, basada en la utilización de aplicaciones informáticas desarrolladas por nosotros, que actúan como motores de búsqueda. En síntesis, el algoritmo se basa en la definición de una secuencia que actúa como trazadora destinada a identificar y extraer un fragmento de texto en el cual está contenida la información que se desea. Posteriormente, un proceso secuencial identifica, dentro de ese fragmento, donde reside la secuencia numérica, en relación con una variable, que se desea extraer. Todo ello se lleva a un fichero previo de trabajo que permite un proceso de depuración, mucho más ágil que si se efectúa manualmente y, una vez asegurada, la información obtenida va incorporándose a la base matriz que constituirá el soporte

principal de información para el estudio. La estructura de los ficheros aludidos se presentan en el anexo I.

Por su parte, el estudio de uso de medicamentos exigió crear un soporte específico a tal efecto: la base matriz de tratamiento, la cual habría de vincularse simultáneamente con la de datos clínicos, por un lado, y con la de información del medicamento, por otro. La estructura de este fichero en formato DBF se muestra en el anexo I. Con ello hemos podido obtener información del grupo terapéutico al que pertenece cada fármaco utilizado por los pacientes de nuestra muestra; el número de unidades dispensables promedio que corresponde a dicho grupo, el coste medio de las mismas; el coste por unidad; y el coste acumulado por cada paciente.

En relación con la codificación de medicamentos, la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacia sigue el sistema ATC o Anatómico, Terapéutico Químico, que clasifica los medicamentos en 14 grupos según el sistema u órgano sobre el cual actúan:

A= Aparato digestivo y metabolismo.

B= Sangre y órganos hematopoyéticos

C= Sistema cardiovascular

D= Dermatológicos

G= Sistema genito-urinario y hormonas sexuales

H= Preparaciones hormonales sistémicas, excluyendo hormonas sexuales

J= Antiinfecciosos generales para uso sistémico.

L= Antineoplásicos y agentes inmunomoduladores.

M= Sistema músculo-esquelético

N= Sistema nervioso central

P= Productos antiparasitarios

R= Sistema respiratorio.

S= Organos de los sentidos

V= Varios

Cada uno de estos niveles se subdivide, a su vez, en dos niveles más que corresponden a subgrupos terapéuticos y un en cuarto nivel que incluye el subgrupo químico-terapéutico. Tenemos que señalar que el CGCOF adopta una Clasificación Anatómica Extendida (CAE)

que deriva de la clasificación del Ministerio de Sanidad y Consumo la cual se detiene en el cuarto nivel, el Consejo añade un nivel más pero sin llegar al principio activo.

5.2.- MÉTODOS CUANTITATIVOS DE PREDICCIÓN DE RCV.

Un aspecto importante, dentro de las estrategias de prevención que tratan de disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares en la población, lo constituye el desarrollo y aplicación de algoritmos predictivos del riesgo basados en la participación o no de una serie de factores, mediante una función de probabilidad asociada, que permiten calcular la probabilidad de desarrollar alguna manifestación cardiovascular en un periodo de tiempo dado. Desde un punto de vista metodológico, las diferencias estriban esencialmente en el modelo de distribución aplicado para el tratamiento de los factores de riesgo a considerar y en las características de la población a partir de la cual se obtiene la prevalencia de los diferentes factores de riesgo.

En definitiva, el objeto del modelo es determinar el riesgo, medido en términos de la probabilidad que un individuo, con unas características dadas, tiene de contraer una ECV. Tales características constituyen covariables que representan la incidencia o no del factor de riesgo o, incluso, la intensidad con la que éste aparece. Una forma de hacerlo es mediante modelos de combinación lineal del tipo:

$$P(\text{ECV}=1 / (X_1 \dots X_k)) = \alpha + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k$$

Siendo $(X_1 \dots X_k)$ el conjunto de covariables, y $\beta_1 \dots \beta_k$ los coeficientes de dichas covariables en la función lineal. Sin embargo, tales modelos requieren que el resultado se corresponda con una probabilidad y, en consecuencia, de que se encuentre en el intervalo 0 – 1, lo que obliga a una transformación de la variable que haga válido todos los resultados posibles de la ecuación, lo que conduce a métodos de regresión logística del tipo:

$$P(\text{ECV}=1 / (X_1 \dots X_k)) = \frac{e^{\beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k}}{1 + e^{\alpha + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k}}$$

El problema se centra, ahora, en la estimación de los coeficientes β , cuáles de entre todos ellos son los que han de considerarse (variables de la ecuación) y la medida de la bondad de ajuste del modelo. Una cuestión añadida al problema de la predicción, es el hecho de que, en la mayoría de los fenómenos epidemiológicos, el tiempo de exposición actúa como un factor de incremento de riesgo, razón por la cual esta variable ha de ser tomada en cuenta, bien como una más de la ecuación, o acotando el modelo mediante la consideración de que el evento se produzca en un plazo determinado. Tales circunstancias conducen a la aplicación de modelos temporales como el de *Riesgos Proporcionales de Cox*, caso de las ecuaciones Framingham-Wilson, REGICOR y la del estudio DORICA; o *paramétricos basados en la función de Weibull*, como en la función de Framingham-Anderson y SCORE. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, más importante que el valor en sí, del riesgo calculado, es la adopción de un criterio para considerar la alternativa terapéutica, en un paciente, a partir de un valor predictivo determinado. En la **Tabla 26** se muestran los criterios generalmente utilizados, no exentos de controversia, que motivan una notoria abundancia de publicaciones. Un objeto de especial interés constituye los criterios adoptados por los distintos métodos, para la delimitación de los valores de riesgo que permiten su clasificación en modalidades cualitativas, y la correspondencia que existe entre unos métodos y otros.

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN CUALITATIVA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR						
MÉTODOS		FRAMINGHAM (ANDERSON)	FRAMINGHAM (WILSON)	ADAPTADA (REGICOR)	DORICA	SCORE
NO ELEVADO	BAJO	<15	<15	<5	<10	<4
	MODERADO	15 a 19	15 a 19	5 a 9	10 a 19	4 a <5
SI ELEVADO	ALTO	20 a 29	20 a 29	10 a 19	20 a 39	5 a 7
	MUY ALTO	>= 30	>= 30	>= 20	>= 40	>= 8

Tabla.- 26.- Valores límites para la clasificación cualitativa del Riesgo Cardiovascular, según los diferentes métodos analizados.

Con tales criterios, a partir de los valores obtenidos de la aplicación de las diferentes ecuaciones, hemos generado variables cualitativas, una con cuatro modalidades, BAJO, MODERADO, ALTO y MUY ALTO y otra con dos: NO ALTO RIESGO, SI ALTO RIESGO; para cada una de las ecuaciones.

5.2.1.- CONFECCIÓN DEL MODELO FRAMINGHAM – ANDERSON:

Como se indica arriba, la ecuación clásica de Anderson corresponde a un modelo de regresión paramétrica. Considera el tiempo t desde el inicio hasta que se produce una enfermedad CV y dos parámetros: μ , que depende de la combinación lineal de factores de riesgo incidentes:

$$\mu = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_k \cdot X_k$$

y σ que corresponde a un parámetro escalar de $\ln(t)$. Tanto uno como otro dependen de los factores de riesgo y se cumple que la expresión: $(\ln(t) - \mu) / \sigma$, sigue una distribución de valores extremos, lo que implica que el tiempo t se ajusta a una distribución de Weibull. Para un mejor ajuste del modelo, el parámetro σ es transformado en su logaritmo neperiano, adoptando la expresión:

$$\ln(\sigma) = \theta_0 + \theta_1 \cdot \mu ; \quad \text{y de ahí:}$$

$$\sigma = e^{(-\theta_0 - \theta_1 \cdot \mu)}$$

Los valores desconocidos $\beta_0 \dots \beta_k$, θ_0 y θ_1 , son estimados por los autores mediante el método de máxima verosimilitud. De las dos formas propuestas por Anderson y cols. nosotros hemos considerado la que utiliza la presión sistólica, frente al uso de la diastólica. El resto de factores resulta codificado como sigue:

Factores comunes a ambos sexos:

$$a = 11,1122 - 0,9119 \cdot \ln(\text{PAS}) - 0,2767 \cdot \text{fumar}(0/1) - 0,7181 \cdot \ln(\text{COL}/\text{HDL}) - 0,5865 \cdot \text{HVI}$$

Factores diferentes según el sexo:

- En hombres:

$$m = a - 1,4792 \cdot \ln(\text{edad}) - 0,1759 \cdot \text{diabetes}$$

- En mujeres:

$$m = a - 5,8549 + 1,8515 \cdot [\ln(\text{edad}/74)]^2 - 0,3758 \cdot \text{diabetes}$$

Cálculo de los parámetros μ y σ :

$$\mu = 4,4181 + m$$

$$\sigma = e^{(-0,3155 - 0,2784 \cdot m)}$$

Finalmente, la probabilidad de ECV calculada para un individuo, en un número de años t , viene dada por la expresión:

$$P(\text{ECV} = 1 | (X_1, \dots, X_K)) = 1 - e^{-e^{(\ln(t) - \mu) / \sigma}}$$

que nosotros hemos calculado para $t = 10$ años.

En relación con la correspondencia cualitativa del riesgo estimado, según este modelo, se considera un riesgo alto a partir del 20%. Los niveles cualitativos establecidos son, en concreto: Riesgo bajo, menos de un 15%; moderado entre 15% y 19%; alto, entre el 20% y 29% y, finalmente, muy alto, a partir del 30%. (**Tabla 26**).

5.2.2.- CONFECCIÓN DEL MODELO FRAMINGHAM – WILSON:

Corresponde a un modelo basado en el análisis de riesgos proporcionales de Cox. Aquí, la probabilidad de ocurrencia de un EVC, en un tiempo t , con un conjunto de factores de riesgo incidentes (X_1, \dots, X_K) , viene dada por la expresión logística:

$$P(\text{ECV}=1 / (X_1 \dots X_k) (t)) = 1 - S_{x_i(t)} = 1 - e^{-[- \ln (S_{0(t)}) \cdot e^{(\sum(\beta_i \cdot X_i) - \sum(\beta_i \cdot X_m))}]}$$

donde:

$S_{x_i(t)}$ = Probabilidad de que no se produzca un EVC en un tiempo t , en un individuo con factores de riesgo ($x_1 \dots x_i \dots x_k$).

$S_{0(t)}$ = Probabilidad basal de estar libre de EVC, en ese tiempo.

$\sum(\beta_i \cdot X_i)$ = Función lineal de riesgo de un individuo sometido al conjunto de factores ($x_1 \dots x_i \dots x_k$).

$\sum(\beta_i \cdot X_m)$ = Función lineal de riesgo correspondiente a la prevalencia de factores en la población.

Los coeficientes de la ecuación utilizados, así como las prevalencias de los diferentes factores de riesgo, en la población, se muestran en la **Tabla 27**.

HOMBRES				MUJERES			
FRAMINGH	COEF. COX	PREVALENC	Bi· Xm	FRAMINGH	COEF. COX	PREVALENC	Bi· Xm
edad media	0,048300	48,6000	2,347380	edad media	0,337700	49,6000	16,749920
colest. < 160	-0,659500	0,0750	-0,049463	edad cuadr.	-0,002700	2.604,5000	-7,032150
col. 160-199	0,000000	0,3130	0,000000	colest. < 160	-0,261400	0,0790	-0,020651
col. 200-239	0,176900	0,3890	0,068814	col. 160-199	0,000000	0,3030	0,000000
col. 240-279	0,505400	0,1650	0,083391	col. 200-239	0,207700	0,3270	0,067918
col.>280	0,657100	0,0570	0,037455	col. 240-279	0,243900	0,2000	0,048780
HDL < 35	0,497400	0,1930	0,095998	col.>280	0,535100	0,0910	0,048694
HDL 35-44	0,243100	0,3550	0,086301	HDL < 35	0,843100	0,0430	0,036253
HDL 45-49	0,000000	0,1550	0,000000	HDL 35-44	0,378000	0,1490	0,056322
HDL 50-59	-0,051100	0,1970	-0,010067	HDL 45-49	0,197900	0,1240	0,024540
HDL >59	-0,486600	0,1070	-0,052066	HDL 50-59	0,000000	0,2770	0,000000
TA-optima	-0,002330	0,2010	-0,000468	HDL >59	-0,429500	0,4070	-0,174807
TA-normal	0,000000	0,2430	0,000000	TA-optima	-0,533600	0,3480	-0,185693
TA-nor/alta	0,283200	0,2010	0,056923	TA-normal	0,000000	0,4860	0,000000
TA-grado I	0,521700	0,2280	0,118948	TA-nor/alta	-0,067700	0,1500	-0,010155
TA-grado II-III	0,618600	0,1310	0,081037	TA-grado I	0,262900	0,1860	0,048899
Diabetes	0,428400	0,0520	0,022277	TA-grado II-III	0,465700	0,1000	0,046570
Tabaco	0,523400	0,4050	0,211977	Diabetes	0,596300	0,0380	0,022659
			3,098436	Tabaco	0,292500	0,3780	0,110565
							9,837666
		Prob.no ECV=	90,0000			Prob.no ECV=	96,2000

Tabla 27.- Valores de los coeficientes β y prevalencias del estudio de Framingham (Wilson), para hombres y mujeres.

El procedimiento seguido para la confección del programa ha sido:

- a) Cálculo de la combinación lineal $\Sigma(\beta_i \cdot X_i)$, según las variables de riesgo de cada individuo y los coeficientes establecidos para cada uno de ellos (**Tabla 27**).
- b) Cálculo de la función exponencial: $e^{(\Sigma(\beta_i \cdot X_i) - \Sigma(\beta_i \cdot X_m))}$
- c) Resolución de la función de riesgo: $R = 100 \cdot (1 - S_{0(t)}) \cdot e^{(\Sigma(\beta_i \cdot X_i) - \Sigma(\beta_i \cdot X_m))}$

5.2.3.- CONFECCIÓN DEL MODELO FRAMINGHAM ADAPTADO (REGICOR)

La adaptación de la ecuación de Framingham según el estudio REGICOR (Marrugat y col.), consiste en modificar la prevalencia de los factores de riesgo, utilizando los obtenidos para la población de referencia, en Girona, en tanto que se mantienen los mismos coeficientes originales de la función de Cox.

Para establecer la probabilidad general de un ECV a 10 años, los autores utilizan una aproximación basada en los acontecimientos de Framingham, con el fin de incluir tanto eventos mayores como menores.

Así, en la población de Framingham, la relación existente entre todos los EVC ocurridos en 10 años frente a los EVC mayores, en el mismo tiempo es:

$$\frac{H_{0(t)}/\text{totales}}{H_{0(t)}/\text{mayores}} = 1,4 *$$

Y, en consecuencia, ** en hombres; 1,91 en mujeres.* multiplicando este coeficiente por la tasa de eventos mayores observados en la población catalana (3,5% en hombres y 1,1% en mujeres), se obtienen los valores $H_{0(t)}$ respectivos:

$$\text{- Para hombres: } 3,5 \cdot 1,4 = 4,9 \%$$

$$\text{- Para mujeres: } 1,1 \cdot 1,91 = 2,2 \%$$

La correspondientes probabilidades inversas arrojan el valor $S_{0(t)}$, o probabilidad de que no suceda un ECV en 10 años, (95,1% y 97,8%, respectivamente).

Siguiendo el mismo procedimiento de la ecuación original, pero modificando el riesgo promedio y la probabilidad de no ocurrencia de EVC, se obtiene el valor del riesgo adaptado.

En relación con el criterio para la clasificación cualitativa del riesgo cardiovascular, hemos seguido el de Baena (Baena et al.) considerando que el mejor índice de concordancia entre esta ecuación y la original de Framingham se obtiene clasificando como riesgo alto a partir del 10% (Tabla 28).

HOMBRES				MUJERES			
REGICOR	COEF. COX	PREV. REGI	Bi· Xm	REGICOR	COEF. COX	PREV. REGI	Bi· Xm
edad media	0,048300	54,6000	2,637180	edad media	0,337700	54,2000	18,303340
				edad cuadr.	-0,002700	3.054,9000	-8,248230
colest. < 160	-0,659500	0,0590	-0,038911	colest. < 160	-0,261400	0,0490	-0,012809
col. 160-199	0,000000	0,2070	0,000000	col. 160-199	0,000000	0,1180	0,000000
col. 200-239	0,176900	0,3480	0,061561	col. 200-239	0,207700	0,3530	0,073318
col. 240-279	0,505400	0,2810	0,142017	col. 240-279	0,243900	0,2460	0,059999
col.>280	0,657100	0,1050	0,068996	col.>280	0,535100	0,1340	0,071703
HDL < 35	0,497400	0,1700	0,084558	HDL < 35	0,843100	0,0380	0,032038
HDL 35-44	0,243100	0,3190	0,077549	HDL 35-44	0,378000	0,1700	0,064260
HDL 45-49	0,000000	0,1270	0,000000	HDL 45-49	0,197900	0,1230	0,024342
HDL 50-59	-0,051100	0,2090	-0,010680	HDL 50-59	0,000000	0,2600	0,000000
HDL >59	-0,486600	0,1750	-0,085155	HDL >59	-0,429500	0,4090	-0,175666
TA-optima	-0,002300	0,1810	-0,000416	TA-optima	-0,533600	0,2750	-0,146740
TA-normal	0,000000	0,1930	0,000000	TA-normal	0,000000	0,1650	0,000000
TA-nor/alta	0,283200	0,2010	0,056923	TA-nor/alta	-0,067700	0,1620	-0,010967
TA-grado I	0,521700	0,2840	0,148163	TA-grado I	0,262900	0,2860	0,075189
TA-grado II-III	0,618600	0,1410	0,087223	TA-grado II-III	0,465700	0,1150	0,053556
Diabetes	0,428400	0,0930	0,039841	Diabetes	0,596300	0,0670	0,039952
Tabaco	0,523400	0,4230	0,221398	Tabaco	0,292500	0,1200	0,035100
			3,490247				10,238386
			Prob.no ECV= 95,1000				Prob.no ECV= 97,8000

Tabla 28.- Valores de los coeficientes β y prevalencias del estudio REGICOR (Marrugat y col.), para hombres y mujeres.

5.2.4.- DESARROLLO DEL MODELO DORICA:

Las tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española, a partir del estudio DORICA (Aranceta y col.; 2.004), suponen un intento de hacer más precisa la evaluación del riesgo CV en la población española, similar al del modelo REGICOR, pero llevado a cabo, en este caso, mediante estudios poblacionales

transversales, al objeto de obtener datos sobre prevalencia en España, de los factores de riesgo considerados en la ecuación original de Framingham.

El procedimiento seguido por nosotros ha sido similar al utilizado para la ecuación adaptada de REGICOR. En la **Tabla 29** se muestran, junto a los coeficientes originales de COX, la prevalencia media de los factores de riesgo obtenida a partir del estudio multicéntrico, que abarcaba muestras aleatorias de diferentes comunidades españolas, realizadas entre los años 1990 a 2000.

HOMBRES				MUJERES			
DORICA	COEF. COX	PREV. DORI	Bi · Xm	DORICA	COEF. COX	PREV. DORI	Bi · Xm
edad media	0,048300	41,0000	1,980300	edad media	0,337700	41,0000	13,845700
colest. < 160	-0,659500	0,1190	-0,078481	edad cuadr.	-0,002700	1.681,0000	-4,538700
col. 160-199	0,000000	0,3080	0,000000	colest. < 160	-0,261400	0,1250	-0,032675
col. 200-239	0,176900	0,3660	0,064745	col. 160-199	0,000000	0,3080	0,000000
col. 240-279	0,505400	0,1660	0,083896	col. 200-239	0,207700	0,3470	0,072072
col.>280	0,657100	0,0410	0,026941	col. 240-279	0,243900	0,1450	0,035366
HDL < 35	0,497400	0,0750	0,037305	col.>280	0,535100	0,0370	0,019799
HDL 35-44	0,243100	0,2370	0,057615	HDL < 35	0,843100	0,0190	0,016019
HDL 45-49	0,000000	0,1820	0,000000	HDL 35-44	0,378000	0,1330	0,050274
HDL 50-59	-0,051100	0,2530	-0,012928	HDL 45-49	0,197900	0,1160	0,022956
HDL >59	-0,486600	0,2520	-0,122623	HDL 50-59	0,000000	0,2870	0,000000
TA-optima	-0,002300	0,1820	-0,000419	HDL >59	-0,429500	0,4440	-0,190698
TA-normal	0,000000	0,2430	0,000000	TA-optima	-0,053360	0,3890	-0,020757
TA-nor/alta	0,283200	0,2100	0,059472	TA-normal	0,000000	0,1790	0,000000
TA-grado I	0,521700	0,2740	0,142946	TA-nor/alta	-0,067700	0,1840	-0,012457
TA-grado II-III	0,618600	0,0910	0,056293	TA-grado I	0,262900	0,1920	0,050477
Diabetes	0,428400	0,0530	0,022705	TA-grado II-III	0,465700	0,0560	0,026079
Tabaco	0,523400	0,4810	0,251755	Diabetes	0,596300	0,0240	0,014311
			2,570360	Tabaco	0,292500	0,3020	0,088335
			94,5000				9,446101
		Prob.no ECV=			Prob.no ECV=	97,9000	

Tabla 29.- Valores de los coeficientes β y prevalencias del estudio DORICA (Baena y col.), para hombres y mujeres.

También aquí se asume que la proporción de acontecimientos CV es similar a la observada en Framingham, ante la ausencia de datos específicos, por lo que se aplica un factor de corrección proporcional que incrementa la tasa de incidencia de acontecimientos mayores, en hombres y mujeres, respectivamente (Baena y col.; 2004).

5.2.5.- DESARROLLO DEL MODELO SCORE:

La ecuación de riesgo cardiovascular a partir del estudio SCORE marca algunas diferencias importantes, con respecto a las anteriores. En primer lugar, mientras que aquellas estiman el riesgo de morbi-mortalidad coronaria, en sujetos de 35 a 74 años, incluyendo el hecho de ser o no diabético, en ésta, la predicción se refiere a mortalidad coronaria, vascular cerebral, a causa de insuficiencia cardiaca, arteriopatía periférica, aneurisma disecante de aorta y otras enfermedades cardiovasculares, en individuos de 40 a 65 años (Ramos, Subirana y Vila; 2005) y, como hecho muy a tener en cuenta, no se pudo medir el efecto de padecer diabetes en la población estudiada. En relación a esto último, nosotros hemos seguido el criterio de algunos autores, introduciendo un factor corrector, para los diabéticos, que duplica el riesgo calculado en hombres y lo multiplica por cuatro, en el caso de las mujeres (Conroy, 2004); cuestión que habrá de estar presente a la hora de interpretar los resultados, habida cuenta de la importante proporción de diabéticos en nuestra muestra.

En relación con la población de la que se obtienen el riesgo basal y la distribución de factores de riesgo poblacionales, también difiere de las anteriores, estando, en este caso integrada por españoles (6,1%) y europeos correspondientes a áreas de bajo riesgo cardiovascular (93,9%).

El modelo se basa en una función Weibull que permite calcular el riesgo de enfermedad cardiovascular fatal, en 10 años, mediante ecuaciones específicas para la evaluación del riesgo coronario y no coronario, obteniéndose el riesgo total como la suma de ambos, discriminando, además, áreas de alto y bajo riesgo. En nuestro caso, hemos desarrollado el modelo para zonas de bajo riesgo, por ser el que corresponde a la población española.

En el programa escrito por nosotros, se calcula primero la probabilidad de supervivencia actual y a 10 años, aplicando coeficientes específicos para hombres y mujeres, correspondientes a enfermedades coronarias y no coronarias, en poblaciones de bajo riesgo:

Supervivencia para hombres:

$$S_0 = e^{(-22,1) \cdot (edad - 20)^{4,71}}$$

$$S_{0(10)} = e^{(-22,1) \cdot (edad - 10)^{4,71}}$$

Enfermedad coronaria

$$S_0 = e^{(-26,7) \cdot (edad - 20)^{5,64}}$$

$$S_{0(10)} = e^{(-26,7) \cdot (edad - 10)^{5,64}}$$

Enfermedad no coronaria

En el caso de mujeres, al cálculo de supervivencia es como sigue:

$$S_0 = e^{(-29,8) \cdot (edad - 20)^{6,36}}$$

$$S_{0(10)} = e^{(-29,8) \cdot (edad - 10)^{6,36}}$$

Enfermedad coronaria

$$S_0 = e^{(-31) \cdot (edad - 20)^{6,62}}$$

$$S_{0(10)} = e^{(-31) \cdot (edad - 10)^{6,62}}$$

Enfermedad no coronaria

A continuación se resuelve una función lineal para riesgos: colesterol, Presión sistólica y hábito de fumar (0= no / 1= sí), para hombres y mujeres, con coeficientes previamente calculados, que se refieren a enfermedad coronaria (EC) y no coronaria (ENC):

$$W_{EC} = 0,24 \cdot (\text{colesterol} - 6) + 0,018 \cdot (\text{PAS} - 120) + 0,71 \cdot (\text{fumador } 0/1)$$

$$W_{ENC} = 0,02 \cdot (\text{colesterol} - 6) + 0,022 \cdot (\text{PAS} - 120) + 0,63 \cdot (\text{fumador } 0/1)$$

donde el colesterol se utiliza en mmol/L. La conversión desde mg/dL se obtiene multiplicando por 0,02586.

Ahora se calcula la probabilidad de supervivencia a la edad actual y a 10 años, con los factores de riesgo considerados, mediante la expresión:

$$S_{EC} = S_0 \cdot e^{W_{EC}}$$

$$S_{EC(10)} = S_0 \cdot e^{W_{EC}}$$

El mismo procedimiento se utiliza para calcular los valores correspondientes a la probabilidad para enfermedad no cardiovascular, pero utilizando en este caso w_{ENC} .

El siguiente paso consiste el cálculo de la probabilidad de supervivencia a 10 años condicionada a la supervivencia actual:

$$S_{EC(10) \setminus edad} = \frac{S_{EC(10)}}{S_{EC}}$$

Y, finalmente, el riesgo a 10 años:

$$\text{Riesgo}_{EC(10)} = 1 - S_{EC(10) \setminus edad}$$

Los mismos pasos seguidos permiten calcular el riesgo a 10 años, para enfermedad no cardiovascular: $\text{Riesgo}_{ENC(10)}$. La suma de ambos constituye el riesgo total estimado.

5.2.6.- DESARROLLO DE UN MODELO SEGÚN RECOMENDACIÓN DE LA CEIPC:

Además de las ecuaciones descritas, hemos creído interesante incluir un sexto modelo basado en las recomendaciones terapéuticas de la CEIPC que, considerando como referencia las puntuaciones obtenidas según SCORE, incorpora, de forma discrecional, una serie de criterios modificadores del riesgo, de una patente repercusión clínica en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, que elevan el nivel de riesgo a alto, aún cuando el valor sea inferior al criterio de corte, según las tablas de score. Tales modificadores son: historia de enfermedad cardiovascular previa, nivel de colesterol mayor o igual a 320 mg/dL; LDL superior o igual a 240; presión arterial sistólica mayor o igual a 180 mmHg o diastólica a partir de 110 mmHg; y diabetes.

Para ello hemos generado una nueva variable cualitativa que adopta inicialmente los valores correspondientes a la puntuación score y posteriormente, mediante una rutina de

comprobación, se modifica el nivel a alto riesgo, en función de que se cumpla o no alguno de los criterios modificadores, independientemente del valor que hubiese alcanzado.

5.2.7.- ANÁLISIS DE FIABILIDAD Y VALIDEZ:

Aún cuando las diferentes ecuaciones utilizadas en el presente estudio han sido desarrolladas siguiendo estrictamente fuentes bibliográficas, hemos creído conveniente someter los resultados obtenidos a criterios de fiabilidad y validez, comparándolos con los aportados por programas “calculadoras”, accesibles en la red, y desarrolladas por diferentes entidades y grupos farmacéuticos. En nuestro caso, se ha considerado la presentada por el grupo Ferrer, denominada CIRCE (Caracterización e Implementación de las Recomendaciones de Riesgo Cardiovascular en España), que permite el cálculo simultáneo del riesgo cardiovascular de un paciente, por los métodos de Framingham, Regicor, Dorica y Score.

El análisis se ha efectuado en un subgrupo de 30 pacientes (**Tabla 30**), de ambos sexos y representativos de la muestra en estudio. A cada uno de ellos se le calculó el riesgo cardiovascular siguiendo los programas desarrollados por nosotros y, simultáneamente, el obtenido aplicando la calculadora CIRCE.

Se ha evaluado la fiabilidad de nuestro instrumento de cálculo contrastando la consistencia interna, existente entre las diferentes medidas realizadas, mediante el coeficiente alfa de Crombach, cuyo valor global resultó altamente significativo ($\alpha = 0,96$), y los específicos de cada uno de las ecuaciones de predicción se mostraron, asimismo, significativos, como se detalla en la **Tabla 31**. Por su parte, sometimos la validez de nuestras medidas a un análisis de correlación con sus correspondientes obtenidas por el otro método, siguiendo un criterio de validez de construcción convergente, que mostró valores elevados, estadísticamente significativos, como se muestra en la **Tabla 32**.

DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE ANÁLISIS DE FIABILIDAD Y VALIDEZ

SEXO		EDAD	COLEST	HDL	TAS	TAD
HOMBRES	Media	53,17	189,08	51,75	129,00	87,17
	E.E.M.	4,167	5,752	1,382	3,570	2,668
MUJERES	Media	56,72	219,61	55,11	149,17	88,28
	E.E.M.	3,167	8,533	2,425	5,133	1,797
Total N= 30	Media	55,30	207,40	53,77	141,10	87,83
	E.E.M.	2,503	6,192	1,566	3,817	1,492

Tabla 30.- Características del grupo sometido a análisis de fiabilidad y validez. Los datos no difieren significativamente de los generales de la muestra en estudio.

MÉTODO	VALOR α
FRAMINGHAM	0,93
REGICOR	0,96
DORICA	0,91
SCORE (sin corrección)	0,95
SCORE (correc. diabetes)	0,60

Tabla 31.- Valores de α de Cronbach obtenidos para cada una de las ecuaciones de estimación de riesgo CV. La corrección para diabéticos, en el modelo Score, provoca una disminución en la consistencia interna con respecto al valor calculado por un sistema de referencia.

MÉTODO	VALOR r	p
FRAMINGHAM	0,90	p< 0,001
REGICOR	0,93	p< 0,001
DORICA	0,84	p< 0,001
SCORE	0,81	p< 0,001

Tabla 32.- Valores de correlación y significación en el análisis de validez del método utilizado

5.2.8.- CÁLCULO DE ÍNDICES DE VALIDEZ Y VALOR PREDICTIVO DE LOS DIFERENTES MODELOS.

Aplicando una metodología similar a la de las pruebas diagnósticas hemos creído de interés calcular los índices de validez y valor predictivo, como una forma de conocer cuanto se aproxima la estimación realizada, al valor que se pretende medir. Hemos utilizado un grupo de 75 pacientes que habían sufrido algún evento cardiovascular, en el momento de su incorporación al servicio de endocrinología, como casos, frente a controles constituidos por el resto de personas sin ECV, lo que nos ha permitido calcular la sensibilidad y especificidad de los modelos, así como sus valores predictivos, considerando distintos puntos de corte. Es importante señalar que, aunque este tipo de pacientes no son procedentes en un estudio de predicción de riesgo CV, puesto que ya lo han sufrido, los hemos mantenido por su reducido número, y porque de esta forma disponíamos de una casuística que nos abría la posibilidad de obtener información acerca de la eficacia y capacidad predictiva de los modelos utilizados, en las condiciones de nuestro trabajo. Precisamente por su número, es obligado subrayar el limitado alcance de estos resultados, habida cuenta de la escasa proporción de afectados, en relación con el resto de personas que actuaban como controles y, por tanto, deben ser tomados sólo como orientativos. No obstante, hemos creído interesante comprobar estas propiedades en los distintos modelos, aplicados a una población de pacientes con diversos factores de riesgo CV, como la de nuestro estudio.

La Sensibilidad se define como la probabilidad de que una prueba dé positiva, en los verdaderamente enfermos. Nosotros hemos considerado prueba positiva ser clasificado como paciente susceptible de tratamiento, según distintos puntos de corte utilizados.

RESULTADOS DE LA PRUEBA				
		TEST +	TEST -	
ENFERM		a	b	a + b
NO ENFER.		c	d	c + d
		a + c	b + d	N

Considerada la tabla de resultados, correspondería al cociente $a / (a + b)$. Su complementario corresponde a la probabilidad de Falsos Negativos ($1 - \text{Sensibilidad}$).

La Especificidad es la propiedad de que una prueba dé resultado negativo en los verdaderamente sanos, o cociente $d / (c + d)$. En este caso, el complementario es la probabilidad de Falsos Positivos ($1 - \text{Especificidad}$).

Los valores predictivos corresponden a las probabilidades condicionadas de estar enfermo cuando el test ha dado positivo, $P(E|T+)$ o de no estar enfermo cuando el resultado ha sido negativo, $P(\text{no } E|T-)$. Tales probabilidades constituyen el Valor Predictivo de Positivo (VPP) y Valor Predictivo de Negativo (VPN), respectivamente. Su cálculo se obtiene mediante los cocientes: $VPP = a / (a + c)$; y $VPN = d / (b + d)$.

Utilizando distintos puntos de corte, como criterio de discriminación, en los resultados de las diferentes ecuaciones hemos podido trazar las curvas de características funcionales o curvas ROC (Brotons C, et al. 2003) en las que en abscisas se considera $1 - \text{Especificidad}$ (Probabilidad de Falsos Positivos), y en ordenadas, la Sensibilidad.

5.3.- PROCEDIMIENTOS DE CÁLCULO PARA OTROS PARÁMETROS.

En este apartado se detallan los procedimientos destinados a obtener medidas derivadas, utilizadas en el estudio.

5.3.1.- RIESGO COMPARATIVO (RC).

El Riesgo Comparativo se define como el que tendría un individuo de una edad determinada que no estuviera sometido a factores de riesgo CV modificables. Aunque se trata de una probabilidad, tiene su equivalencia en el concepto epidemiológico de incidencia en no expuestos. Para obtenerlo se mide el riesgo a 10 años que tendría un individuo de esa edad, en condiciones ideales de riesgo, esto es: Presión arterial inferior a 120/80 mmHg; colesterol total menor de 200 mg/dL; c-HDL = 45 mg/dL, en hombres y 55 mg/dL en mujeres; no fumador; no bebedor; sin diabetes; normoglucémico y sin hipertrofia ventricular izquierda. Nosotros lo hemos calculado asignando, a cada paciente, esas características y sometiéndolo, después, a la estimación de riesgo por los diferentes métodos utilizados.

5.3.2.- RIESGO RELATIVO.

Se obtiene mediante el cociente entre el Riesgo Absoluto y el Riesgo Comparativo. Indica las veces que es más probable sufrir un evento CV estando sometido a los factores de riesgo, que en su ausencia, en una situación ideal.

5.3.3.- RIESGO ATRIBUIBLE.

Siguiendo con el modelo epidemiológico, la diferencia entre riesgo absoluto (RA) y riesgo comparativo (RC), es el denominado riesgo marginal atribuible o, sencillamente, riesgo atribuible (RAR). Expresa, en términos absolutos, la parte de la probabilidad de sufrir un evento CV que es atribuible a la exposición a los factores de riesgo.

5.3.4.- RIESGO PROYECTADO.

Corresponde al riesgo absoluto que tendría una persona, considerando los factores de riesgo actuales, proyectado a la edad de 60 años. Es, por tanto, la edad la única variable que se condiciona en su cálculo. Nosotros hemos procedido de manera similar al cálculo del riesgo absoluto, pero modificando la edad de cada paciente a 60 años. Es necesario subrayar la necesaria adopción de precauciones para limitar su cálculo a personas cuya edad inicial sea inferior a 60, puesto que, en caso contrario, el riesgo proyectado resultaría inferior al actual, del paciente.

5.3.5.- NÚMERO DE PACIENTES A TRATAR (NNT).

Un parámetro reconocido como el mejor estimador para evaluar una hipotética intervención preventiva, en la población, es el denominado NNT, del inglés *number needed to treat*) que corresponde, en nuestro caso, al número de paciente que sería necesario tratar para evitar un evento CV. Dados los riesgos en porcentajes, corresponde a la expresión:

$$\text{NNT} = \frac{100}{\text{RAR}}$$

En efecto, si entendemos el riesgo atribuible como la reducción de riesgo, en porcentaje, que se experimentaría si eliminamos la exposición a los factores, asumimos que, de 100 individuos, se lograría prevenir el evento CV en RAR pacientes y, por tanto, para prevenir 1 sólo tendríamos que tratar a 100/RAR individuos.

5.3.6.- COSTE DE TRATAMIENTO DIARIO ACUMULADO E INDIVIDUAL (COSTE-TDI).

Hemos optado por una aproximación al Coste Tratamiento Día (CTD), que denominamos Coste Tratamiento Diario, donde la dosis utilizada es la que figura en el tratamiento de cada paciente. Se ha obtenido una media del número de unidades dispensables que contienen los diferentes fármacos definidos por un mismo código de grupo terapéutico y el precio promedio del grupo. Posteriormente, se obtiene el gasto diario de tratamiento, por cada paciente, según las dosis diarias individuales de los diferentes fármacos que constituyen su medicación.

a) Cálculo del precio medio del grupo terapéutico.

Para un grupo terapéutico considerado G constituido por N_G especialidades ($g_1, g_2 \dots g_i \dots g_n$), el precio medio del grupo $PVPM_G$ será:

$$PVPM_G = \frac{\sum PVP_{g(i)}}{\sum N_G}$$

y el número medio de unidades o dosis dispensables que contienen los envases será:

$$UDSM_G = \frac{\sum UDS_{(i)}}{\sum N_i}$$

Por último, el precio medio de dosis, para ese grupo terapéutico viene dado por el coste de unidad dispensable medio, $CUDM_G$, según la expresión:

$$CUDM_G = \frac{PVPM_G}{UDSM_G}$$

b) Coste del Tratamiento Diario.

Sea un paciente cualquiera, H, con un consumo diario de especialidades correspondientes al conjunto de grupos terapéuticos X_H ($x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_z$) a los que corresponden dosis D_x ($d_1, d_2, \dots, d_i, \dots, d_z$). Para los diferentes fármacos, el consumo individual de cada paciente vendrá dado por:

FÁRMACOS	COSTE UNIDAD	DOSIS	COSTE_TD
$X_{H(1)}$:	$CUDM_{(x_1)}$	$d_1 =$	$C_TD_{(1)}$
..
$X_{H(i)}$:	$CUDM_{(x_i)}$	$d_i =$	$C_TD_{(i)}$
..
$X_{H(z)}$:	$CUDM_{(x_z)}$	$d_z =$	$C_TD_{(z)}$
			$\Sigma C_TD_{(i)}$

Es decir, por la suma acumulada del producto del coste de la unidad dispensable ($CUDM_{(x_i)}$) por la dosis diaria individual (d_i), de cada uno de los fármacos que constituyen su tratamiento.

6.- TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

Para el tratamiento estadístico de los datos hemos utilizado el paquete SPSS versión 12.0, previa importación de los ficheros de trabajo en formato DBF al entorno del programa, lo que permitió su posterior explotación. Los resultados han sido organizados en dos apartados: uno, dedicado al estudio de riesgo cardiovascular y otro, donde nos ocupamos del análisis de la utilización de medicamentos. En cada uno de ellos se sigue un mismo orden, para la adecuada presentación e interpretación de los resultados:

a. DESCRIPCIÓN:

Hemos procedido, en primer lugar, a una descripción de la muestra en cuanto a su composición y características clínicas, así como la estadística básica de los resultados

de estimación del riesgo CV, por cada una de las ecuaciones utilizadas. De la misma forma se describen las variables correspondientes al estudio de uso de medicamentos y la estimación de costes.

b. ANÁLISIS INFERENCIAL:

Como paso previo hemos sometido las variables cuantitativas a un test para comprobar la parametricidad de los datos. El resultado del mismo puso de manifiesto una excesiva presencia de valores extremos, que afectaban a variables directrices del trabajo, como las que se refieren a datos clínicos y valores de riesgo. En consecuencia, frente a la posibilidad de someterlas a transformaciones que pudieran dificultar su posterior interpretación, hemos preferido utilizar metodología no paramétrica.

Para el contraste de hipótesis de diferencia, en el análisis cuantitativo del riesgo cardiovascular, hemos seguido el test de Mann-Whitney, y para la comprobación del efecto de un factor sobre la variable dependiente considerada, se ha aplicado el método de Kruskal-Wallis. Asimismo, hemos utilizado el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman para el estudio de dependencia entre variables. Los mismos criterios se mantuvieron para el estudio de utilización de medicamentos.

Las variables cualitativas que recogen los niveles en los que se clasificó el riesgo medido (BAJO, MODERADO, ALTO y MUY ALTO) y el estado del riesgo (NO RIESGO LIMITE, SI RIESGO LÍMITE), se sometieron a estudios comparativos mediante el test de χ^2 y, en el caso de variables binarias, calculamos también el coeficiente de concordancia Kappa.

Para el análisis de fiabilidad procedimos calculando el coeficiente α de Cronbach, global y específico, de los pares de medida del riesgo CV obtenidos doblemente, uno por nuestro método y otro por un método de contraste, según se explica más arriba. Para la validez optamos por un criterio convergente, contrastando la correlación existente entre la medida obtenida por nuestro método frente a la procedente de un método de referencia, que habría de constatar la coherencia entre ambas.

V.- RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DE LA MUESTRA					
SEXO		Edad	Peso	Talla	IMC
HOMBRE N= 274	Media	54,2	91,1	167,2	32,6
	E.E.M.	0,8	1,1	0,5	0,4
	%	25,39			
MUJER N= 805	Media	52,4	83,7	156,4	34,2
	E.E.M.	0,5	0,6	0,2	0,3
	%	74,61			
			p < 0,001	p < 0,001	p < 00,1
Total N= 1.079	Media	52,9	85,6	159,2	33,8
	E.E.M.	0,4	0,6	0,3	0,2

Tabla 33.- Variables antropométricas. Valores medio y Error de estimación de la Media (E.E.M.) para hombres y mujeres. En la parte inferior de los paneles correspondientes se indica el porcentaje que corresponde a cada uno de los sexos. Aquellas variables en las que la diferencia entre sexos ha resultado significativa, se señalan con su correspondiente valor de p. En el panel inferior figuran los datos globales de la muestra.

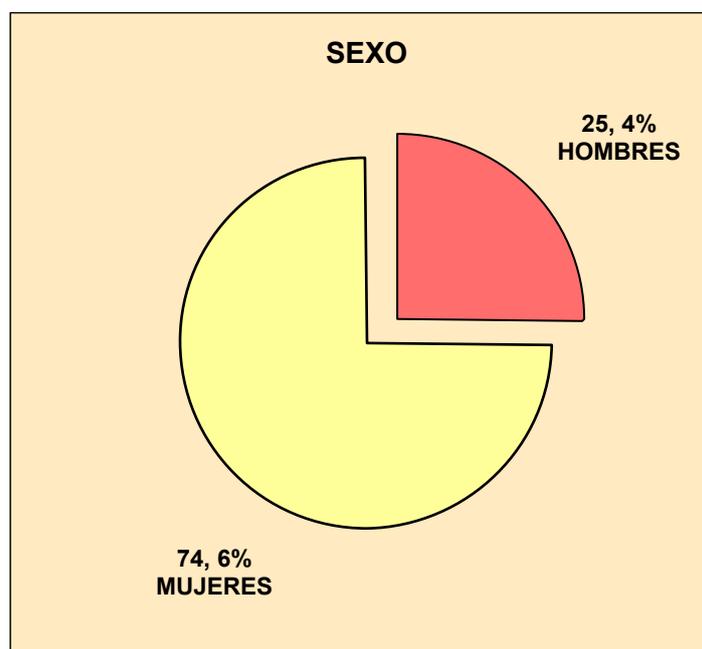


Figura 12.- Composición por sexos. En el gráfico se representan, en áreas diferentes, los porcentajes que corresponden a cada uno de los sexos, en la muestra.

CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DE LA MUESTRA					
GRUPOS DE EDAD		Peso (kg)	Talla (cm)	IMC (Kg/cm²)	%N
25 - 39 N=208	Media	87,7	162,7	33,1	19,3
	EEM	1,7	0,6	0,6	
40 - 49 N=204	Media	88,6	161,1	34,1	18,9
	EEM	1,4	0,6	0,5	
50 - 59 N=272	Media	86,4	158,7	34,4	25,2
	EEM	1,1	0,5	0,4	
60 o MAS N=395	Media	82,4	156,7	33,6	36,6
	EEM	0,7	0,4	0,3	

Tabla 34.- Variables antropométricas según grupos de edad. Valores medio y Error de estimación de la Media (E.E.M.) para hombres y mujeres, según los diferentes grupos etarios considerados. En la última columna figuran los porcentajes sobre el valor total N= 1.079.

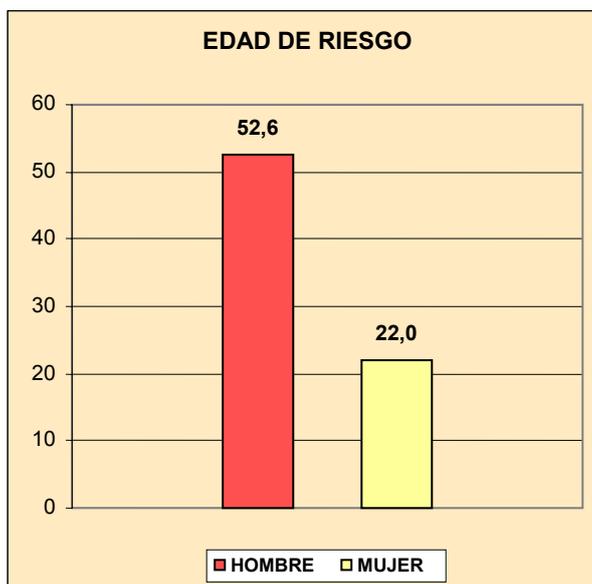


Figura 13.- Edad de Riesgo. En la grafica se representan los porcentajes de pacientes, en cada uno de los sexos, que se consideraran en edad de riesgo, según criterio de la SEH/SEC (2003): Hombres \geq 55 años; Mujeres \geq 65.

CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DE LA MUESTRA						
SEXO	GRUPO PONDERAL	N	Edad Media	E.E.M.	%N	%Sexo
HOMBRE	NORMAL	26	50,3	2,76	2,4	9,5
	SOBREPESO	61	58,4	1,5	5,7	22,3
	OBESIDAD	187	53,4	1,0	17,3	68,2
	Total	274	54,2	0,8	25,4	100
MUJER	NORMAL	87	44,0	1,5	8,1	10,8
	SOBREPESO	104	54,4	1,4	9,6	12,9
	OBESIDAD	614	53,3	0,5	56,9	76,3
	Total	805	52,4	0,5	74,6	100
P < 0,05						
TOTAL	NORMAL	113	45,5	1,3	10,5	10,5
	SOBREPESO	165	55,9	1,0	15,3	15,3
	OBESIDAD	801	53,3	0,5	74,2	74,2
	Total	1.079	52,9	0,4	100	100

Tabla 35.- Clasificación Ponderal según IMC. Se presentan en columnas, el número de pacientes que corresponden a cada una de las categorías según el IMC, el promedio de edad, Error de Estimación de la Media, porcentaje sobre el total de la muestra y porcentaje sobre el total por sexos. En el panel inferior se indican los datos correspondientes al conjunto de la muestra.

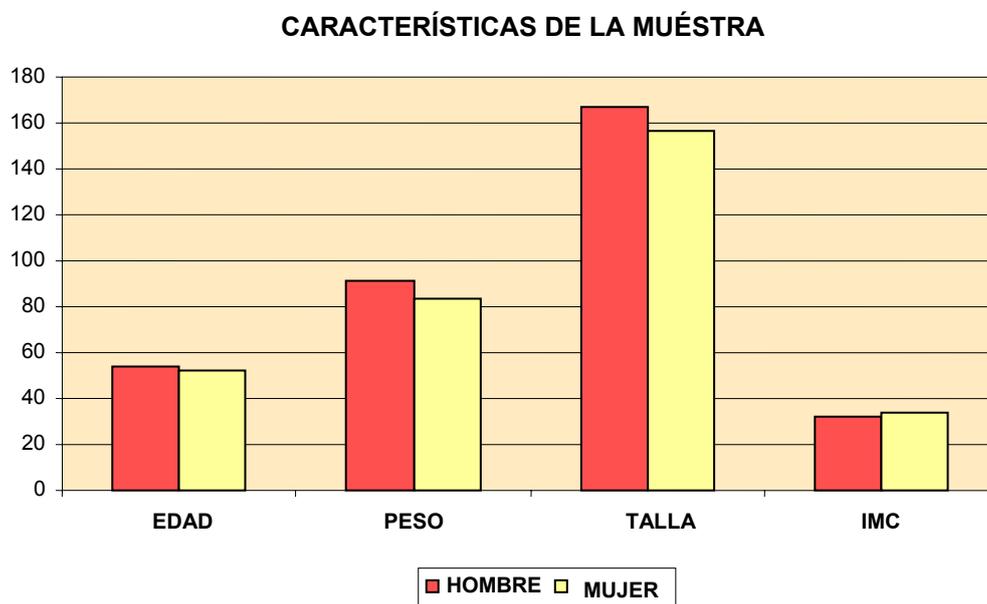


Figura 14.- Características antropométricas de la muestra. Para cada una de las variables representadas, la longitud de las barras indican el valor promedio alcanzado, para cada sexo.

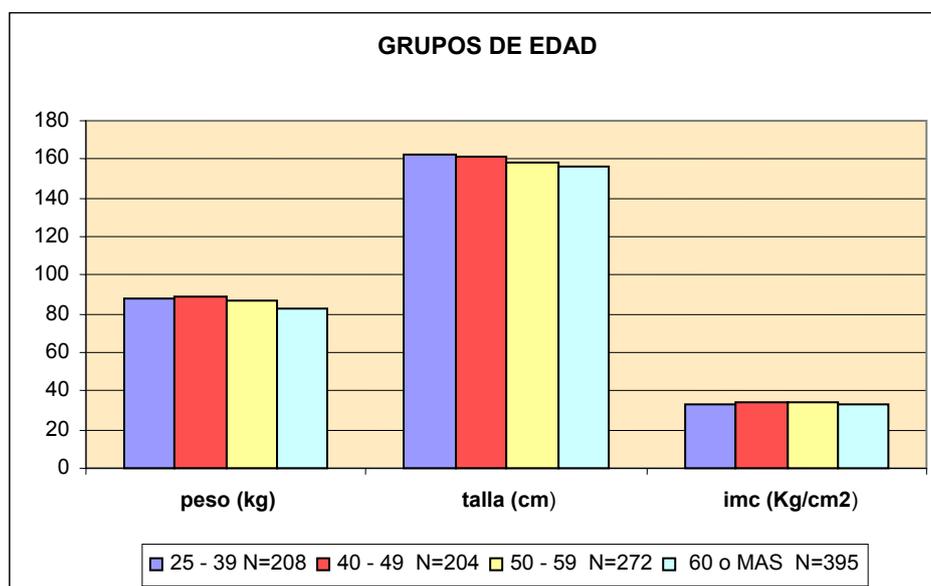


Figura 15.- Características antropométricas según grupos de edad. Las barras representan los promedios de cada variable, según los diferentes grupos de edad considerados: 25 a 39 años (morado); 40 a 49 (rojo) , 50 a 59 (amarillo), y 60 o más en (celeste).

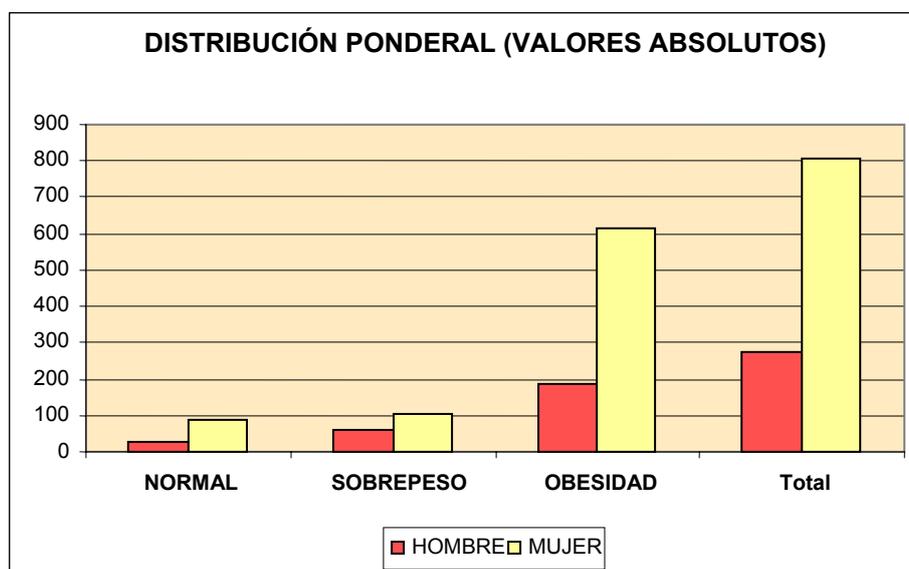


Figura 16.- Clasificación ponderal de la muestra. En la gráfica se representan, para cada sexo, las frecuencias absolutas de cada una de las categorías ponderales consideradas, según el IMC. En el último grupo se indican las frecuencias correspondientes a cada sexo, en el total de la muestra.

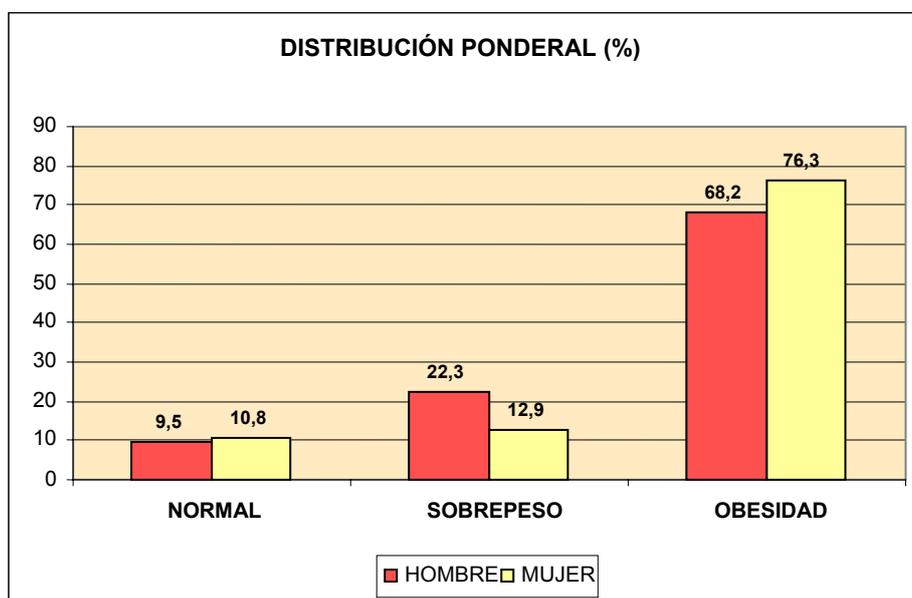


Figura 17.- Valores porcentuales en clasificación ponderal de la muestra.

En la gráfica se representan, para cada sexo, los porcentajes de cada una de las categorías ponderales consideradas, según el IMC.

PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA (mm Hg)				
SEXO		T.A.SIST.	T.A.DIAST.	% Total
HOMBRE N=274	Media	138,1	85,4	25,4
	EEM	1,3	0,7	
MUJER N=805	Media	141,3	87,2	74,6
	EEM	0,8	0,5	
		p < 0,05	p < 0,05	
Total	Media	140,5	86,7	100
	EEM	0,7	0,4	

Tabla 36.- Presión Arterial. Los valores corresponden a los promedios de P.A. Sistólica y Diastólica, Error de Estimación de la Media (EEM) y porcentaje sobre el total de la muestra. Se indica el nivel de significación de las diferencias entre sexos. En el panel inferior se indican los valores medidos en la totalidad de los pacientes.

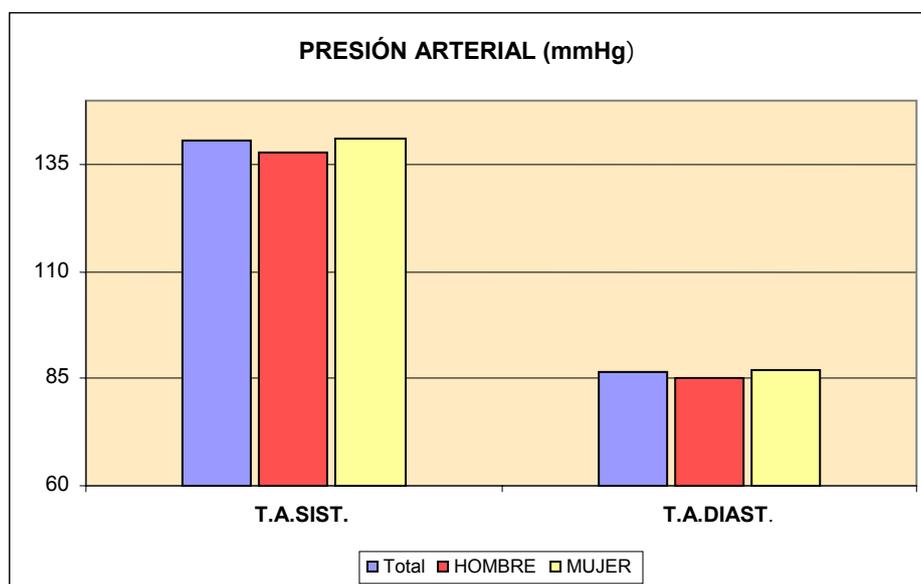


Figura 18.- Presion Arterial. En la gráfica se representan los valores promedio de P.A. alcanzados en el conjunto de la muestra y separados por sexos.

CLASIFICACIÓN SEGÚN NIVELES DE PRESIÓN ARTERIAL						
GRUPOS DE HTA (SEH/SEC)	SEXO					
	HOMBRE	%N	MUJER	%N	Total	%N
OPTIMA	21	1,9	70	6,5	91	8,4
NORMAL	54	5,0	119	11,0	173	16,0
NORMAL ALTA	42	3,9	123	11,4	165	15,3
HTA LEVE I	24	2,2	59	5,5	83	7,7
HTA MODERADA II	28	2,6	116	10,8	144	13,3
HTA GRAVE III	4	0,4	25	2,3	29	2,7
H SIST. AISLADA	101	9,4	293	27,2	394	36,5
Total	274	25,4	805	74,6	1.079	100

Tabla 37.- Niveles de Presión Arterial. Para cada una de los niveles de P.A. establecidos según criterios de la SEH/SEC, en las columnas se indican frecuencia absoluta y porcentaje sobre el total de la muestra, por sexos.

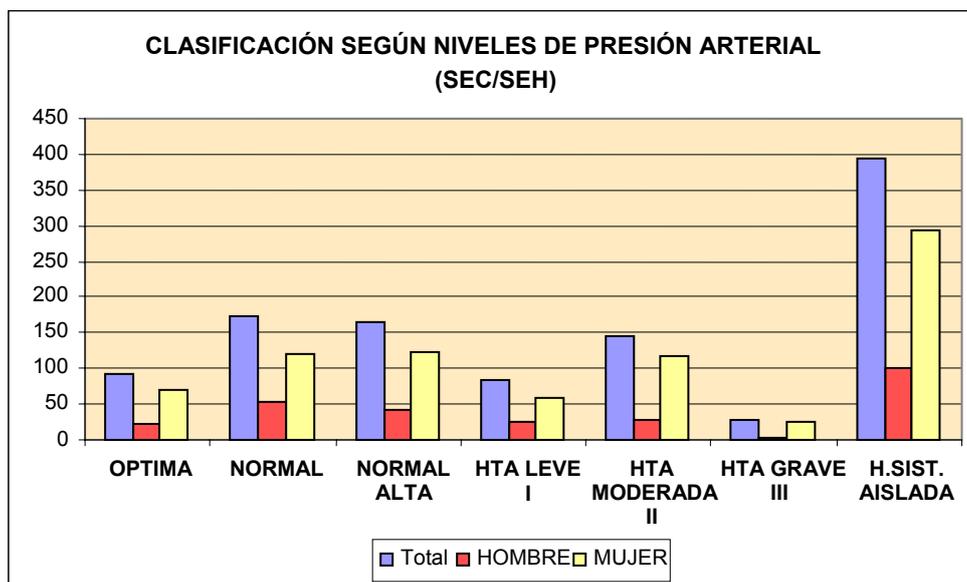


Figura 19.-Clasificación según niveles de P.A. (SEC/SEH).- La altura de las barras representan las frecuencias absolutas de cada una de las categorías de P.A. consideradas, total y separadas por sexos.

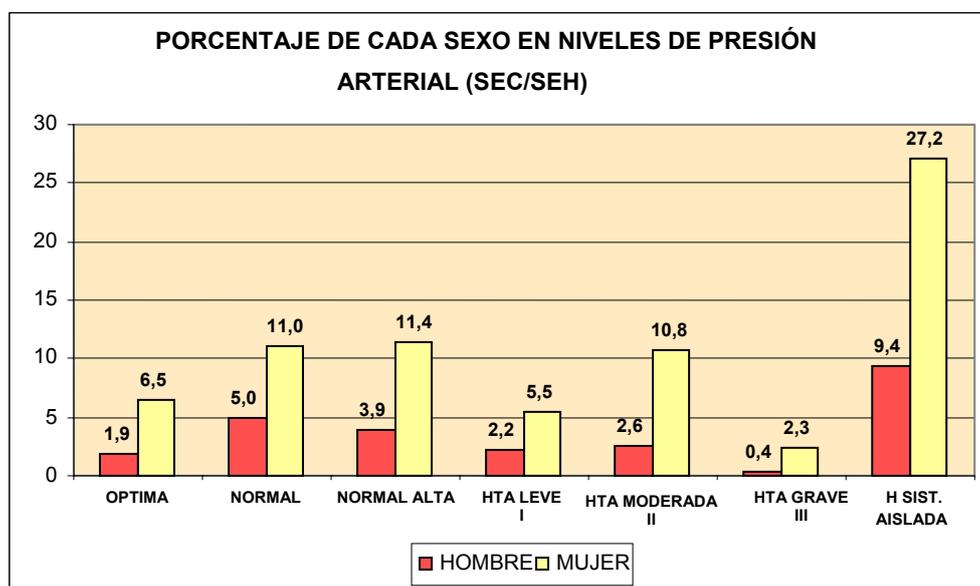


Figura 20.- Clasificación porcentual, según niveles de P.A. (SEC/SEH).- La altura de las barras representan los porcentajes, sobre el total de la muestra, de cada una de las categorías de P.A. consideradas, separadas por sexos.

CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DEL GRUPO DE HIPERTENSOS						
SEXO		Edad	Peso	Talla	IMC	
HOMBRE N= 197	Media	57,1	92,1	166,8	33,1	
	25,9	E.E.M.	0,9	1,4	0,6	0,4
	% sexo	71,90				
MUJER N= 563	Media	56,5	85,99	155,7	35,5	
	74,1	E.E.M.	0,5	0,7	0,3	0,3
	% sexo	69,94				
			p<0,01	p<0,001	p<0,001	
Total N= 760	Media	56,6	87,6	158,5	34,9	
	E.E.M	0,4	0,7	0,3	0,2	

Tabla 38.-Características antropométricas del grupo de Hipertensos. Se presentan los valores promedio de las variables antropométricas consideradas, separados por sexos, en el grupo de pacientes hipertensos (N= 760). Se acompañan del error de estimación de la media (EEM) y del porcentaje que corresponde a cada uno de los sexos. Las diferencias significativas se señalan con su correspondiente valor p. En el panel inferior se consignan los valores hallados para el total del grupo.

DATOS CLÍNICOS DE LA MUESTRA – GRUPO DE HIPERTENSOS (N= 760)						
SEXO		T.A.SIST.	T.A.DIAST.	Glucosa	Colesterol	HDL
HOMBRE	N	197	197	124	197	197
	Media	144,9	88,2	163,3	205,8	53,7
	E.E.M.	1,5	0,8	4,6	2,3	0,7
	% TOTAL	25,9	25,9	39,5	25,9	25,9
MUJER	N	563	563	190	563	563
	Media	150,8	91,7	167,1	206,9	54,6
	E.E.M.	0,8	0,5	4,6	1,3	0,3
	% TOTAL	74,1	74,1	60,5	74,1	74,1
Total	N	760	760	314	760	760
	Media	149,2	90,8	165,6	206,6	54,3
	E.E.M.	0,8	0,4	3,4	1,2	0,3
	% TOTAL	100	100	100	100	100

Tabla 39.- Datos clínicos del grupo de HIPERTENSOS (N=760). Se recogen los valores promedio de P.A. y parámetros bioquímicos medidos, separados por sexos, en el grupo de pacientes hipertensos. En el caso de la glucosa solo pudieron considerarse un grupo de 314 pacientes en los que estaba consignada. Las filas referenciadas con **N**, expresan el número de individuos que pudo ser considerado, en cada variable. Se indica también el error de estimación de la media (EEM) y el porcentaje que supone cada sexo sobre el total de individuos medidos. En el panel inferior se indican los valores totales.

DATOS CLÍNICOS DE LA MUESTRA							
SEXO		Glucosa	Colesterol	HDL	HB GLICOSIL	LDL	Triglicéridos
HOMBRE	N	161	274	274	64	60	89
	Media	164,1	205,5	53,6	8,4	144,8	240,2
	E.E.M.	4,6	2,1	0,6	0,2	4,9	31,1
	%N	41,5	25,4	25,4	49,6	39,5	42,0
MUJER	N	227	805	805	65	92	123
	Media	165,6	204,0	54,1	9,0	156,6	218,9
	E.E.M.	4,3	1,1	0,3	0,3	4,90	19,4
	%N	58,5	74,6	74,6	50,4	60,5	58,0
p<0,05							
Total	N	388	1.079	1.079	129	152	212
	Media	165,0	204,4	54,0	8,7	152,0	227,8
	E.E.M.	3,2	1,0	0,3	0,2	3,5	17,2

Tabla 40.- Datos clínicos de la muestra. Se recogen los valores promedio de los parámetros bioquímicos medidos, separados por sexos. Excepto Colesterol y c-HDL medidos en todos los pacientes, el resto de parámetros solo constaban en parte de la muestra. Las filas referenciadas con **N**, expresan el número de individuos que pudo ser considerado, en cada variable. Se indica también el error de estimación de la media (EEM) y el porcentaje que supone cada sexo sobre el total de individuos medidos.. Solo ha resultado significativa la diferencia de c-LDL entre hombres y mujeres, donde (°) denota el hecho de que se refiere a una medida parcial. En el panel inferior se indican los valores totales.

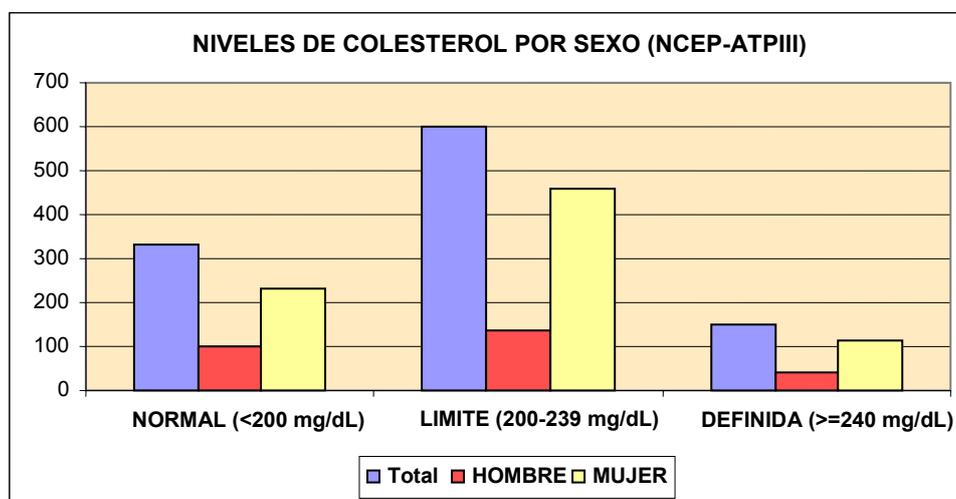


Figura 21.- Niveles de colesterol (NECP-ATPIII) y Sexo. Las barras indican la frecuencia absoluta, total y por sexos, en cada una de las categorías establecidas para los niveles de colesterol según la NECP-ATPIII.

GRUPOS COLESTEROL * SEXO						
GRUPOS COLESTEROL	SEXO					
	HOMBRE	%N	MUJER	%N	Total	%N
NORMAL (<200 mg/dL)	98	9,1	232	21,5	330	30,6
%sexo	35,8		28,8			
LIMITE (200-239 mg/dL)	137	12,7	461	42,7	598	55,4
%sexo	50,0		57,3			
DEFINIDA (>=240 mg/dL)	39	3,6	112	10,4	151	14,0
%sexo	14,2		13,9			
Total	274	25,4	805	74,6	1.079	100

Tabla 41.- Clasificación por SEXO y GRUPOS DE COLESTEROL. Las filas indican las frecuencias absolutas de cada una de las categorías en las que clasifican los niveles de colesterol (NCP-ATPIII), alcanzadas por hombres y mujeres y el porcentaje que éstas suponen, sobre el total de cada sexo. En columnas se consideran cada uno de los sexos y los porcentajes que cada medida supone sobre el total de la muestra. Las últimas columnas de la derecha muestran los valores totales correspondientes al conjunto de pacientes analizados.

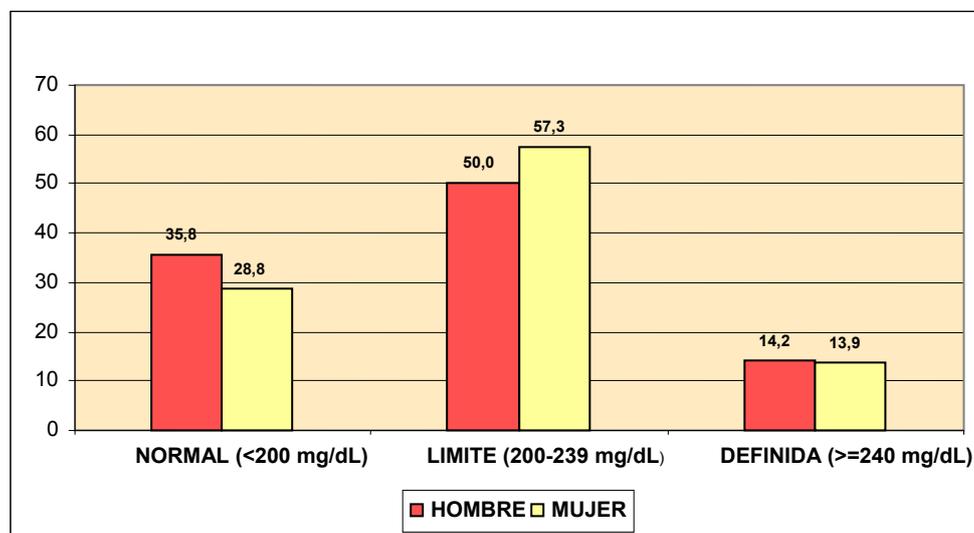


Figura 22.- Clasificación porcentual por niveles de Colesterol y Sexo. Las barras representan los porcentajes por sexo, de cada una de las categorías establecidas para los niveles de colesterol según la NECP-ATPIII.

PATOLOGIA DIABETICA Y SEXO						
PATOLOGIA DIABETICA	SEXO					
	HOMBRE	%N	MUJER	%N	Total	%N
NO	121	11,6	597	55,5	718	66,5
	44,2		74,2			
SI	153	13,8	208	19,1	361	33,5
	55,8		25,8			
TOTAL	274	25,4	805	74,6	1.079	100

Tabla 42.- Clasificación por DIABETES y SEXO. Las columnas recogen el número de pacientes, separados por sexo, y el porcentaje sobre el total de la muestra, según patología diabética. NO / SI.

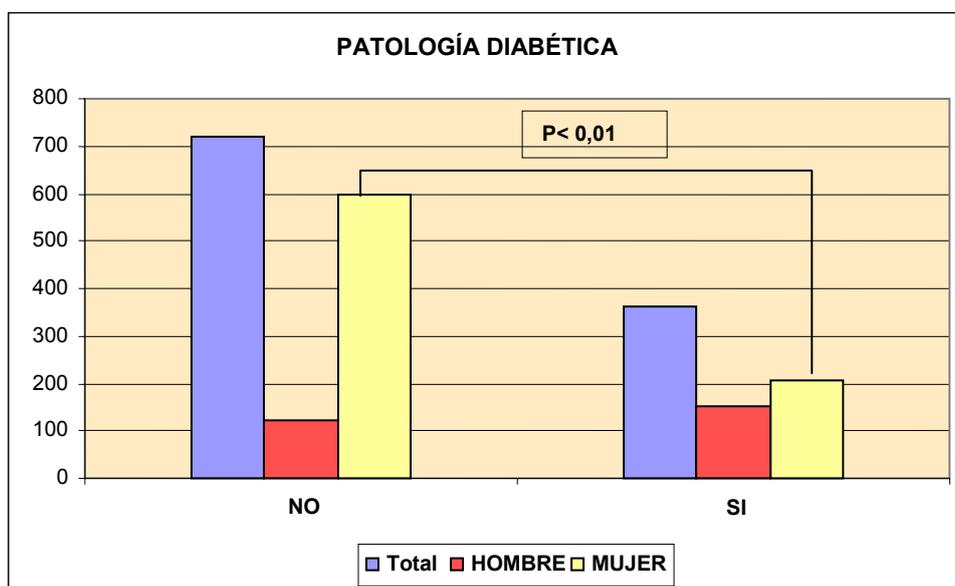


Figura 23.- Clasificación según patología diabética y Sexo. Las columnas representan la frecuencia absoluta, total y por sexos, de pacientes según sean diabéticos o no.

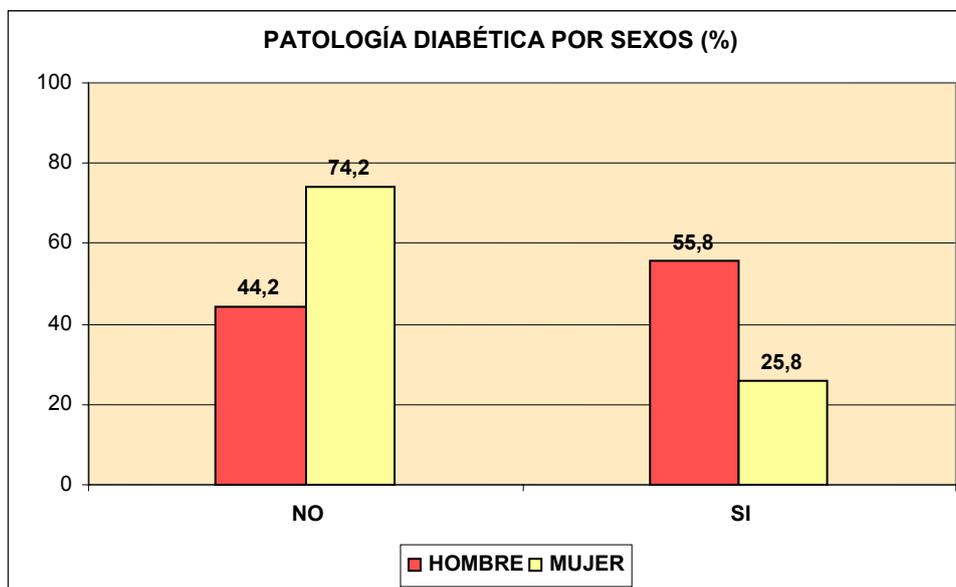


Figura 24.- Clasificación porcentual de la muestra según Diabetes y Sexo. Las barras indican los porcentajes de cada uno de los sexos, según sean diabéticos o no.

GRADO CONTROL EN DIABÉTICOS POR GRUPOS DE EDAD					
NIVELES DE HbA1C	GRUPOS DE EDAD				Total
	25 - 39	40 - 49	50 - 59	60 o MAS	
NO SIGUE CONTROL	14	25	51	142	232
CONTROL Y HbA1C ≤ 7	8	5	5	9	27
CONTROL Y HbA1C > 7	10	11	21	60	102
TOTAL DIABÉTICOS	32	41	77	211	361
PORCENTAJE NO CONT. s/TOTAL DIABÉTICOS	3,9	6,9	14,1	39,3	64,3
PORCENTAJE >7 s/ DIABÉTICOS	2,8	3,0	5,8	16,6	28,3
PORCENTAJE ≤ 7% s/DIABÉTICOS	2,2	1,4	1,4	2,5	7,5
PORCENTAJE SIN CONTR Y >7% s/EDAD DIABETICO	82,2		95,1		92,5
	25 – 49		50 o MÁS		

Tabla 43.- Grado de Control de la Diabetes en los Pacientes Diabéticos (N=361). En el panel superior se muestra la frecuencia absoluta de pacientes según el control por HbA1C y el total por cada grupo de edad. En el panel inferior se indican los porcentajes de cada modalidad sobre el total de diabéticos y el del grupo formado por enfermos no sometidos a control y mal controlados, sobre los menores de 50 años y los de 50 ó más.

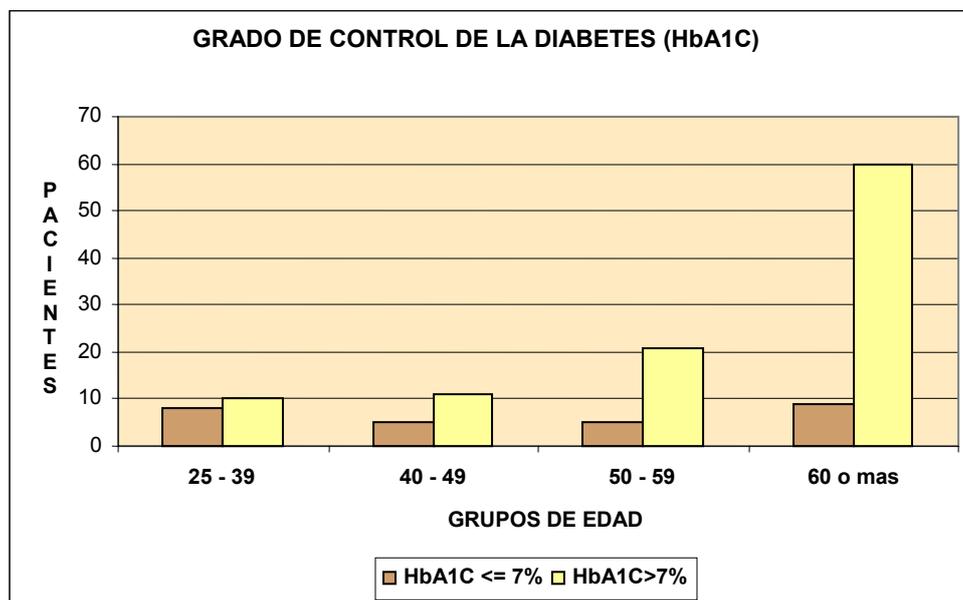


Figura 25.-Grado de Control de la Diabetes (N= 129). Las columnas representan el número de pacientes diabéticos según el nivel de control de acuerdo con los valores de HbA1C, en los distintos grupos de edad. Bien controlados (marrón); mal controlados (amarillo). Sólo 129 pacientes pudieron aportar datos de HbA1C.

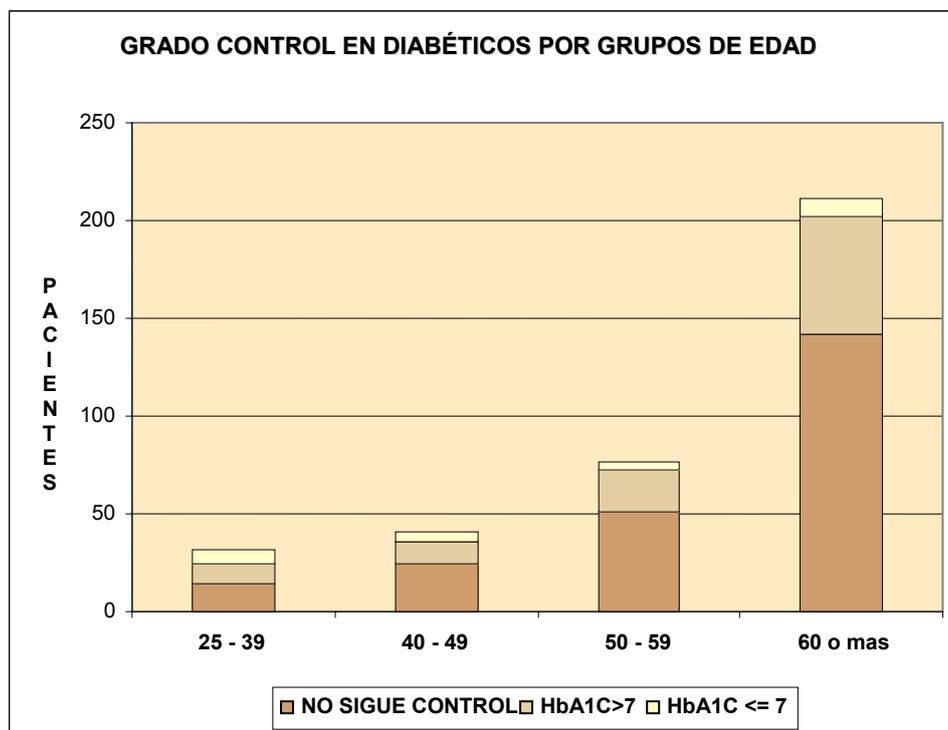


Figura 26.- Grado de Control de la Diabetes en Pacientes Diabéticos (N= 361). En barras apiladas se indica el número de pacientes que corresponde a cada nivel de control, en cada uno de los grupos de edad. No Sigue Control (marrón oscuro); Mal Control HbA1C > 7 (marrón claro) y Buen Control HbA1C <= 7 (amarillo).

PATOLOGIA DIABÉTICA EN HIPERTENSOS (N= 760)			
SEXO	PATOLOGIA DIABÉTICA		Total
	NO	SI	
HOMBRE	78	119	197
RT	-4,1	5,1	25,9
% por Sexo	39,6	60,4	100
MUJER	386	177	563
RT	2,4	-3,0	74,1
% por Sexo	68,6	31,4	100
p<0,001			
Total	464	296	760
% del total	61,1	38,9	100

Tabla 44.- Prevalencia de la Patología Diabética en Hipertensos (N=760). Se indica la frecuencia absoluta de diabéticos y no diabéticos por sexos y el total de ellos. Se muestran, además, en filas, los valores residuales tipificados (RT) y los porcentajes sobre el total de cada sexo.

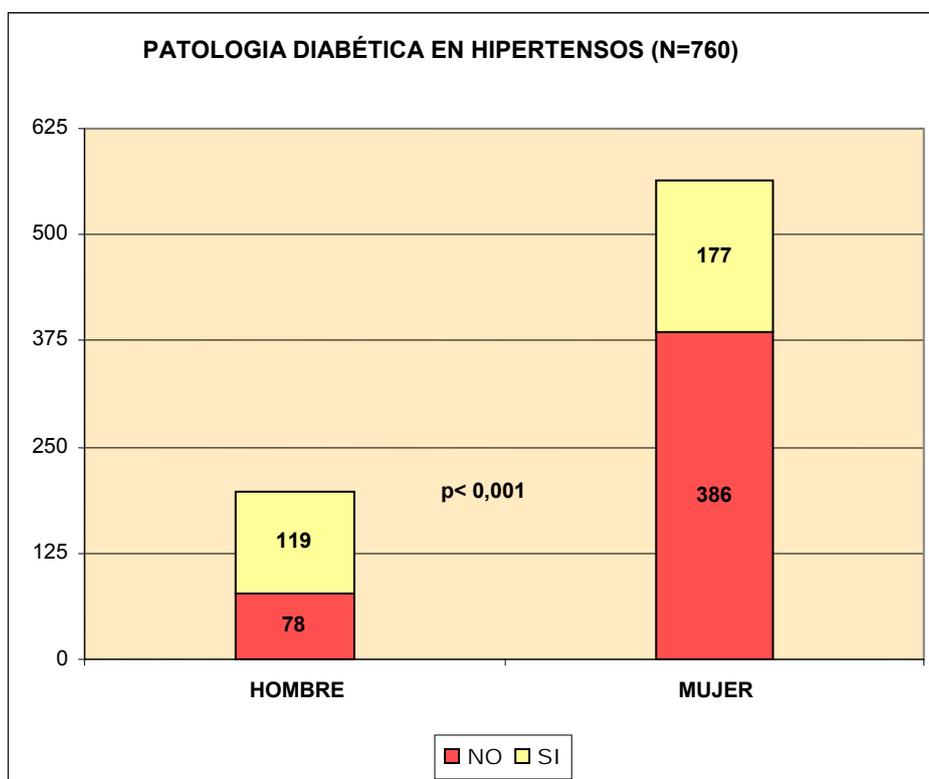


Figura 27.-Patología Diabética e Hipertensión (N=760). Las barras apiladas muestran, por cada sexo, el número de diabéticos y no diabéticos. No Diabéticos (rojo); Diabéticos (amarillo) La diferencia de pacientes diabéticos entre sexos resulta significativa ($p < 0,001$).

TABLA DE CONTINGENCIA PATOLOGIA DIABETICA * GRUPOS COLESTEROL							
DIABETES	GRUPOS COLESTEROL						
	DESEABLE (<200 mg/dL)		NORMAL-ALTO (200-239 mg/dL)		ALTO (>=240 mg/dL)		Total
NO	193	18,4	435	40,4	90	8,3	718
	58,5		72,7		59,6		66,5
SI	137	12,2	163	15,0	61	5,7	361
	41,5		27,3		40,4		33,5
Total	330	30,6	598	55,4	151	14,0	1079
							100

Tabla 45.- Clasificación de los pacientes por Patología Diabética y Nivel de Colesterol. En columnas se presentan las diferentes modalidades de niveles de colesterol según la NECP-ATPIII y los porcentajes que representan sobre el total de la muestra. En filas se indican las frecuencias absolutas de pacientes según su situación frente a la Diabetes y los porcentajes que corresponden sobre el total de cada categoría

RIESGO ABSOLUTO: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE DEL TOTAL DE LA MUÉSTRA						
SEXO		R. ABSOLUTO (WILSON)	R. ABSOLUTO (ANDER.)	R. ABSOLUTO. REGICOR	R. ABSOLUTO DORICA	R. ABSOLUTO SCORE
HOMBRES N=274	Media	20,1	15,3	7,4	18,6	9,0
	E.E.M.	0,8	0,6	0,3	0,8	0,8
MUJERES N=805	Media	9,6	7,6	4,3	8,7	4,8
	E.E.M.	0,3	0,2	0,1	0,3	0,4
TOTAL N=1.079	Media	12,3	9,6	5,1	11,2	5,8
	E.E.M.	0,3	0,3	0,1	0,3	0,3
		p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001

Tabla 46.-Estimación del Riesgo Absoluto Se presentan los porcentajes de riesgo estimado por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. La diferencias entre sexos han resultado significativas ($p \leq 0,001$)

TABLA DE CONTINGENCIA SEXO * FRAMINGHAM (ANDERSON)						
SEXO		BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO	TOTAL
HOMBRE	Sumas	141	44	67	22	274
	% DEL TOTAL	13,1	4,1	6,2	2,0	25,4
	%HOMBRES	51,5	16,1	24,5	8,0	100
	R.T.	-4,8	2,4	8,1	5,4	
MUJER	Sumas	686	77	35	7	805
	% DEL TOTAL	63,6	7,1	3,2	0,6	74,6
	%MUJERES	85,2	9,6	4,3	0,9	100
	R.T.	2,8	-1,4	-4,7	-3,1	
TOTAL	Sumas	827	121	102	29	1079
	% DEL TOTAL	76,6	11,2	9,5	2,7	100

Tabla 47.- Riesgo estimado por la ecuación original de Framingham-Anderson. Se representan en filas el nº de individuos, porcentaje sobre el total de la muestra, porcentaje sobre el total de cada sexo y los residuos tipificados. Las columnas corresponden a las diferentes categorías de riesgo

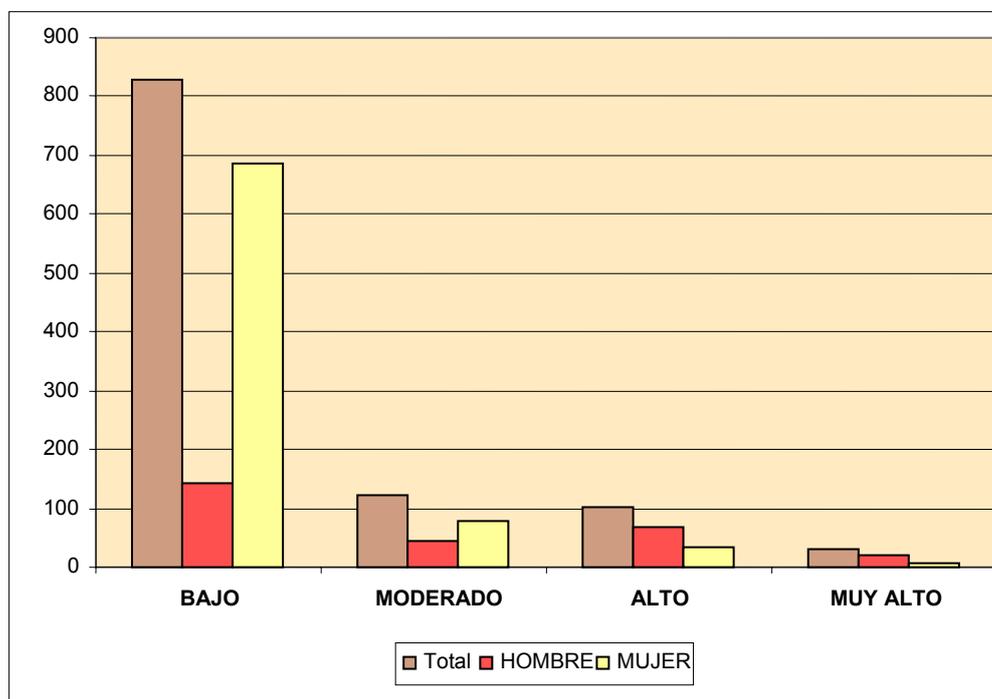


Figura 28.- Clasificación del Riesgo según la ecuación de Framingham-Anderson.
Las barras representan las frecuencias absolutas de cada categoría, para el total de la muestra y por sexos. Total de la categoría (marrón); Hombres (rojo) y Mujeres (amarillo)

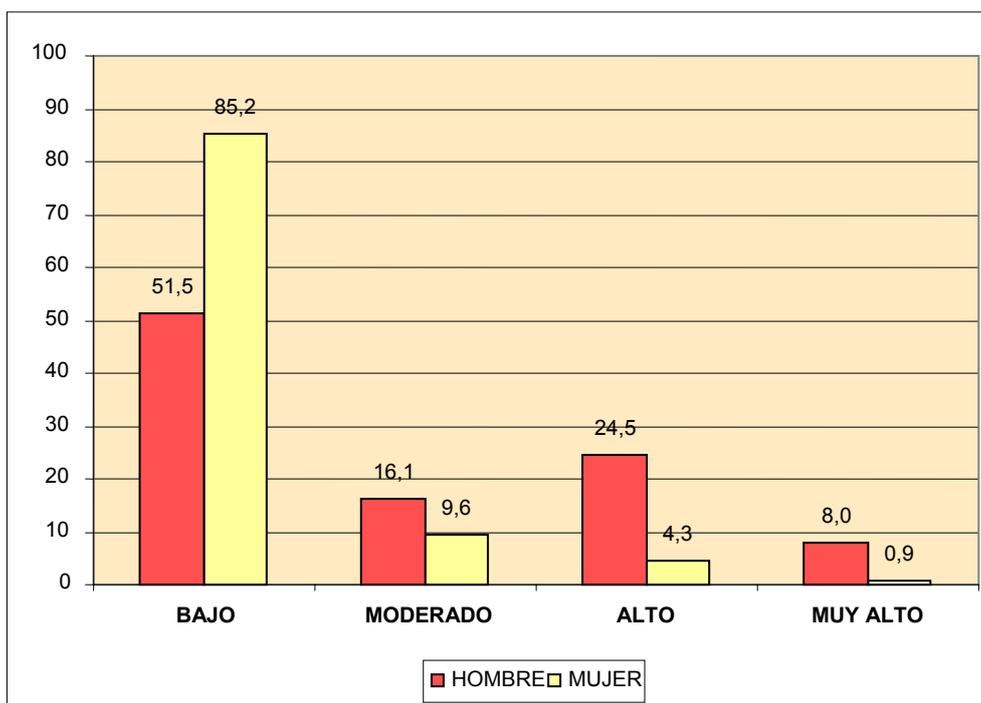


Figura 29.- Clasificación Porcentual del Riesgo según la ecuación de Framingham-Anderson. Las barras representan los porcentajes de hombres y mujeres en cada categoría. Hombres (rojo) y Mujeres (amarillo)

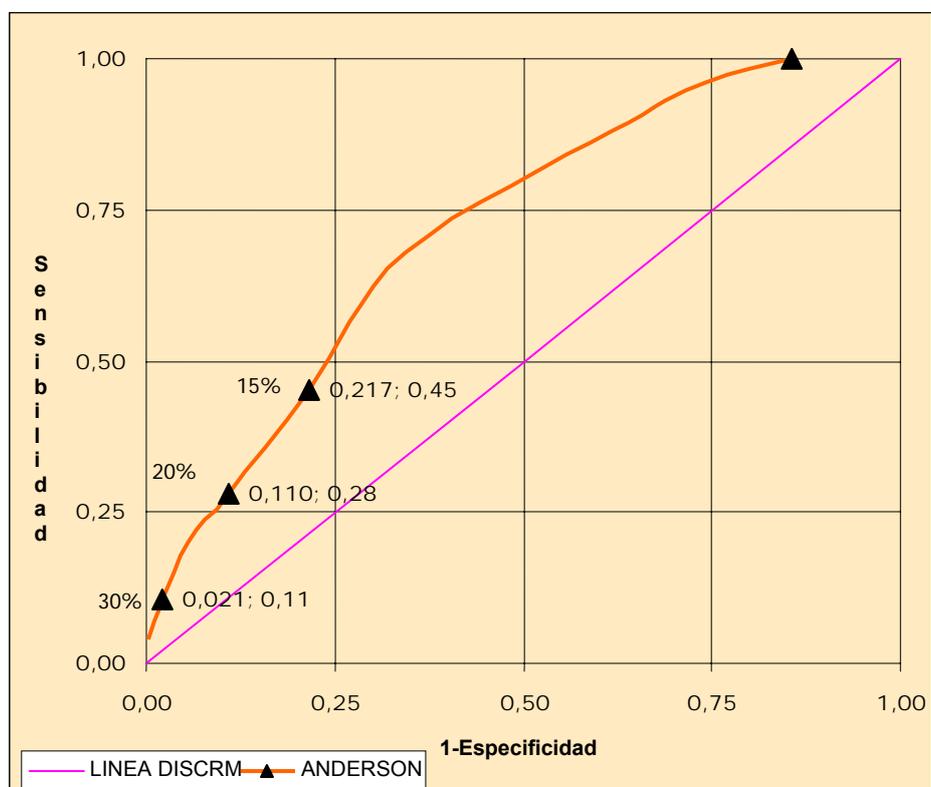


Figura 30.- CURVA ROC DEL MODELO FRAMINGHAM-ANDERSON. En abscisas 1-Especificidad, en ordenadas Sensibilidad. La línea de discriminación corresponde al área bajo la curva de 0,5; e indica el límite a partir del cual el modelo es discriminante. Se indican los puntos de corte que determinan los diferentes niveles de riesgo, en este modelo.

ANDERSON					
Punto Corte	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	1 - Especific.
40	0,04	1,00	0,43	0,93	0,00
30	0,11	0,98	0,28	0,94	0,02
25	0,20	0,94	0,21	0,94	0,06
20	0,28	0,89	0,16	0,94	0,11
15	0,45	0,78	0,13	0,95	0,22
5	0,68	0,66	0,13	0,96	0,34
4	0,88	0,38	0,10	0,98	0,62
2	0,96	0,26	0,09	0,99	0,74
1	1,00	0,14	0,08	1,00	0,86

Tabla 48.- Análisis de las características operativas del modelo Framingham-Anderson. Se recogen los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo del resultado positivo (VPP), valor predictivo del resultado negativo (VPN) y la probabilidad de falsos positivos (1-Especificidad); medidos en los diferentes puntos de corte que se señalan.

RIESGO PROYECTADO: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (HASTA 60 AÑOS)						
SEXO		R.PROYECTADO. (WILSON.)	R.PROYECTADO. (ANDERSON.)	R.PROYECTADO (REGICOR)	R.PROYECTADO (DORICA)	R.PROYECTADO. (SCORE)
HOMBRE N=171	Media	20,9	14,2	7,4	19,3	6,8
	E.E.M.	0,7	0,6	0,3	0,7	0,4
MUJER N=549	Media	12,8	7,0	5,7	11,5	2,7
	E.E.M.	0,3	0,2	0,1	0,2	0,1
TOTAL N=720	Media	14,7	8,7	6,1	13,4	3,7
	E.E.M.	0,3	0,3	0,1	0,3	0,1
		p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001

Tabla 49.- Estimación del Riesgo Proyectado a 60 años Se presentan los porcentajes de riesgo estimado por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media.

RIESGO ABSOLUTO: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE <= 60 AÑOS						
SEXO		R. ABSOLUTO (WILSON)	R. ABSOLUTO (ANDERSON)	R. ABSOLUTO REGICOR	R. ABSOLUTO DORICA	R. ABSOLUTO SCORE
HOMBRES N=202	Media	14,8	11,6	5,2	13,6	4,3
	E.E.M.	0,7	0,6	0,3	0,7	0,5
MUJER N=643	Media	8,4	6,1	3,7	7,6	1,8
	E.E.M.	0,3	0,2	0,1	0,3	0,1
TOTAL N=845	Media	9,9	7,4	4,1	9,0	2,4
	E.E.M.	0,3	0,2	0,1	0,3	0,2
		p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001

Tabla 50.- Estimación del Riesgo Absoluto para edad ≤ 60 años Se presentan los porcentajes de riesgo estimado por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media.

RIESGO COMPARATIVO: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA ANDERSON MODERADO-ALTO)						
SEXO		R. MARGINAL (WILS.)	R. MARGINAL (ANDERS.)	R. MARGINAL (REGICOR)	R. MARGINAL (DORICA)	R. MARGINAL (SCORE)
HOMBRE N=125	Media	11,0	14,4	3,7	10,1	3,3
	E.E.M.	0,3	0,3	0,1	0,3	0,1
MUJER N=189	Media	4,0	7,2	1,7	3,6	2,2
	E.E.M.	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1
TOTAL N=314	Media	6,8	10,1	2,5	6,2	2,6
	E.E.M.	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1
		P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001

Tabla 51.- Riesgo Comparativo para pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Anderson. Se presentan los porcentajes de Riesgo Comparativo estimado por las distintas ecuaciones como el riesgo que tendría una persona de similar edad y sexo, no sometido a FRCV, diferenciados por sexos y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p.

RIESGO ATRIBUIBLE: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA ANDERSON MODERADO-ALTO)						
SEXO		R.ATRIBUIBLE. (WILSON)	R.ATRIBUIBLE (ANDERSON)	R.ATRIBUIBLE (REGICOR)	R.ATRIBUIBLE (DORICA)	R.ATRIBUIBLE (SCORE)
HOMBRE N=133	Media	20,8	10,1	8,2	19,4	13,9
	E.E.M.	0,9	0,4	0,4	0,9	1,2
MUJER N=119	Media	18,8	12,5	8,9	17,2	19,1
	E.E.M.	0,8	0,4	0,4	0,7	1,5
TOTAL N=252	Media	19,9	11,2	8,5	18,4	16,3
	E.E.M.	0,6	0,3	0,3	0,6	1,0
p< 0,001						p< 0,01

Tabla 52.a.- Estimación del Riesgo Atribuible (RAR), en pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Anderson. Se presentan los porcentajes de riesgo estimado por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p. -

RIESGO ATRIBUIBLE: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA ANDERSON MODERADO-ALTO)						
SEXO		R.ATRIBUIBLE. (WILSON)	R.ATRIBUIBLE (ANDERSON)	R.ATRIBUIBLE (REGICOR)	R.ATRIBUIBLE (DORICA)	R.ATRIBUIBLE (SCORE)
HOMBRE N=133	Media	20,8	10,1	8,2	19,4	13,9
	E.E.M.	0,9	0,4	0,4	0,9	1,2
MUJER N=119	Media	18,8	12,5	8,9	17,2	19,1
	E.E.M.	0,8	0,4	0,4	0,7	1,5
TOTAL N=252	Media	19,9	11,2	8,5	18,4	16,3
	E.E.M.	0,6	0,3	0,3	0,6	1,0
p< 0,001						p< 0,01

Tabla 52-b. Estimación del Riesgo Atribuible (RAR), en pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Anderson. Se presentan los porcentajes de riesgo estimado por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p. -

NNT: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA ANDERSON MODERADO-ALTO)						
SEXO		NNT (WILSON)	NNT (ANDERSON)	NNT (REGICOR)	NNT (DORICA)	NNT (SCORE)
HOMBRE N=133	Media	6,3	13,0	16,9	6,8	14,1
	E.E.M.	0,3	0,9	1,0	0,4	1,1
MUJER N=119	Media	6,1	8,8	13,4	6,8	11,2
	E.E.M.	0,2	0,2	0,5	0,2	1,3
TOTAL N=252	Media	6,2	11,0	15,3	6,8	12,7
	E.E.M.	0,2	0,5	0,6	0,2	0,9
p < 0,001						p < 0,01

Tabla 53.- Estimación del NNT, en pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Anderson. Se presentan los valores del NNT (tratamientos necesarios para evitar un ECV) estimado por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p. -

TABLA DE CONTINGENCIA SEXO * FRAMINGHAM (WILSON)						
SEXO		BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO	TOTAL
HOMBRE	Sumas	116	47	48	63	274
	% del total	11	4	4	6	25
	%HOMBRES	42	17	18	23	100
	R.T:	-6	4	3	10	
MUJER	Sumas	662	62	67	14	805
	% del total	61	6	6	1	75
	%MUJERES	82	8	8	2	100
	R.T.	3	-2	-2	-6	
TOTAL	Sumas	778	109	115	77	1079
	% del total	72	10	11	7	100

Tabla 54.- Riesgo estimado por la ecuación de Framingham-Wilson. Se representan en filas el nº de individuos, porcentaje sobre el total de la muestra, porcentaje sobre el total de cada sexo y los residuos tipificados. Las columnas corresponden a las diferentes categorías de riesgo.

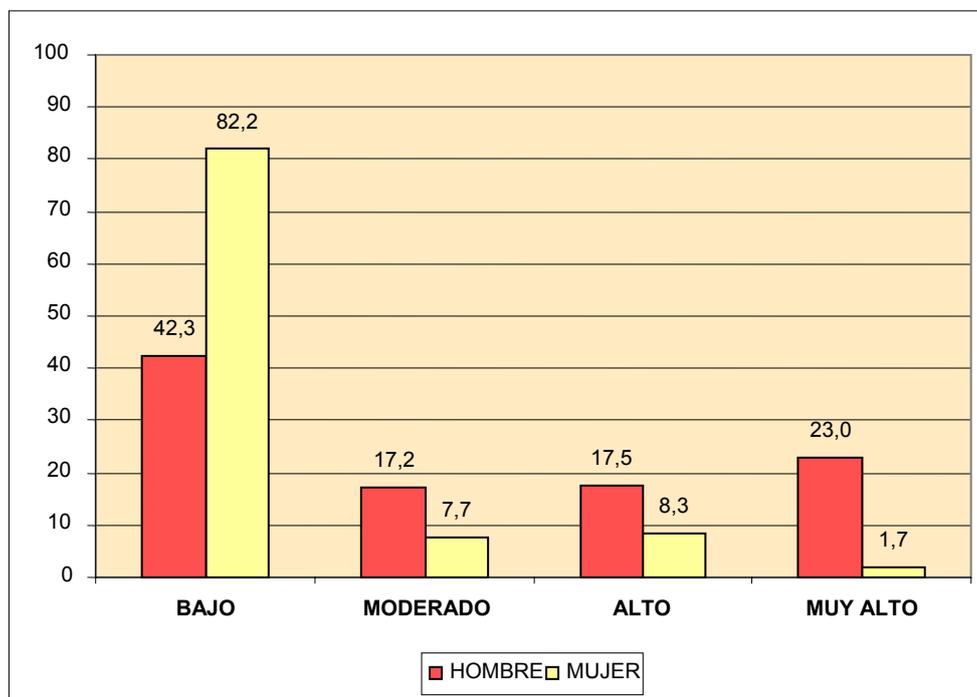


Figura 31.-.- Clasificación Porcentual del Riesgo según la ecuación de Framingham-Wilson. Las barras representan los porcentajes de hombres y mujeres en cada categoría. Hombres (rojo) y Mujeres (amarillo).

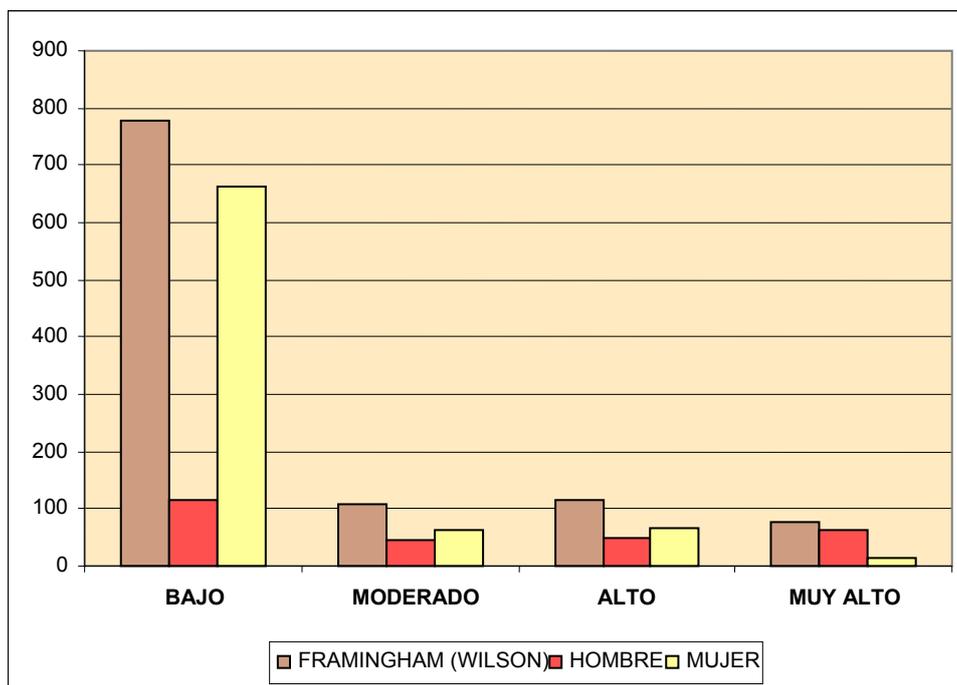


Figura 32.- Clasificación del Riesgo según la ecuación de Framingham-Wilson.
 Las barras representan las frecuencias absolutas de cada categoría, para el total de la muestra y por sexos. Total de la categoría (marrón); Hombres (rojo) y Mujeres (amarillo)

WILSON					
Punto Corte	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	1 - Especific.
40	0,08	0,97	0,18	0,93	0,03
30	0,21	0,94	0,21	0,94	0,06
25	0,28	0,91	0,19	0,94	0,09
20	0,35	0,83	0,14	0,94	0,17
15	0,43	0,73	0,11	0,94	0,27
5	0,60	0,53	0,09	0,95	0,47
4	0,93	0,28	0,09	0,98	0,72
2	1,00	0,19	0,08	1,00	0,81
1	1,00	0,09	0,08	1,00	0,91

Tabla 55.- Análisis de las características operativas del modelo Framingham-Wilson.

Se recogen los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo del resultado positivo (VPP), valor predictivo del resultado negativo (VPN) y la probabilidad de falsos positivos (1-Especificidad); medidos en los diferentes puntos de corte que se señalan.

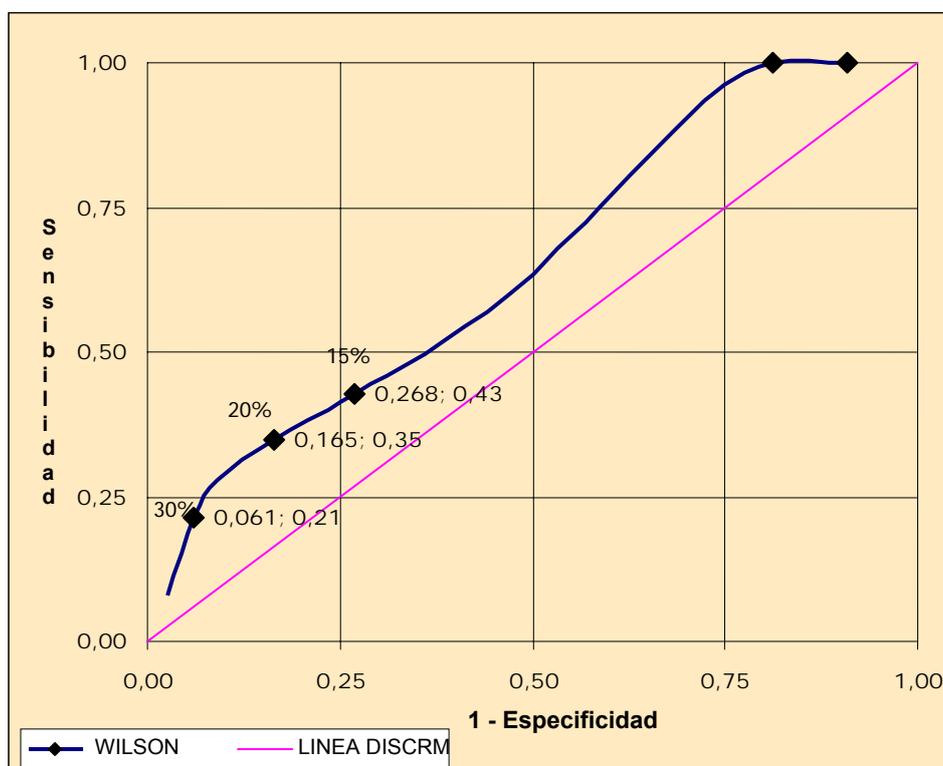


Figura 33.- CURVA ROC DEL MODELO FRAMINGHAM-WILSON. En abscisas 1-Especificidad, en ordenadas Sensibilidad. La línea de discriminación corresponde al área bajo la curva de 0,5; e indica el límite a partir del cual el modelo es discriminante. Se indican los puntos de corte que determinan los diferentes niveles de riesgo, en este modelo.

RIESGO COMPARATIVO: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA WILSON MODERADO-ALTO)						
SEXO		R. MARGINAL (WILSON)	R. MARGINAL (ANDERSON.)	R. MARGINAL (REGICOR)	R. MARGINAL (DORICA)	R. MARGINAL (SCORE)
HOMBRE N=158	Media	9,9	13,2	3,3	9,1	2,8
	E.E.M.	0,28	0,31	0,10	0,26	0,13
MUJER N=143	Media	4,1	7,4	1,7	3,6	1,5
	E.E.M.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Total N=301	Media	7,1	10,4	2,6	6,5	2,2
	E.E.M.	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1
		P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001

Tabla 56.- Riesgo Comparativo para pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Wilson. Se presentan los porcentajes de Riesgo Comparativo estimado por las distintas ecuaciones, como el riesgo que tendría una persona de similar edad y sexo, no sometido a FRCV; diferenciados por sexos y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p.

RIESGO RELATIVO: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA WILSON MODERADO-ALTO)						
SEXO		R.RELATIVO (WILSON.)	R.RELATIVO (ANDERSON.)	R.RELATIVO (REGICOR)	R.RELATIVO (DORICA)	R.RELATIVO (SCORE)
HOMBRE N=158	Media	3,1	1,7	3,4	3,2	5,5
	E.E.M.	0,1	0,0	0,1	0,1	0,3
MUJER N=143	Media	5,6	2,5	6,0	5,7	10,2
	E.E.M.	0,2	0,0	0,2	0,2	0,5
TOTAL N=301	Media	4,3	2,1	4,7	4,4	7,7
	E.E.M.	0,1	0,0	0,1	0,1	0,3
		P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001

Tabla 57.- Riesgo Relativo para pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Wilson. Se presentan los porcentajes de Riesgo Relativo estimado como cociente RA/RC, por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p.

RIESGO ATRIBUIBLE: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA WILSON MODERADO-ALTO)						
SEXO		R.ATRIBUIBLE (WILSON)	R.ATRIBUIBLE (ANDERSON)	R.ATRIBUIBLE (REGICOR)	R.ATRIBUIBLE (DORICA)	R.ATRIBUIBLE (SCORE)
HOMBRE N=158	Media	19,2	9,1	7,5	17,9	12,0
	E.E.M.	0,8	0,4	0,4	0,8	1,0
MUJER N=143	Media	18,6	11,2	8,7	16,9	14,7
	E.E.M.	0,6	0,4	0,3	0,6	1,2
TOTAL N=301	Media	18,9	10,1	8,1	17,4	13,3
	E.E.M.	0,5	0,3	0,3	0,5	0,8
		p< 0,001		p< 0,001		p< 0,05

Tabla 58.- Estimación del Riesgo Atribuible (RAR), en pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Wilson. Se presentan los porcentajes de riesgo estimado por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p.

NNT: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA WILSON MODERADO-ALTO)						
SEXO		NNT (WILSON)	NNT (ANDERSON)	NNT (REGICOR)	NNT (DORICA)	NNT (SCORE)
HOMBRE N=158	Media	6,9	16,5	18,8	7,4	19,1
	E.E.M.	0,3	1,2	0,9	0,3	1,6
MUJER N=143	Media	6,0	10,4	13,0	6,6	16,4
	E.E.M.	0,1	0,3	0,3	0,2	1,5
TOTAL N=301	Media	6,5	13,6	16,0	7,0	17,8
	E.E.M.	0,2	0,7	0,5	0,2	1,1
			p< 0,001	p< 0,001		

Tabla 59.- Estimación del NNT, en pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Wilson.

Se presentan los valores del NNT (tratamientos necesarios para evitar un ECV) estimado por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p

TABLA DE CONTINGENCIA SEXO * ADAPTADO REGICOR						
SEXO		BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO	TOTAL
HOMBRE	Sumas	115	86	62	11	274
	% del total	11	8	6	1	25
	% HOMBRES	42	31	23	4	100
	R.T.	-4	1	5	3	
MUJER	Sumas	531	206	62	6	805
	% del total	49	19	6	1	75
	% MUJERES	66	26	8	1	100
	R.T.	2	-1	-3	-2	
TOTAL	Sumas	646	292	124	17	1079
	% del total	60	27	11	2	100

Tabla 60.- Riesgo estimado por la ecuación adaptada de Regicor. Se representan en filas el nº de individuos, porcentaje sobre el total de la muestra, porcentaje sobre el total de cada sexo y los residuos tipificados. Las columnas corresponden a las diferentes categorías de riesgo.

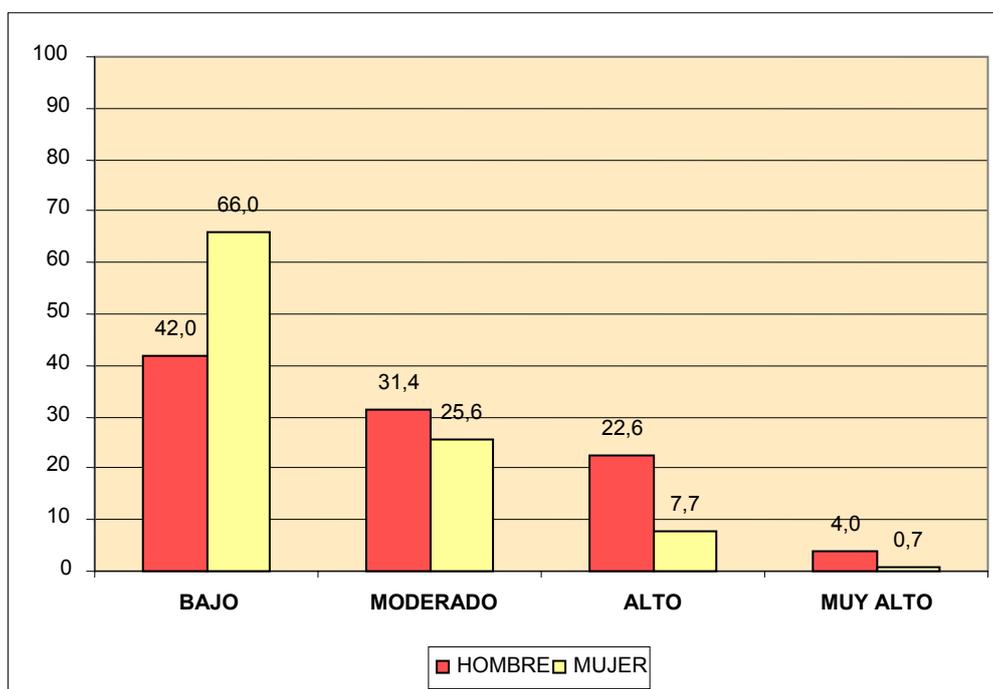


Figura 34.- Clasificación Porcentual del Riesgo según la ecuación de REGICOR. Las barras representan los porcentajes de hombres y mujeres en cada categoría. Hombres (rojo) y Mujeres (amarillo)

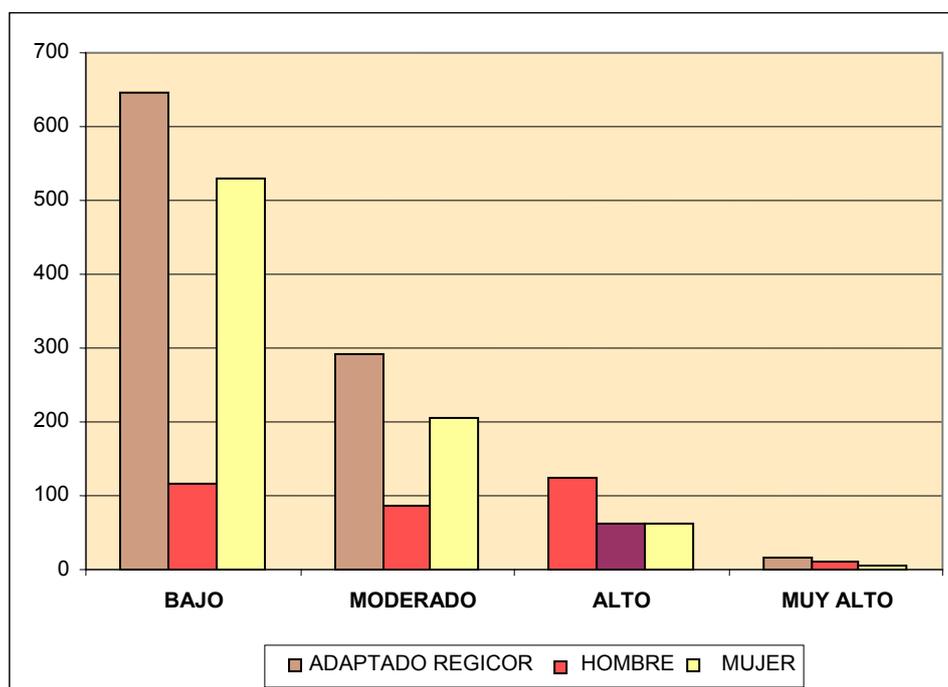


Figura 35.- Clasificación del Riesgo según la ecuación de REGICOR. Las barras representan las frecuencias absolutas de cada categoría, para el total de la muestra y por sexos. Total de la categoría (marón); Hombres (rojo) y Mujeres (amarillo)

REGICOR					
Punto Corte	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	1 - Especific.
40	0,00	1,00	0,00	0,93	0,00
30	0,01	1,00	0,25	0,93	0,00
25	0,03	0,99	0,22	0,93	0,01
10	0,27	0,88	0,14	0,94	0,12
6	0,43	0,70	0,10	0,94	0,30
5	0,55	0,61	0,09	0,95	0,39
4	0,59	0,50	0,08	0,94	0,50
2	0,93	0,28	0,09	0,98	0,72
1	1,00	0,10	0,08	1,00	0,90

Tabla 61.- Análisis de las características operativas del modelo REGICOR. Se recogen los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo del resultado positivo (VPP), valor predictivo del resultado negativo (VPN) y la probabilidad de falsos positivos (1-Especificidad); medidos en los diferentes puntos de corte que se señalan.

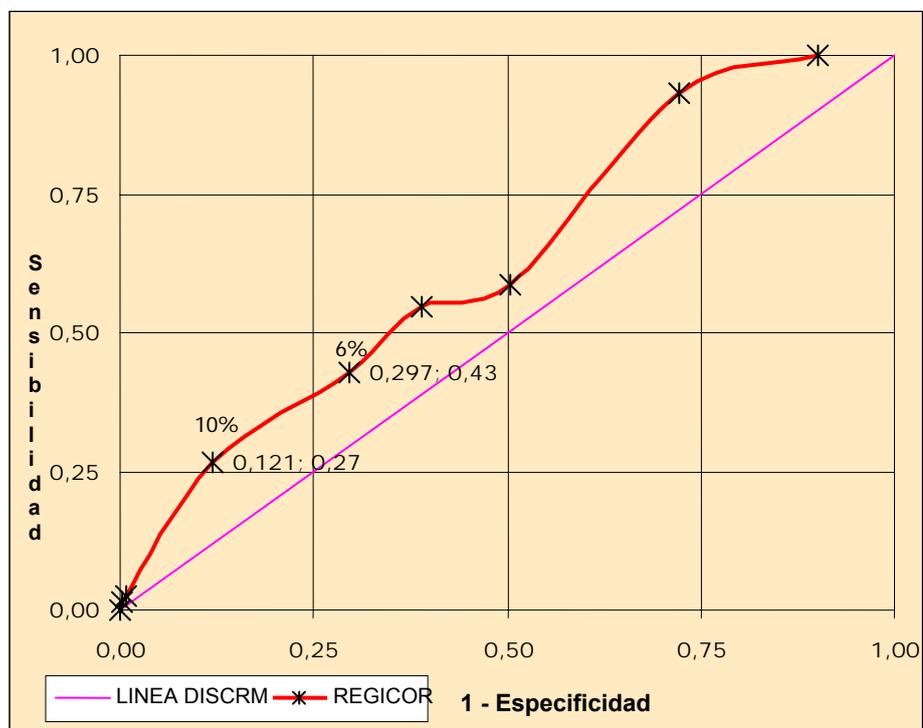


Figura 36.- CURVA ROC DEL MODELO REGICOR. En abscisas 1-Especificidad, en ordenadas Sensibilidad. La línea de discriminación corresponde al área bajo la curva de 0,5; e indica el límite a partir del cual el modelo es discriminante. Se indican los puntos de corte que determinan los diferentes niveles de riesgo, en este modelo.

SOBRE 100 EVENTOS CV (MUERTES PARA SCORE)					
MODELO	DETECTADOS Y TRATADOS	TTO. INNECESARIO	NO DETECTADOS	TOTAL TTOS.	%EFICACIA ESFUERZO PREVENTIVO
ANDERSON 20%	28	11	72	39	71,8
15%	45	22	55	67	67,2
FRAMINGHAM 20%	35	17	65	52	67,3
15%	43	27	57	70	61,4
REGICOR 10%	27	12	73	39	69,2
6%	43	30	57	73	58,9
DORICA 20%	32	14	68	46	69,6
15%	39	24	61	63	61,9
SCORE 5%	69	26	31	95	72,6
4%	71	30	29	101	70,3

Tabla 62.- Aplicación de las propiedades de los diferentes modelos de estimación de riesgo CV. Según las propiedades obtenidas para cada uno de los modelos predictivos, se indican los efectos de su aplicación en 100 casos de EVC. En las columnas, según la *sensibilidad* se deducen el número de pacientes detectados y tratados, a partir de la *especificidad* se deduce el número de tratamientos innecesarios por *falsos positivos*, los no detectados (*falsos negativos*), el total de tratamientos propuestos y el porcentaje de eficacia del esfuerzo preventivo como el número de detectados frente al total de tratamientos.

SOBRE 100 ESTIMACIONES REALIZADAS				
MODELO	VALOR PREDICTIVO POSITIVO		VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	
	ECV REALMENTE EVITADAS	TTOS. INNECESARIOS	ACERTADAS	ECV NO TRATADOS
ANDERSON 20%	16	84	94	6
	15%	87	95	5
FRAMINGHAM 20%	14	86	94	6
	15%	89	94	6
REGICOR 10%	14	86	94	6
	6%	90	94	6
DORICA 20%	14	86	94	6
	15%	89	94	6
SCORE 5%	17	83	97	3
	4%	85	97	3

Tabla 63.- Aplicación de la Capacidad Predictiva de los diferentes modelos de estimación de riesgo CV. Según las propiedades obtenidas para cada uno de los modelos predictivos, se indican los efectos de su aplicación en 100 predicciones. En las columnas, se analizan el Valor Predictivo del resultado positivo (VPP) y el Valor Predictivo del resultado negativo (VPN)

RIESGO COMPARATIVO: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA REGICOR MODERADO-ALTO)						
SEXO		R. MARGINAL (WILSON)	R. MARGINAL (ANDERSON)	R. MARGINAL (REGICOR)	R. MARGINAL (DORICA)	R. MARGINAL (SCORE)
HOMBRE N=159	Media	9,9	13,2	3,3	9,1	2,8
	E.E.M.	0,3	0,3	0,1	0,3	0,1
MUJER N=274	Media	4,0	6,5	1,7	3,6	1,4
	E.E.M.	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1
TOTAL N=433	Media	6,2	8,9	2,3	5,6	1,9
	E.E.M.	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1
		P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001

Tabla 64.- Riesgo Comparativo para pacientes con RA \geq Moderado, según REGICOR. Se presentan los porcentajes de Riesgo Comparativo estimado por las distintas ecuaciones como el riesgo que tendría una persona de similar edad y sexo, no sometido a FRCV, diferenciados por sexos y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p.

RIESGO RELATIVO: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA REGICOR MODERADO-ALTO)						
SEXO		R.RELATIVO (WILSON)	R.RELATIVO (ANDERSON)	R.RELATIVO (REGICOR)	R.RELATIVO (DORICA)	R.RELATIVO (SCORE)
HOMBRE N=159	Media	3,1	1,7	3,4	3,2	5,5
	E.E.M.	0,1	0,0	0,1	0,1	0,3
MUJER N=274	Media	4,5	2,2	4,8	4,6	7,3
	E.E.M.	0,1	0,0	0,1	0,1	0,3
TOTAL N=433	Media	4,0	2,0	4,3	4,1	6,6
	E.E.M.	0,1	0,0	0,1	0,1	0,2
		P<0,001	P<0,001	p< 0,001	P<0,001	P<0,001

Tabla 65.- Riesgo Relativo para pacientes con RA \geq Moderado, según REGICOR. Se presentan los porcentajes de Riesgo Relativo estimado como cociente RA/RC, por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p.

RIESGO ATRIBUIBLE: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA REGICOR MODERADO-ALTO)						
SEXO		R.ATRIBUIBLE (WILSON)	R.ATRIBUIBLE (ANDERSON)	R.ATRIBUIBLE (REGICOR)	R.ATRIBUIBLE (DORICA)	R.ATRIBUIBLE (SCORE)
HOMBRE N=159	Media	19,1	9,0	7,5	17,8	12,0
	E.E.M.	0,8	0,4	0,4	0,8	1,0
MUJER N=274	Media	14,0	8,2	6,5	12,7	10,0
	E.E.M.	0,4	0,3	0,2	0,4	0,8
TOTAL N=433	Media	15,9	8,5	6,8	14,6	10,8
	E.E.M.	0,4	0,2	0,2	0,4	0,6
		p< 0,001		p>0,05	p< 0,001	p< 0,001

Tabla 66.- Estimación del Riesgo Atribuible (RAR), en pacientes con RA \geq Moderado, según REGICOR. Se presentan los porcentajes de riesgo estimado por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p. -

NNT: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA REGICOR MODERADO-ALTO)						
SEXO		NNT (WILSON)	NNT (ANDERSON)	NNT (REGICOR)	NNT (DORICA)	NNT (SCORE)
HOMBRE N=159	Media	7,0	16,6	19,0	7,5	19,2
	E.E.M.	0,3	1,2	0,9	0,3	1,6
MUJER N=274	Media	8,5	18,5	18,9	9,4	24,2
	E.E.M.	0,2	0,8	0,4	0,2	1,6
TOTAL N=433	Media	8,0	17,8	18,9	8,7	22,2
	E.E.M.	0,2	0,7	0,4	0,2	1,2
		p< 0,001	p< 0,05	p< 0,001		

Tabla 67.- Estimación del NNT, en pacientes con RA \geq Moderado, según REGICOR. Se presentan los valores del NNT (tratamientos necesarios para evitar un ECV) estimado por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p

TABLA DE CONTINGENCIA SEXO * DORICA						
SEXO		BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO	TOTAL
HOMBRE	Sumas	88	86	79	21	274
	% del total	8	8	7	2	25
	% HOMBRES	32	31	29	8	100
	R.T.	-5	1	7	6	
MUJER	Sumas	519	218	63	5	805
	% del total	48	20	6	0	75
	% MUJERES	64	27	8	1	100
	R.T.	3	-1	-4	-3	
TOTAL	Sumas	607	304	142	26	1079
	% del total	56	28	13	2	100

Tabla 68.- Riesgo estimado por la ecuación adaptada de Dorica. Se representan en filas el nº de individuos, porcentaje sobre el total de la muestra, porcentaje sobre el total de cada sexo y los residuos tipificados. Las columnas corresponden a las diferentes categorías de riesgo.

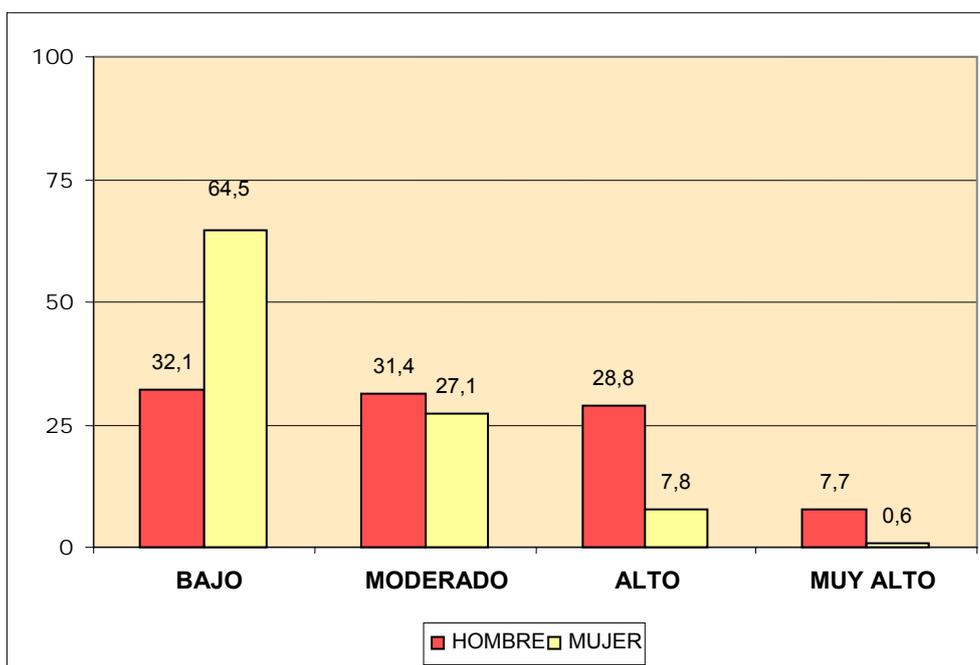


Figura 37.- Clasificación Porcentual del Riesgo según la ecuación de DORICA. Las barras representan los porcentajes de hombres y mujeres en cada categoría. Hombres (rojo) y Mujeres (amarillo)

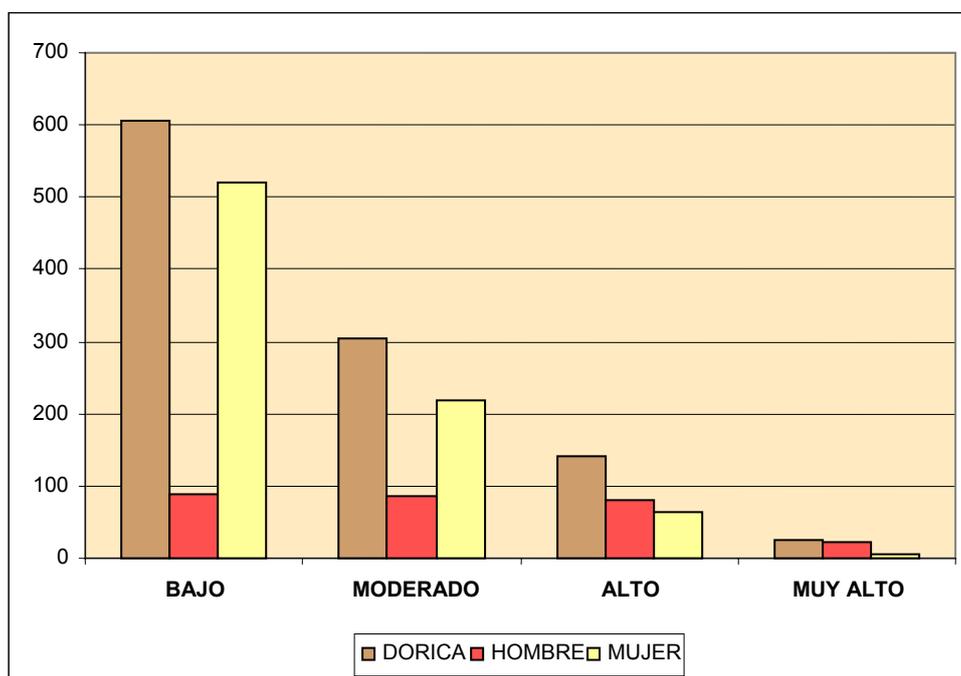


Figura 38.- Clasificación del Riesgo según la ecuación de DORICA. Las barras representan las frecuencias absolutas de cada categoría, para el total de la muestra y por sexos. Total de la categoría (marrón); Hombres (rojo) y Mujeres (amarillo)

DORICA					
Punto Corte	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	1 - Especific.
40	0,08	0,98	0,23	0,93	0,02
30	0,13	0,95	0,16	0,94	0,05
25	0,24	0,92	0,19	0,94	0,08
20	0,32	0,86	0,14	0,94	0,14
15	0,39	0,76	0,11	0,94	0,24
5	0,56	0,57	0,09	0,95	0,43
4	0,87	0,31	0,09	0,97	0,69
2	0,99	0,20	0,08	1,00	0,80
1	1,00	0,10	0,08	1,00	0,90

Tabla 69.- Análisis de las características operativas del modelo DORICA. Se recogen los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo del resultado positivo (VPP), valor predictivo del resultado negativo (VPN) y la probabilidad de falsos positivos (1-Especificidad); medidos en los diferentes puntos de corte que se señalan

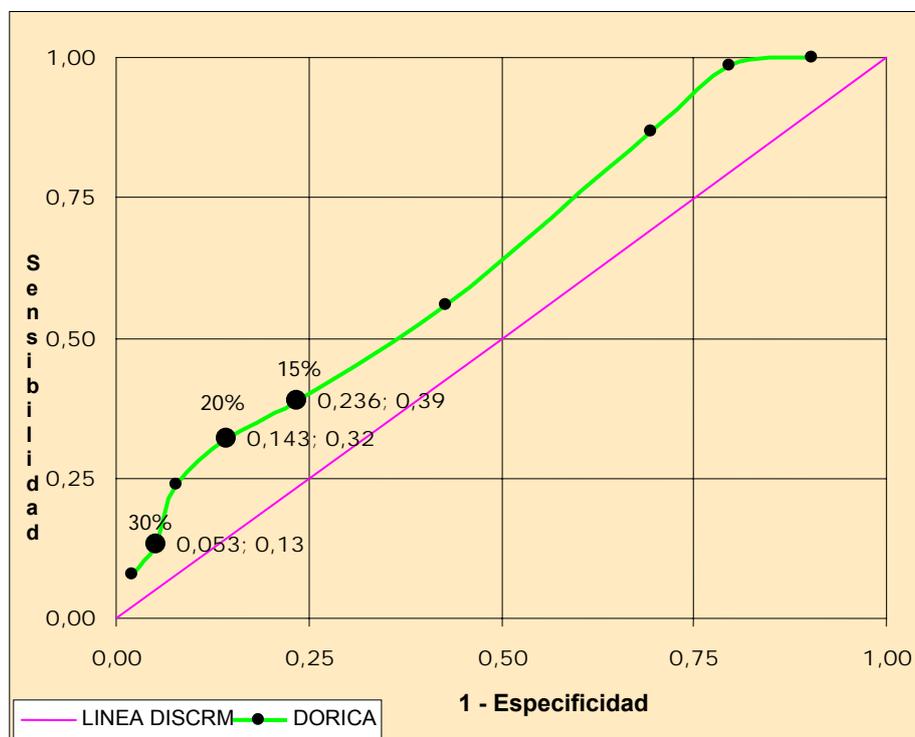


Figura 39.- CURVA ROC DEL MODELO DORICA. En abscisas 1-Especificidad, en ordenadas Sensibilidad. La línea de discriminación corresponde al área bajo la curva de 0,5; e indica el límite a partir del cual el modelo es discriminante. Se indican los puntos de corte que determinan los diferentes niveles de riesgo, en este modelo.

RIESGO COMPARATIVO: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA DORICA MODERADO-ALTO)						
SEXO		R. MARGINAL (WILSON)	R. MARGINAL (ANDERSON)	R. MARGINAL (REGICOR)	R. MARGINAL (DORICA)	R. MARGINAL (SCORE)
HOMBRE N=186	Media	9,4	12,3	3,1	8,6	2,5
	E.E.M.	0,3	0,3	0,1	0,2	0,1
MUJER N=266	Media	4,0	6,4	1,7	3,6	1,4
	E.E.M.	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1
TOTAL N=472	Media	6,1	8,7	2,3	5,6	1,8
	E.E.M.	0,2	0,2	0,0	0,1	0,1
		P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,01

Tabla 70.- Riesgo Comparativo para pacientes con RA \geq Moderado, según DORICA. Se presentan los porcentajes de Riesgo Comparativo estimado por las distintas ecuaciones como el riesgo que tendría una persona de similar edad y sexo, no sometido a FRCV, diferenciados por sexos y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p.

RIESGO RELATIVO: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA DORICA MODERADO-ALTO)						
SEXO		R.RELATIVO (WILSON)	R.RELATIVO (ANDERSON)	R.RELATIVO (REGICOR)	R.RELATIVO (DORICA)	R.RELATIVO (SCORE)
HOMBRE N=186	Media	3,0	1,7	3,3	3,0	5,1
	E.E.M.	0,1	0,0	0,1	0,1	0,2
MUJER N=286	Media	4,5	2,2	4,7	4,5	7,1
	E.E.M.	0,1	0,0	0,1	0,1	0,3
TOTAL N=472	Media	3,9	2,0	4,1	3,9	6,3
	E.E.M.	0,1	0,0	0,1	0,1	0,2
		P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,01

Tabla 71.- Riesgo Relativo para pacientes con RA \geq Moderado, según DORICA. Se presentan los porcentajes de Riesgo Relativo estimado como cociente RA/RC, por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p.

RIESGO ATRIBUIBLE: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA DORICA MODERADO-ALTO)							
SEXO		R.ATRIBUIBLE (WILSON)	R.ATRIBUIBLE (ANDERSON)	R.ATRIBUIBLE (REGICOR)	R.ATRIBUIBLE (DORICA)	R.ATRIBUIBLE (SCORE)	
HOMBRE N=186	Media	17,3	8,3	6,7	16,2	10,5	
	E.E.M.	0,8	0,4	0,3	0,7	0,9	
MUJER N=286	Media	13,7	7,9	6,3	12,5	9,7	
	E.E.M.	0,4	0,3	0,2	0,4	0,8	
TOTAL N=472	Media	15,1	8,1	6,5	13,9	10,0	
	E.E.M.	0,4	0,2	0,2	0,4	0,6	
		p< 0,01			p< 0,001		p< 0,05

Tabla 72.- Estimación del Riesgo Atribuible (RAR), en pacientes con RA ≥ Moderado, según DORICA. Se presentan los porcentajes de riesgo estimado por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p. -

NNT: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA DORICA MODERADO-ALTO)						
SEXO		NNT (WILSON)	NNT (ANDERSON)	NNT (REGICOR)	NNT (DORICA)	NNT (SCORE)
HOMBRE N=186	Media	8,2	18,9	22,8	8,9	22,8
	E.E.M.	0,4	1,3	1,1	0,4	1,7
MUJER N=286	Media	8,8	19,5	19,4	9,7	24,8
	E.E.M.	0,2	0,9	0,4	0,2	1,6
TOTAL N=472	Media	8,6	19,3	20,8	9,4	23,9
	E.E.M.	0,2	0,7	0,5	0,2	1,2
p< 0,05				p<0,001		

Tabla 73.- Estimación del NNT, en pacientes con RA \geq Moderado, según DORICA. Se presentan los valores del NNT (tratamientos necesarios para evitar un ECV) estimado por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p

TABLA DE CONTINGENCIA SEXO * SCORE						
SEXO		BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO	TOTAL
HOMBRE	Sumas	134	15	31	94	274
	% del total	12	1	3	9	25
	% HOMBRES	49	5	11	34	100
	R.T.	-4	2	2	5	
MUJER	Sumas	594	22	53	136	805
	% del total	55	2	5	13	75
	% MUJERES	74	3	7	17	100
	R.T.	2	-1	-1	-3	
TOTAL	Sumas	728	37	84	230	1079
	% del total	67	3	8	21	100

Tabla 74.- Riesgo estimado por la ecuación de Score. Se representan en filas el n° de individuos, porcentaje sobre el total de la muestra, porcentaje sobre el total de cada sexo y los residuos tipificados. Las columnas corresponden a las diferentes categorías de riesgo.

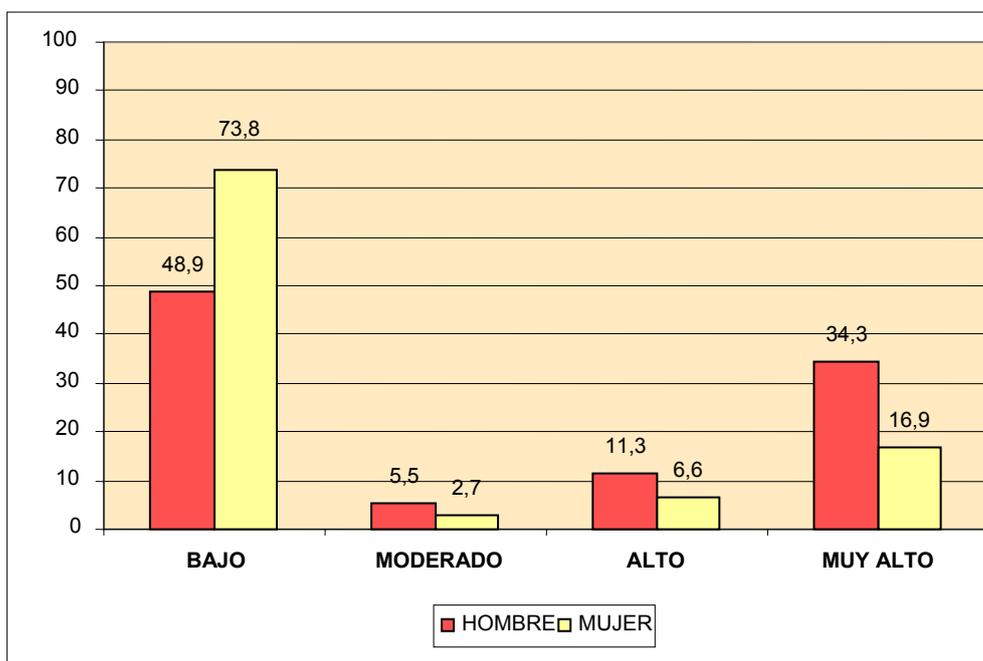


Figura 40.- Clasificación Porcentual del Riesgo según la ecuación de SCORE. Las barras representan los porcentajes de hombres y mujeres en cada categoría. Hombres (rojo) y Mujeres (amarillo)

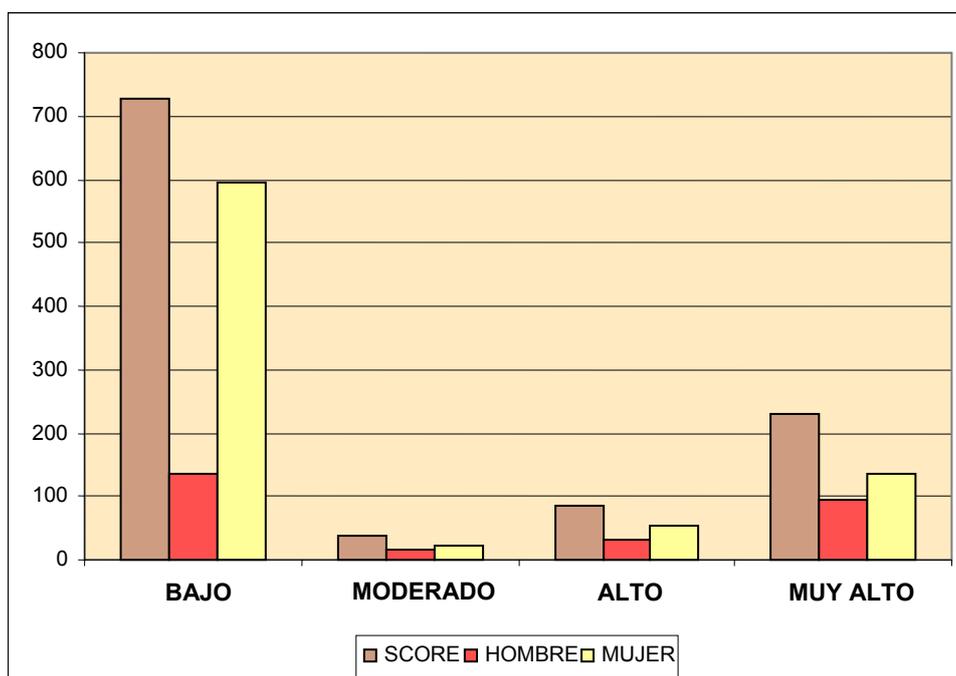


Figura 41.- Clasificación del Riesgo según la ecuación de SCORE. Las barras representan las frecuencias absolutas de cada categoría, para el total de la muestra y por sexos. Total de la categoría (marrón); Hombres (rojo) y Mujeres (amarillo).

SCORE					
Punto Corte	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	1 - Especific.
40	0,05	0,98	0,19	0,93	0,02
30	0,11	0,97	0,20	0,94	0,03
20	0,24	0,93	0,20	0,94	0,07
10	0,55	0,84	0,21	0,96	0,16
5	0,69	0,74	0,17	0,97	0,26
4	0,71	0,70	0,15	0,97	0,30
3	0,73	0,65	0,14	0,97	0,35
1	0,89	0,49	0,11	0,98	0,51
0	1,00	0,08	0,07	1,00	0,92

Tabla 75.- Análisis de las características operativas del modelo DORICA. Se recogen los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo del resultado positivo (VPP), valor predictivo del resultado negativo (VPN) y la probabilidad de falsos positivos (1-Especificidad); medidos en los diferentes puntos de corte que se señalan.

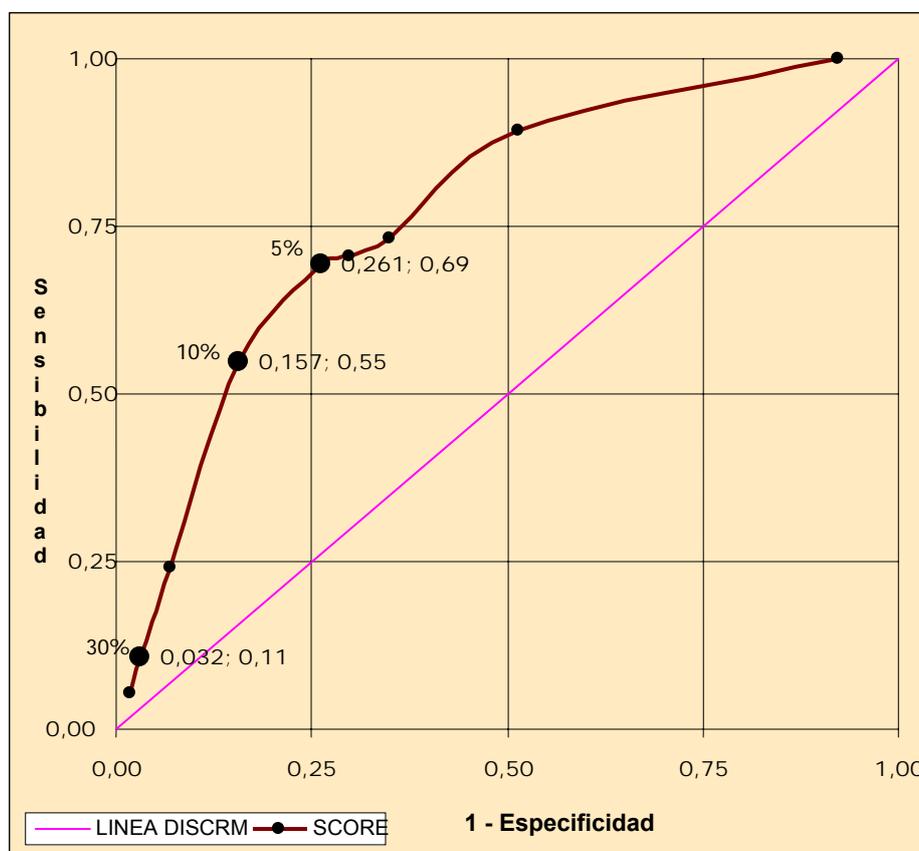


Figura 42 CURVA ROC DEL MODELO SCORE. En abscisas 1-Especificidad, en ordenadas Sensibilidad. La línea de discriminación corresponde al área bajo la curva de 0,5; e indica el límite a partir del cual el modelo es discriminante. Se indican los puntos de corte que determinan los diferentes niveles de riesgo, en este modelo.

RIESGO COMPARATIVO: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA SCORE MODERADO-ALTO)						
SEXO		R. MARGINAL (WILSON)	R. MARGINAL (ANDERSON)	R. MARGINAL (REGICOR)	R. MARGINAL (DORICA)	R. MARGINAL (SCORE)
HOMBRE N=140	Media	10,6	13,9	3,6	9,7	3,1
	E.E.M.	0,3	0,3	0,1	0,2	0,1
MUJER N=211	Media	4,0	7,1	1,7	3,6	2,2
	E.E.M.	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1
TOTAL N=351	Media	6,6	9,8	2,4	6,0	2,5
	E.E.M.	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1
		P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	p<0,001

Tabla 76.- Riesgo Comparativo para pacientes con RA \geq Moderado, según SCORE. Se presentan los porcentajes de Riesgo Comparativo estimado por las distintas ecuaciones como el riesgo que tendría una persona de similar edad y sexo, no sometido a FRCV, diferenciados por sexos y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p.

RIESGO RELATIVO: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA SCORE MODERADO-ALTO)						
SEXO		R.RELATIVO (WILSON)	R.RELATIVO (ANDERSON)	R.RELATIVO (REGICOR)	R.RELATIVO (DORICA)	R.RELATIVO (SCORE)
HOMBRE N=140	Media	3,0	1,7	3,3	3,0	5,6
	E.E.M.	0,1	0,0	0,1	0,1	0,3
MUJER N=211	Media	4,5	2,2	4,8	4,5	8,2
	E.E.M.	0,1	0,0	0,2	0,1	0,4
TOTAL N=351	Media	3,9	2,0	4,2	3,9	7,2
	E.E.M.	0,1	0,0	0,1	0,1	0,3
		P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	p<0,001

Tabla 77.- Riesgo Relativo para pacientes con RA \geq Moderado, según SCORE. Se presentan los porcentajes de Riesgo Relativo estimado como cociente RA/RC, por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p.

RIESGO ATRIBUIBLE: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA SCORE MODERADO-ALTO)						
SEXO		R.ATRIBUIBLE (WILSON)	R.ATRIBUIBLE (ANDERSON)	R.ATRIBUIBLE (REGICOR)	R.ATRIBUIBLE (DORICA)	R.ATRIBUIBLE (SCORE)
HOMBRE N=140	Media	19,6	9,2	7,7	18,3	13,4
	E.E.M.	0,9	0,4	0,4	0,9	1,1
MUJER N=211	Media	14,0	8,9	6,5	12,7	13,7
	E.E.M.	0,6	0,4	0,3	0,5	1,0
TOTAL N=351	Media	16,2	9,0	7,0	15,0	13,6
	E.E.M.	0,5	0,3	0,2	0,5	0,7
		p< 0,001		p< 0,05		p< 0,001

Tabla 78. Estimación del Riesgo Atribuible (RAR), en pacientes con RA \geq Moderado, según SCORE. Se presentan los porcentajes de riesgo estimado por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p. --

NNT: FRAMING.(WILSON), FRAMING.(ANDERSON), REGICOR, DORICA Y SCORE (PARA SCORE MODERADO-ALTO)						
SEXO		NNT (WILSON)	NNT (ANDERSON)	NNT (REGICOR)	NNT (DORICA)	NNT (SCORE)
HOMBRE N=140	Media	7,2	15,5	19,5	7,8	15,2
	E.E.M.	0,4	1,1	1,2	0,4	1,2
MUJER N=211	Media	10,3	16,3	22,9	11,4	16,0
	E.E.M.	0,5	0,8	1,1	0,6	1,1
TOTAL N=351	Media	9,0	16,0	21,6	9,9	15,7
	E.E.M.	0,3	0,7	0,8	0,4	0,8
		p< 0,001		p< 0,05		p< 0,001

Tabla 79.- Estimación del NNT, en pacientes con RA ≥ Moderado, según SCORE. Se presentan los valores del NNT (tratamientos necesarios para evitar un ECV) estimado por las distintas ecuaciones, para cada sexo y para el total de la muestra. EEM= Error de Estimación de la media. En los casos donde la diferencia entre géneros ha sido significativa se señalan con su correspondiente valor de p

CLASIFICACIÓN GENERAL							
MODELO	BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO	NO TRATABLES	TRATABLES	TOTAL
FRAMING-ANDERSON	827	121	102	29	948	131	1079
% del total	76,6	11,2	9,5	2,7	87,9	12,1	100
FRAMING-WILSON	778	109	115	77	887	192	1079
% del total	72,1	10,1	10,7	7,1	82,2	17,8	100
REGICOR	646	292	124	17	938	141	1079
% del total	59,9	27,1	11,5	1,6	86,9	13,1	100
DORICA	607	304	142	26	911	168	1079
% del total	56,3	28,2	13,2	2,4	84,4	15,6	100
SCORE	728	37	84	230	765	314	1079
% del total	67,5	3,4	7,8	21,3	70,9	29,1	100
Guía CEIPC	-	-	-	-	564	515	1079
% del total	-	-	-	-	52,3	47,7	100

Tabla 80.- Riesgo estimado por las diferentes ecuaciones consideradas. Se representan en filas el el nº de individuos y los porcentajes sobre el total de la muestra, para cada una de las ecuaciones. Las columnas corresponden a las diferentes categorías de riesgo así como a los pacientes tratables y no tratables.

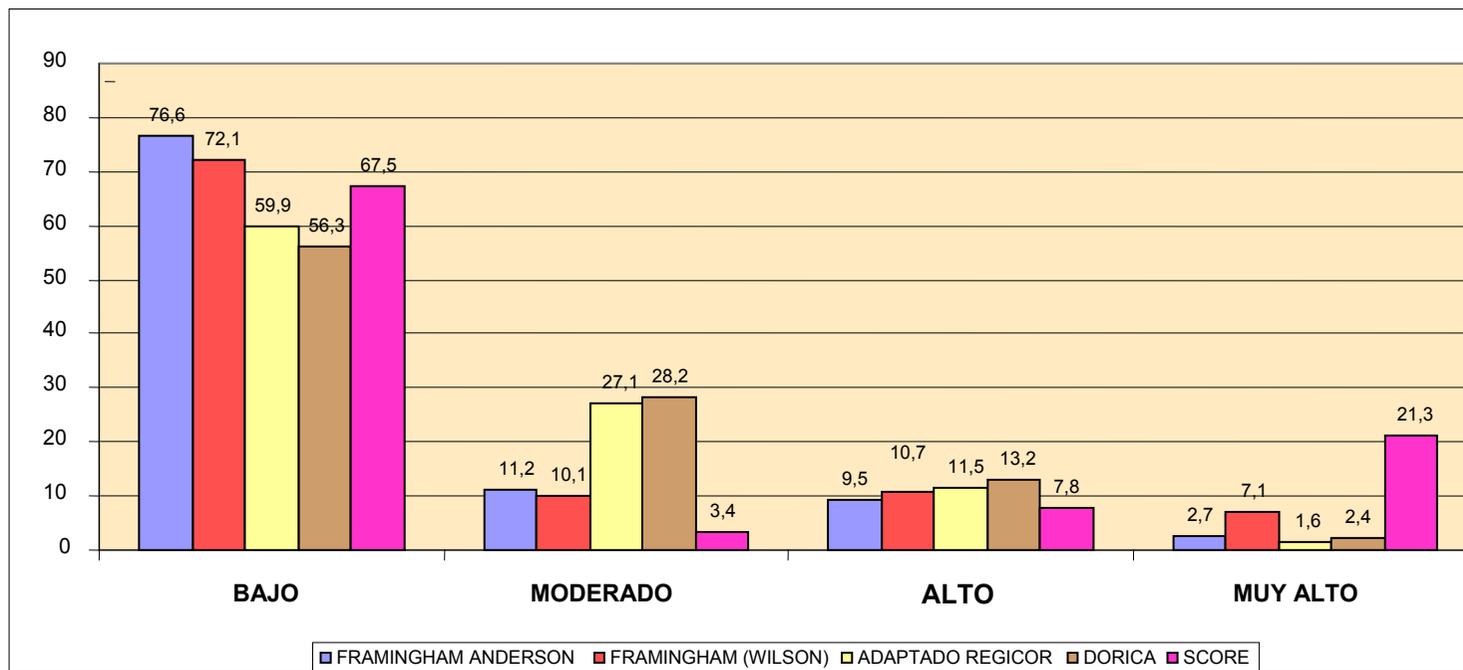


Figura 43.- Resultado de la Estimación de Riesgo CV por los diferentes modelos utilizados. Las barras representan los porcentajes de pacientes clasificados en cada modalidad, por las distintas ecuaciones. Framingham-Anderson (azul); Framingham-Wilson (rojo); Regicor (amarillo); Dorica (marrón) y Score (morado).

GUIA (CEIPC)			
SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
1,00	0,56	0,15	1,00

Tabla 81.- Características Operativas De La Guía (CEIPC). Los datos reflejan las características operativas de la estimación de riesgo CV mediante las recomendaciones de la CEIPC. Los valores son porcentuales.

		FRAMINGHAM (WILSON)		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
FRAMINGHAM (ANDERSON)	NO TRATABLE	878	70	948
	% del total	81,4	6,5	87,9
	Residuos tipificados	3,5	-7,6	
	TRATABLE	9	122	131
	% del total	0,8	11,3	12,1
Residuos tipificados	-9,5	20,4		
Total	Sumas	887	192	1079
	% del total	82,2	17,8	100
Resultado χ^2 :		p< 0,001		
Coeficiente kappa:		0,71	p< 0,001	

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	1000	92,7	
% DISCREPANCIA	79	7,3	
MÁS PACIENTES POR FRAMING.(WILSON)	61	46,6	1,5

Tabla 82.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham- Anderson y Framingham- Wilson. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes y discrepantes. En la última fila se indica el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

		ADAPTADO REGICOR		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
FRAMINGHAM (ANDERSON)	NO TRATABLE	910	38	948
	% del total	84,3	3,5	87,9
	Residuos tipificados	3,0	-7,7	
	TRATABLE	28	103	131
	% del total	2,6	9,5	12,1
	Residuos tipificados	-8,0	20,8	
Total	Sumas	938	141	1079
	% del total	86,9	13,1	100
Resultado χ^2:	p < 0,001			
Coefficiente kappa:	0,72		p < 0,001	

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	1013	93,9	
% DISCREPANCIA	66	6,1	
MÁS PACIENTES POR REGICOR	10	7,6	1,08

Tabla 83.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham- Anderson y la adaptación de Regicor. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes, discrepantes. En la última fila se incluye el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

		DORICA		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
FRAMINGHAM (ANDERSON)	NO TRATABLE	897	51	948
	% del total	83,1	4,7	87,9
	Residuos tipificados	3,4	-8,0	
	TRATABLE	14	117	131
	% del total	1,3	10,8	12,1
	Residuos tipificados	-9,2	21,4	
Total	Sumas	911	168	1079
	% del total	84,4	15,6	100
Resultado χ^2:	p < 0,001			
Coefficiente kappa:	0,75		p < 0,001	

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	1014	94,0	
% DISCREPANCIA	65	6,0	
MÁS PACIENTES POR DORICA	37	28,2	1,28

Tabla 84.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham - Anderson y la adaptación de Dorica. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes, discrepantes. En la última fila se incluye el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

		ADAPTADO REGICOR		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
FRAMINGHAM (WILSON)	NO TRATABLE	887	0	887
	% del total	82,2	0,0	82,2
	Residuos tipificados	4,2	-10,8	
	TRATABLE	51	141	192
	% del total	4,7	13,1	17,8
	Residuos tipificados	-9,0	23,1	
Total	Sumas	938	141	1079
	% del total	86,9	13,1	100
Resultado χ^2:	p < 0,001			
Coefficiente kappa:	0,82		p < 0,001	

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	1028	95,3	
% DISCREPANCIA	51	4,7	
MÁS PACIENTES POR FRAMING.(WILSON)	51	36,2	1,36

Tabla 85.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham-Wilson y la adaptación de Regicor. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes, discrepantes. En la última fila se incluye el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

		DORICA		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
FRAMINGHAM (WILSON)	NO TRATABLE	887	0	887
	% del total	82,2	0,0	82,2
	Residuos tipificados	5,0	-11,8	
	TRATABLE	24	168	192
	% del total	2,2	15,6	17,8
	Residuos tipificados	-10,8	25,3	
Total	Sumas	911	168	1079
	% del total	84,4	15,6	100
Resultado χ^2:	p < 0,001			
Coefficiente kappa:	0,92		p < 0,001	

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	1055	97,8	
% DISCREPANCIA	24	2,2	
MÁS PACIENTES POR FRAMING.(WILSON)	24	14,3	1,14

Tabla 86.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham-Wilson y Dorica. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes, discrepantes. En la última fila se incluye el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

		DORICA		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
ADAPTADO REGICOR	NO TRATABLE	911	27	938
	% del total	84,4	2,5	86,9
	Residuos tipificados	4,2	-9,9	
	TRATABLE	0	141	141
	% del total	0	13,1	13,1
	Residuos tipificados	-10,9	25,4	
Total	Sumas	911	168	1079
	% del total	84,4	15,6	100
Resultado χ^2:	p < 0,001			
Coefficiente kappa:	0,90		p < 0,001	

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	1052	97,5	
% DISCREPANCIA	27	2,5	
MÁS PACIENTES POR DORICA	27	19,1	1,19

Tabla 87.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Regicor y Dorica. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes y discrepantes. En la última fila se incluye el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

		SCORE		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
FRAMINGHAM (ANDERSON)	NO TRATABLE	756	192	948
	% del total	70,1	17,8	87,9
	Residuos tipificados	3,2	-5,0	
	TRATABLE	9	122	131
	% del total	0,8	11,3	12,1
	Residuos tipificados	-8,7	13,6	
Total	Sumas	765	314	1079
	% del total	70,9	29,1	100
Resultado χ^2:	p < 0,001			
Coefficiente kappa:	0,46	p < 0,001		

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	878	81,4	
% DISCREPANCIA	201	18,6	
MÁS PACIENTES POR SCORE	183	139,7	2,40

Tabla 88.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham - Anderson y Score. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes, discrepantes. En la última fila se incluye el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

EDAD <= 65 AÑOS		SCORE		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
FRAMINGHAM (ANDERSON)	NO TRATABLE	712	80	792
	% del total	84,26	9,47	93,73
	Residuos tipificados	1,39	-3,36	
	TRATABLE	9	44	53
	% del total	1,07	5,21	6,27
	Residuos tipificados	-5,39	12,99	
Total	sumas	721	124	845
	% del total	85,33	14,67	100,00
Resultado χ^2:	p < 0,001			
Coefficiente kappa:	0,45	p < 0,001		

Tabla 89.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham-Anderson y SCORE para edad \leq 65 años. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia.

		SCORE		TOTAL
		NO TRATABLE	TRATABLE	
FRAMINGHAM (WILSON)	NO TRATABLE	745	142	887
	% del total	69,0	13,2	82,2
	Residuos tipificados	4,6	-7,2	
	TRATABLE	20	172	192
	% del total	1,9	15,9	17,8
	Residuos tipificados	-10,0	15,5	
TOTAL	Sumas	765	314	1079
	% del total	70,9	29,1	100
Resultado χ^2:	p< 0,001			
Coefficiente kappa:	0,59		p< 0,001	

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	917	85,0	
% DISCREPANCIA	162	15,0	
MÁS PACIENTES POR SCORE	122	63,5	1,64

Tabla 90.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham-Wilson y Dorica. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes, discrepantes. En la última fila se incluye el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

EDAD <= 65 AÑOS		SCORE		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
FRAMINGHAM (WILSON)	NO TRATABLE	701	44	745
	% del total	82,96	5,21	88,17
	Residuos tipificados	2,59	-6,25	
	TRATABLE	20	80	100
	% del total	2,37	9,47	11,83
	Residuos tipificados	-7,07	17,05	
Total	sumas	721	124	845
	% del total	85,33	14,67	100,00
Resultado χ^2:	p < 0,001			
Coefficiente kappa:	0,67	p < 0,001		

Tabla 91.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham-Wilson y SCORE para edad ≤ 65 años. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia.

		SCORE		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
ADAPTADO REGICOR	NO TRATABLE	757	181	938
	% del total	70,2	16,8	86,9
	Residuos tipificados	3,6	-5,6	
	TRATABLE	8	133	141
	% del total	0,7	12,3	13,1
	Residuos tipificados	-9,2	14,4	
Total	Sumas	765	314	1079
	% del total	70,9	29,1	100
Resultado χ^2:	p < 0,001			
Coefficiente kappa:	0,49		p < 0,001	

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	890	82,5	
% DISCREPANCIA	189	17,5	
MÁS PACIENTES POR SCORE	173	101,2	2,23

Tabla 92.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Regicor y SCORE. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes y discrepantes. En la última fila se incluye el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

EDAD <= 65 AÑOS		SCORE		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
ADAPTADO REGICOR	NO TRATABLE	713	65	778
	% del total	84,38	7,69	92,07
	Residuos tipificados	1,91	-4,60	
	TRATABLE	8	59	67
	% del total	0,95	6,98	7,93
	Residuos tipificados	-6,50	15,68	
Total	sumas	721	124	845
	% del total	85,33	14,67	100,00
Resultado χ^2:	p < 0,001			
Coefficiente kappa:	0,57	p < 0,001		

Tabla 93.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de REGICOR y SCORE para edad \leq 65 años. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia

		SCORE		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
DORICA	NO TRATABLE	751	160	911
	% del total	69,60	14,83	84,43
	Residuos tipificados	4,14	-6,46	
	TRATABLE	14	154	168
	% del total	1,30	14,27	15,57
	Residuos tipificados	-9,63	15,03	
Total	sumas	765	314	1079
	% del total	70,90	29,10	100,00
Resultado χ^2 :	p< 0,001			
Coefficiente kappa:	0,55		p< 0,001	

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	905	83,9	
% DISCREPANCIA	174	16,1	
MÁS PACIENTES POR SCORE	146	100,9	1,87

Tabla 94.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de DORICA y SCORE. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes y discrepantes. En la última fila se incluye el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

EDAD <= 65 AÑOS		SCORE		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
DORICA	Recuento	707	55	762
	% del total	83,67	6,51	90,18
	Residuos tipificados	2,23	-5,37	
	Recuento	14	69	83
	% del total	1,66	8,17	9,82
	Residuos tipificados	-6,75	16,28	
Total	sumas	721	124	845
	% del total	85,33	14,67	100,00
Resultado χ^2:		p< 0,001		
Coefficiente kappa:		0,62	p< 0,001	

% COINCIDENCIA	776	91,83	
% DISCREPANCIA	69	8,17	
MÁS PACIENTES POR SCORE	41	49,40	1,49

Tabla 95.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de DORICA y SCORE para edad \leq 65 años. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia

		GUIA TERAPEUTICA		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
FRAMINGHAM (ANDERSON)	NO TRATABLE	564	384	948
	% del total	52,3	35,6	87,9
	Residuos tipificados	3,1	-3,2	
	TRATABLE	0	131	131
	% del total	0	12,1	12,1
	Residuos tipificados	-8,3	8,7	
Total	Sumas	564	515	1079
	% del total	52,3	47,7	100
Resultado χ^2:	P < 0,001			
Coefficiente kappa:	0,26		p < 0,001	

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	695	64,4	
% DISCREPANCIA	384	35,6	
MÁS PACIENTES POR GUIA	384	74,6	3,93

Tabla 96.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham - Anderson y la Guía Terapéutica de la CEIPC . En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes, discrepantes. En la última fila se incluye el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

		GUIA TERAPEUTICA		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
FRAMINGHAM (WILSON)	NO TRATABLE	563	324	887
	% del total	52,2	30,0	82,2
	Residuos tipificados	4,6	-4,8	
	TRATABLE	1	191	192
	% del total	0,1	17,7	17,8
	Residuos tipificados	-9,9	10,4	
Total	Sumas	564	515	1079
	% del total	52,3	47,7	100
Resultado χ^2:	p 0,001			
Coefficiente kappa:	0,38		p < 0,001	

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	754	69,9	
% DISCREPANCIA	325	30,1	
MÁS PACIENTES POR GUIA	323	62,7	2,68

Tabla 97.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham - Wilson y la Guía Terapéutica de la CEIPC . En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes y discrepantes. En la última fila se incluye el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

		GUIA TERAPEUTICA		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
ADAPTADO REGICOR	NO TRATABLE	564	374	938
	% del total	52,3	34,7	86,9
	Residuos tipificados	3,3	-3,5	
	TRATABLE	0	141	141
	% del total	0	13,1	13,1
	Residuos tipificados	-8,6	9,0	
Total	Sumas	564	515	1079
	% del total	52,3	47,7	100
Resultado χ^2:	p 0,001			
Coefficiente kappa:	0,28		p< 0,001	

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	705	65,3	
% DISCREPANCIA	374	34,7	
MÁS PACIENTES POR GUIA	374	72,6	3,65

Tabla 98.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de REGICOR y la Guía Terapéutica de la CEIPC . En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes y discrepantes. En la última fila se incluye el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

		GUIA TERAPEUTICA		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
DORICA	NO TRATABLE	564	347	911
	% del total	52,3	32,2	84,4
	Residuos tipificados	4	-4,2	
	TRATABLE	0	168	168
	% del total	0	15,6	15,6
	Residuos tipificados	-9,4	9,8	
Total	Sumas	564	515	1079
	% del total	52,3	47,7	100
Resultado χ^2:	p 0,001			
Coefficiente kappa:	0,34		p< 0,001	

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	732	67,8	
% DISCREPANCIA	347	32,2	
MÁS PACIENTES POR GUIA	347	67,4	3,07

Tabla 99.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de DORICA y la Guía Terapéutica de la CEIPC . En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes y discrepantes. En la última fila se incluye el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

		GUIA TERAPEUTICA		Total
		NO TRATABLE	TRATABLE	
SCORE	NO TRATABLE	564	201	765
	% del total	52,3	18,6	70,90
	Residuos tipificados	8,2	-8,6	
	TRATABLE	0	314	314
	% del total	0	29,1	29,1
	Residuos tipificados	-12,8	13,4	
Total	Sumas	564	515	1079
	% del total	52,3	47,7	100
Resultado χ^2 :	p 0,001			
Coefficiente kappa:	0,62		p< 0,001	

	PACIENTES	%	RATIO
% COINCIDENCIA	878	81,4	
% DISCREPANCIA	201	18,6	
MÁS PACIENTES POR GUIA	201	39,0	1,64

Tabla 100.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de SCORE y la Guía Terapéutica de la CEIPC. En el panel superior, se representan los valores observados, porcentajes y residuos tipificados de las casillas concordantes y discordantes, resultado de la clasificación efectuada por cada una de ellas. En las filas inferiores, se muestra el nivel de significación del test de χ^2 y coeficiente κ de concordancia. En el panel inferior figuran el número y porcentajes acumulados de las casillas coincidentes y discrepantes. En la última fila se incluye el exceso de estimación de una ecuación sobre otra y la correspondiente proporción.

CARACTERÍSTICAS DE LOS CLASIFICADOS COMO TRATABLES												
VARIABLES	FRAM.-ANDERSON (N=131)		FRAM. - WILSON (N=192)		REGICOR (N=141)		DORICA (N=168)		SCORE (N=314)		GUIA CEIPC (N=515)	
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER
SEXO (%)	89 (67,9 %)	42 (32,1%)	111 (57,8%)	81 (42,2%)	73 (51,8%)	68 (48,2%)	100 (59,5%)	68 (40,5%)	125 (39,8%)	189 (60,2%)	203 (39,4%)	312 (60,6%)
EDAD	65,7 (0,78)	65,5 (0,92)	65,0 (0,72)	63,1 (0,55)	67,1 (0,72)	62,9 (0,59)	65,6 (0,74)	62,9 (0,59)	65,5 (0,59)	67,2 (0,39)	58,3 (0,81)	59,6 (0,70)
IMC	31,7 (0,49)	33,4 (0,82)	31,9 (0,45)	34,8 (0,68)	31,6 (0,56)	35,3 (0,70)	31,8 (0,47)	35,3 (0,70)	31,8 (0,44)	34,4 (0,47)	31,8 (0,37)	34,3 (0,41)
P.A. SISTÓLICA	151,6 (2,27)	168,8 (4,03)	148,0 (2,15)	162,5 (2,28)	150,5 (2,56)	164,5 (2,49)	148,9 (2,17)	164,5 (2,49)	147,5 (2,03)	159,2 (1,59)	141,7 (1,58)	153,5 (1,40)
P.A. DIASTÓLICA	86,9 (1,25)	95 (1,79)	87,0 (1,15)	95,3 (1,16)	86,9 (1,35)	96,2 (1,22)	87,0 (1,14)	96,2 (1,22)	86,0 (1,08)	91,6 (0,97)	86,0 (0,85)	91,5 (0,81)
COLESTEROL	209,9 (3,85)	229,5 (6,16)	209,3 (3,31)	209,5 (4,26)	207,4 (3,81)	209,9 (4,66)	206,7 (3,13)	209,9 (4,66)	208,2 (2,96)	208,1 (2,39)	207,5 (2,58)	209,4 (2,18)
HDL	51,3 (1,20)	45,8 (1,95)	52,2 (0,97)	47,8 (1,12)	51,9 (1,15)	47,3 (1,28)	52,1 (1,01)	47,3 (1,28)	54,5 (0,86)	54 (0,67)	53 (0,74)	53,3 (0,56)
RIESGO ANDERSON	27,3 (0,66)	26,4 (0,97)	25,2 (0,66)	21,1 (0,77)	28,1(0,77)	21,9 (0,87)	25,9 (0,69)	21,9 (0,87)	23,9 (0,65)	16,6 (0,45)	18,9 (0,66)	13,2 (0,42)
RIESGO WILSON	36,2 (1,16)	28,9 (1,67)	34,0 (1,03)	26,6 (0,89)	39,3 (1,14)	27,7 (1,00)	35,4 (1,05)	27,7 (1,00)	31,4 (1,08)	18,5 (0,63)	24,6 (0,95)	15 (0,52)
RIESGO REGICOR	13,8 (0,55)	13,8 (0,92)	12,9 (0,48)	12,5 (0,49)	15,2 (0,57)	13,1 (0,56)	13,5 (0,50)	13,1 (0,56)	11,8 (0,49)	8,5 (0,32)	9,1 (0,40)	6,8 (0,26)
RIESGO DORICA	33,7 (1,11)	26,4 (1,56)	31,6 (0,98)	24,2 (0,83)	36,6 (1,10)	25,3 (0,94)	33,0 (1,01)	25,3 (0,94)	29,1 (1,03)	16,8 (0,58)	22,8 (0,89)	13,6 (0,48)
RIESGO SCORE	21,5 (1,63)	29,2 (3,59)	18,9 (1,41)	16,7 (1,61)	23,8 (1,86)	17,3 (1,80)	20,1 (1,51)	17,3 (1,80)	17,9 (1,27)	17,2 (1,07)	11,8 (0,95)	11,0 (0,78)
DIABÉTICOS (%)	116 (88,5 %)		169 (88,0 %)		130 (92,2 %)		152 (90,5 %)		243 (77,4 %)		361 (70,1%)	

Tabla 101.- Características de los Pacientes clasificados como TRATABLES, por los diferentes Modelos utilizados. Se presentan los valores porcentuales, en variables cualitativas y promedio (EEM) en las cuantitativas, separados por sexos, de los pacientes que por cada uno de los modelos predictivos utilizados, han sido considerados como TRATABLES.

PACIENTES CATALOGADOS DE RIESGO ALTO POR LAS DISTINTAS ECUACIONES						
FR	HTA	DIABETES	COLESTER.	IMC	EVC	ASOCIACIÓN
TOTAL	650	361	151	801	75	190
FRAMING-ANDERSON	112	116	34	90	21	73
% del total	17,2	32,1	22,5	11,2	28,0	38,4
FRAMING-WILSON	160	169	35	139	26	103
% del total	24,6	46,8	23,2	17,4	34,7	54,2
REGICOR	126	130	26	103	20	85
% del total	19,4	36,0	17,2	12,9	26,7	44,7
DORICA	145	152	29	124	24	93
% del total	22,3	42,1	19,2	15,5	32,0	48,9
SCORE	255	243	53	227	52	148
% del total	39,2	67,3	35,1	28,3	69,3	77,9
SCORE NO CORREGIDO	164	124	39	143	39	77
% del total	25,2	34,3	25,8	17,9	52,0	40,5
MODELO CEIPC	372	361	90	801	75	190
% del total	57,2	100	59,6	100	100	100
ASOCIACIÓN= HTA >= 3; DIABETES= Si; COLESTEROL >=200						

Tabla 102.- Clasificación de pacientes como Riesgo Tratable, en relación con FRCV. Se indican los porcentajes de pacientes con distintos FRCV, clasificados como Riesgo Tratable por las ecuaciones y Guía, con respecto al total de pacientes afectados por esos factores.

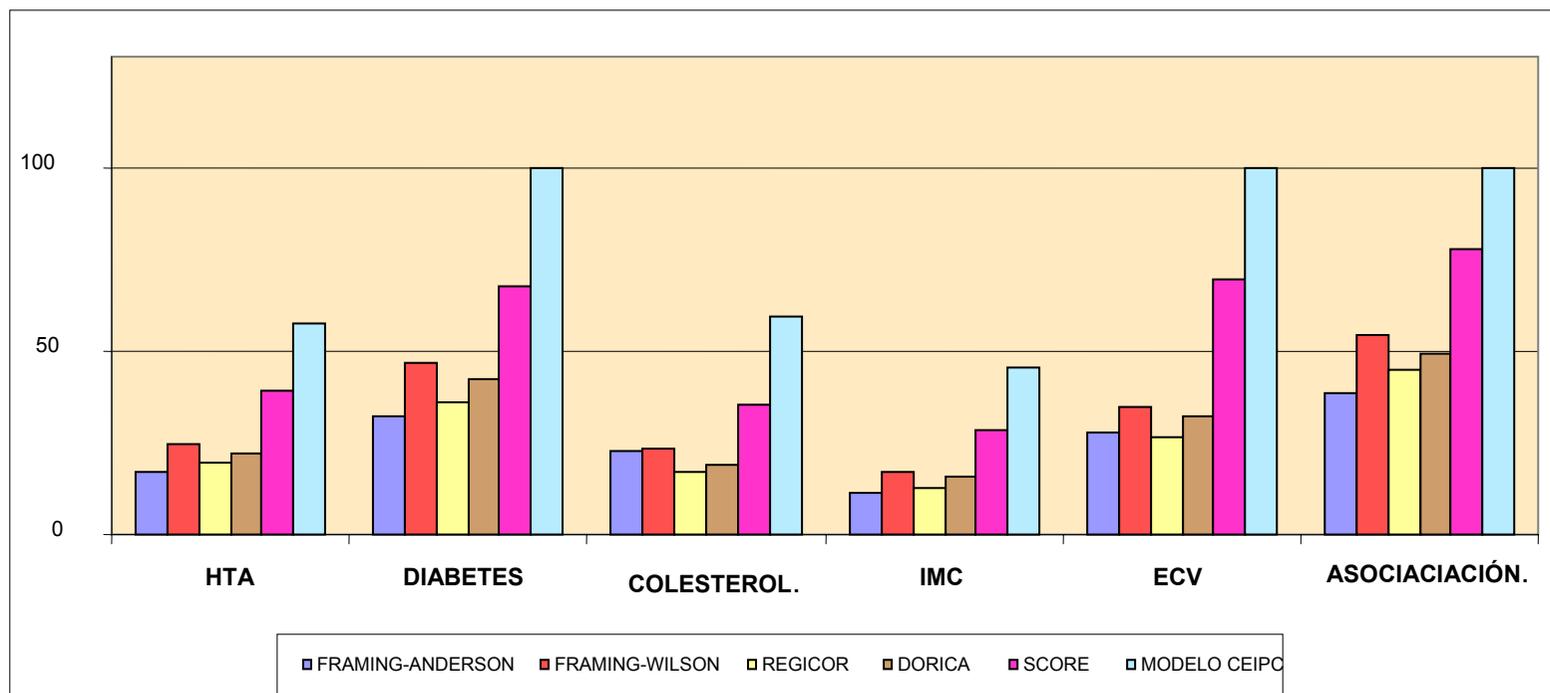


Figura 44.- Las barras indican el porcentaje de individuos con el FR sobre el total de cada uno de ellos, catalogados como TRATABLES según las distinta ecuaciones y Guía de la CEIPC. ECV= Evento cardiovascular; Asociación de FR= HTA >= 3; DIABETES= Si;

CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DISCREPANTES FRENTE A SCORE									SCORE (N=314)	
VARIABLES	FRAM.-ANDERSON (N=192)		FRAM. – WILSON (N=142)		REGICOR (N=181)		DORICA (N=160)		HOMBRE	MUJER
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER		
DIABÉTICOS (%)	68,8		60,6		65,2		63,1		77,4	
HIPERTENSOS (%)	78,1		72,5		74,0		75,6		81,2	
COLESTEROL ALTO (%)	12,0		17,6		16,6		17,5		16,9	
OBESOS (%)	74,5		72,5		72,4		71,9		72,3	
FUMADOR (%)	14,1		11,3		18,2		14,4		29,9	
BEBEDOR (%)	9,4		8,5		10,5		7,5		14,6	
SEXO (%)	22,4	77,6	17,6	82,4	30,4	69,6	21,3	78,8	39,8	60,2
EDAD	62,5	67,5	61,3	69,2	62,7	69,0	61,4	69,0	65,5	67,2
IMC	31,9	34,6	31,9	34,2	32,3	34,0	31,9	34,0	31,8	34,4
P.A. SISTÓLICA	138,4	156,5	142,8	156,6	142,2	155,8	142,3	155,8	147,5	159,2
P.A. DIASTÓLICA	84,4	90,7	84,4	89,6	85,2	89,2	85,2	89,2	86,0	91,6
COLESTEROL	208,2	202,7	214,4	208,0	212,1	207,7	218,5	207,7	208,2	208,1
HDL	57,5	56,0	58,9	57,2	57,0	57,0	57,8	56,9	54,5	54,0
RIESGO FRAM.-ANDERSON	17,0	14,0	17,5	13,7	18,3	14,0	17,2	14,0	23,9	16,6
RIESGO FRAM.-WILSON	20,4	15,8	16,2	13,4	21,0	13,9	18,4	13,9	31,4	18,5
RIESGO REGICOR	7,1	7,1	6,0	6,0	7,4	6,2	6,4	6,2	11,8	8,5
RIESGO DORICA	18,8	14,3	16,1	12,1	19,3	12,6	16,9	12,6	29,1	16,8

Tabla 103.- Características de los grupos discrepantes clasificados como NO TRATABLES frente a los clasificados por SCORE como TRATABLES.

CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DISCREPANTES FRENTE A SCORE (<= 65 AÑOS)									SCORE (N=124)	
VARIABLES	FRAM.-ANDERSON (N=80)		FRAM. – WILSON (N=44)		REGICOR (N=65)		DORICA (N=55)		HOMBRE	MUJER
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER		
DIABÉTICOS (%)	82,5		72,7		76,9		76,4		87,1	
HIPERTENSOS (%)	77,5		68,2		69,2		65,5		82,2	
COLESTEROL ALTO (%)	8,8		13,6		13,8		14,5		16,1	
OBESOS (%)	75,0		72,7		73,8		72,7		75,0	
FUMADOR (%)	23,8		27,3		33,8		29,1		37,9	
BEBEDOR (%)	13,8		20,5		16,9		16,4		16,9	
SEXO (%)	33,8	66,3	40,9	59,1	52,3	47,7	43,6	56,4	43,5	56,5
EDAD	58,3	61,4	58,3	61,5	58,4	61,7	58,1	61,7	59,1	61,4
IMC	32,2	36,0	32,8	36,2	35,7	34,2	32,0	35,7	32,1	35,2
P.A. SISTÓLICA	145,5	160,4	145,8	159,4	148,2	156,1	145,7	156,1	151,0	160,0
P.A. DIASTÓLICA	88,0	96,4	86,7	95,4	88,6	94,0	87,8	94,0	89,0	95,0
COLESTEROL	207,0	201,6	209,6	210,4	211,5	208,9	217,0	208,9	208,0	209,0
HDL	56,3	55,0	56,9	56,9	54,9	56,8	55,9	56,8	52,9	52,7
RIESGO FRAM.-ANDERSON	16,8	15,4	16,1	14,6	18,1	14,6	17,2	14,6	21,4	17,9
RIESGO FRAM.-WILSON	19,2	19,3	17,0	15,2	20,0	16,0	18,0	16,0	25,9	22,1
RIESGO REGICOR	6,7	8,7	5,8	6,8	7,0	7,2	6,2	7,2	9,4	10,2
RIESGO DORICA	17,6	17,5	15,6	13,7	18,4	14,5	16,5	14,5	23,9	20,1

Tabla 104.- Características de los grupos discrepantes clasificados como NO TRATABLES frente a los clasificados por SCORE como TRATABLES En edad ≤ 65 años.

CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DE RIESGO TRATABLE SEGÚN MODELOS DE FRAMINGHAM								
VARIABLES	FRAM.-ANDERSON (N=131)		FRAM. – WILSON (N=192)		REGICOR (N=141)		DORICA (N=168)	
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER
DIABÉTICOS (%)	88,5		92,2		88,5		90,5	
HIPERTENSOS (%)	85,5		83,3		89,4		86,3	
COLESTEROL ALTO (%)	26,0		18,2		18,4		17,3	
OBESOS (%)	68,7		72,4		73,0		73,8	
FUMADOR (%)	55,7		44,8		45,4		46,4	
BEBEDOR (%)	23,7		19,3		19,9		22,0	
SEXO (%)	67,9	32,1	57,8	42,2	51,8	48,2	59,5	40,5
EDAD	65,7	65,5	65,0	63,0	67,1	62,9	65,6	62,9
IMC	31,7	33,4	31,9	34,7	31,6	35,3	31,8	35,3
P.A. SISTÓLICA	151,7	168,8	147,0	162,5	150,5	164,5	148,9	164,5
P.A. DIASTÓLICA	86,9	95,0	87,0	95,2	86,9	96,2	87,0	96,2
COLESTEROL	209,9	229,5	209,3	209,5	207,4	209,9	206,7	209,9
HDL	51,3	45,8	52,2	47,8	51,9	47,3	52,1	47,3
RIESGO FRAM.-ANDERSON	27,3	26,3	25,2	21,1	28,1	21,8	25,9	21,8
RIESGO FRAM.-WILSON	36,2	28,9	34,0	26,6	39,3	27,7	35,4	27,7
RIESGO REGICOR	13,8	13,8	12,8	12,4	15,1	13,0	13,5	13,0
RIESGO DORICA	33,7	26,4	31,6	24,2	36,6	25,3	33,0	25,3

Tabla 105.- Características de los pacientes clasificados como TRATABLES, según las ecuaciones de Framingham y sus adaptaciones.

TABLA 106.- Número de prescripciones realizadas en los diferentes grupos y subgrupos terapéuticos.

Tabla 106.1.- FÁRMACOS PRESCRITOS PARA TERAPIA CARDÍACA (C01)			
DESCRIPCIÓN DEL GRUPO TERAPÉUTICO	PRESCRIP	%GRUPO	%TOTAL
* Glucosidos de Digital	32	41,0	1,6
* ANTIARRITMICOS, CLASE IC	4	5,1	0,2
* ANTIARRITMICOS, CLASE III	1	1,3	0,05
* VASODILATADORES: NITRATOS ORGANICOS	39	50,0	1,9
* Otros preparados para terapia cardiaca, Solos	2	2,6	0,1
TOTAL C01 TERAPIA CARDIACA	78		3,82

Tabla 106.2.- FÁRMACOS PRESCRITOS ANTIHIPERTENSIVOS (C02)			
DESCRIPCIÓN DEL GRUPO TERAPÉUTICO	PRESCRIP	%GRUPO	%TOTAL
* ANTIHIPERTENSIVOS: AGONISTAS DE RECEPTORES DE IMIDAZOLIDINA	1	5,0	0,05
* ANTIHIPERTENSIVOS: ANTIADRENERGICOS DE ACCION PERIFERICA	1	5,0	0,05
* ANTIHIPERTENSIVOS: BLOQUEANTES ALFA-ADRENERGICOS	15	75,0	0,7
* ALCALOIDES DE RAUWOLFIA, ASOCIADOS CON DIURETICOS	3	15,0	0,1
TOTAL C02 ANTIHIPERTENSIVOS	20		0,98

Tabla 106.3.- FÁRMACOS PRESCRITOS DIURÉTICOS (C03)			
DESCRIPCIÓN DEL GRUPO TERAPÉUTICO	PRESCRIP	%GRUPO	%TOTAL
* DIURETICOS DE ACCION MODERADA: TIAZIDAS, SOLAS	5	3,40	0,24
* DIURETICOS: SULFAMIDAS, SOLAS	16	10,88	0,78
* DIURETICOS DE TECHO ALTO: SULFAMIDAS, SOLAS	87	59,18	4,26
* DIURETICOS: ANTAGONISTAS DE ALDOSTERONA	15	10,20	0,73
* diuréticos de acción moderada, asociados con ahorradores de	20	13,61	0,98
* diuréticos de alto techo, asociados con ahorradores de potas	4	2,72	0,20
TOTAL C03 DIURETICOS	147		7,20

Tabla 106.4.- FÁRMACOS PRESCRITOS BETA-BLOQUEANTES ADRENÉRGICOS (C07)			
DESCRIPCIÓN DEL GRUPO TERAPÉUTICO	PRESCRIP	%GRUPO	%TOTAL
* BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS	2	2,11	0,10
* BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS, SOLOS.	1	1,05	0,05
* BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS NO CARDIOSELECTIVOS, SOLOS.	27	28,42	1,32
* BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS CARDIOSELECTIVOS, SOLOS.	53	55,79	2,59
* ALFA Y BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS	8	8,42	0,39
* BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS SELECTIVOS Y DIURETICOS	4	4,21	0,20
TOTAL C07 BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS	95		4,65

Tabla 106.5.- FÁRMACOS PRESCRITOS BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO (C08)			
DESCRIPCIÓN DEL GRUPO TERAPÉUTICO	PRESCRIP	%GRUPO	%TOTAL
* Derivados de dihidropiridina	51	68,00	2,50
* Derivados de fenilalquilamina	10	13,33	0,49
* BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO:DERIVADOS DE BENZOTIAZEPINA	14	18,67	0,69
TOTAL C08 BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO	75		3,67

Tabla 106.6.- FÁRMACOS PRESCRITOS ACTIVOS SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (C09)

DESCRIPCIÓN DEL GRUPO TERAPÉUTICO	PRESCRIP	%GRUPO	%TOTAL
* FARMACOS ACTIVOS SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	4	1,94	0,20
* Inhibidores de la angiotensina-convertasa, Solos	126	61,17	6,17
* ASOCIACIONES DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANG	16	7,77	0,78
* INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA CON B	3	1,46	0,15
* ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, SOLOS	47	22,82	2,30
* ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II CON DIURETICOS	10	4,85	0,49
TOTAL C09 FARMACOS ACTIVOS SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	206		10,08

Tabla 106.7.- FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS PRESCRITOS

DESCRIPCIÓN DEL GRUPO TERAPÉUTICO	PRESCRIP	%GRUPO	%TOTAL
* ANTIDIABETICOS: INSULINAS Y ANALOGOS	11	2,4	0,5
* ANTIDIABETICOS: INSULINA Y ANALOGOS DE ACCION RAPIDA	19	4,1	0,9
* ANTIDIABETICOS: INSULINAS Y ANALOGOS DE ACCION INTERMEDIA	82	17,6	4,0
* ASOC DE INSULINAS Y ANALOGOS ACCION RAPIDA E INTERMEDIA	68	14,6	3,3
A10A..Insulinas	180	38,7	8,8
* ANTIDIABETICOS ORALES	3	0,6	0,1
* ANTIDIABETICOS ORALES: BIGUANIDAS	97	20,9	4,7
* ANTIDIABETICOS ORALES: SULFONILUREAS NO HETEROCICLICAS	131	28,2	6,4
* ANTIDIABETICOS ORALES: INHIBIDORES DE LA ALFA-GLUCOSIDASA	32	6,9	1,6
* ANTIDIABETICOS ORALES: TIAZOLIDINDIONAS	1	0,2	0,0
* Otros antidiabeticos orales	21	4,5	1,0
A10B..Antidiabeticos orales	285	61,3	14,0
TOTAL A10 ANTIDIABETICOS	465		22,76

Tabla 106.8.- FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES PRESCRITOS

DESCRIPCIÓN DEL GRUPO TERAPÉUTICO	PRESCRIP	%GRUPO	%TOTAL
* HIPOLIPEMIANTES: INHIBIDORES DE LA HMG COA REDUCTASA	99	86,84	4,85
* HIPOLIPEMIANTES: FIBRATOS	13	11,40	0,64
* HIPOLIPEMIANTES: SECUESTRANTES DE SALES BILIARES	1	0,88	0,05
* Otros hipocolesterolmiantes e hipotrigliceridemiantes	1	0,88	0,05
TOTAL C10 HIPOLIPEMIANTES	114		5,58

Tabla 107.- Número de pacientes a los que se prescribieron fármacos cardiovasculares en monoterapia y en asociación.

Tabla 107.1.- C01 TERAPIA CARDIACA	Pacientes	%pacientes tratados	%enfermos CV
TOTAL	63	9,91	17,07
MONOTERAPIA	11	1,73	2,98
ASOCIACIONES ÚNICAS	22		
ASOCIACIONES MÚLTIPLES	30	4,72	8,13
Tabla 107.2.- C02 ANTIHIPERTENSIVOS			
TOTAL	20	0,47	0,81
MONOTERAPIA	3	0,47	0,81
ASOCIACIONES DOBLES	7		
ASOCIACIONES MÚLTIPLES	10	1,57	2,71
Tabla 107.3.- C03 DIURETICOS			
TOTAL	135	21,23	36,59
MONOTERAPIA	39	6,13	10,57
ASOCIACIONES DOBLES	55		
ASOCIACIONES MÚLTIPLES	41	6,45	11,11
Tabla 107.4.- C07 BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS			
TOTAL	93	14,62	25,20
MONOTERAPIA	37	5,82	10,03
ASOCIACIONES DOBLES	28	4,40	7,59
ASOCIACIONES MÚLTIPLES	28	4,40	7,59
Tabla 107.5.- C08 BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO			
TOTAL	75	11,79	20,33
MONOTERAPIA	21	3,30	5,69
ASOCIACIONES DOBLES	34	5,35	9,21
ASOCIACIONES MÚLTIPLES	20	3,14	5,42
Tabla 107.6.- C09 FARMACOS ACTIVOS SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA			
TOTAL	203	31,92	55,01
MONOTERAPIA	107	16,82	29,00
ASOCIACIONES DOBLES	59	9,28	15,99
ASOCIACIONES MÚLTIPLES	37	5,82	10,03

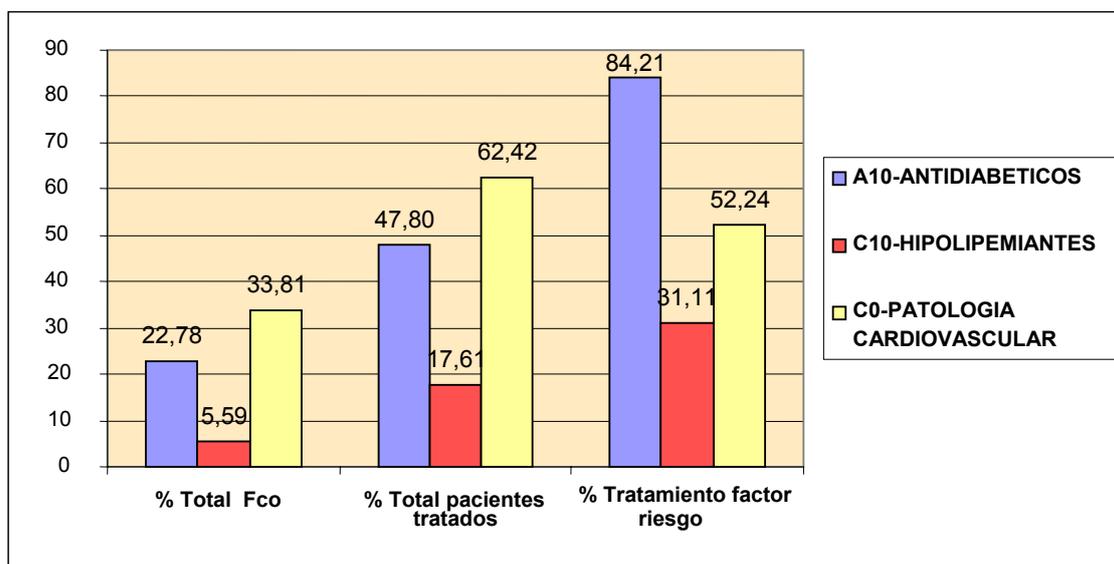


Figura 45.- Comparación de los fármacos prescritos para el control del riesgo cardiovascular con el nº total de fármacos prescritos, el nº total de pacientes tratados de alguna patología y el nº de pacientes sometidos a tratamiento del factor de riesgo.

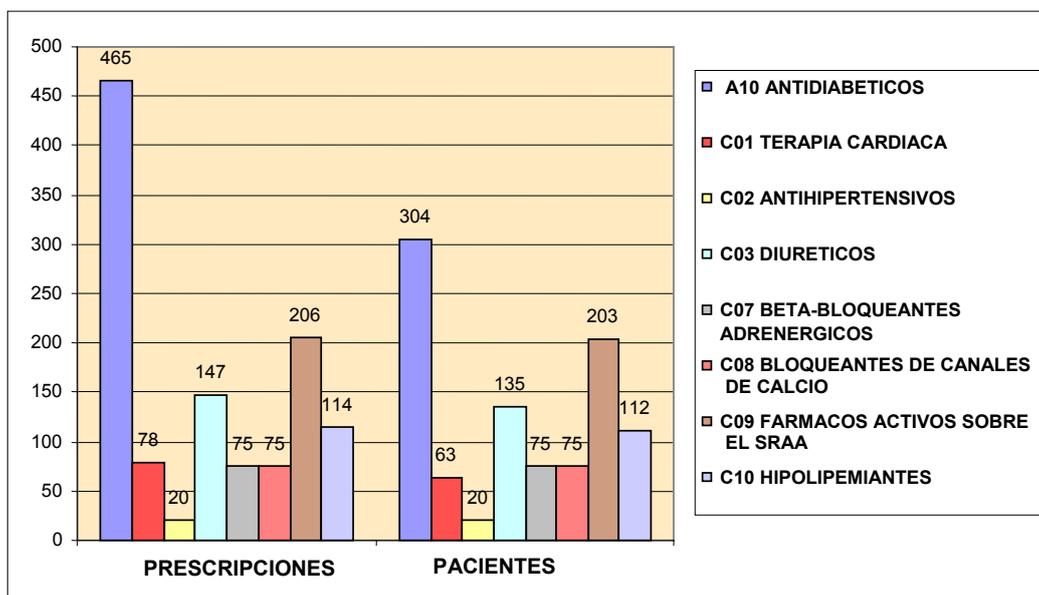


Figura 46.- Numero de prescripciones realizadas de los diferentes grupos terapéuticos y numero pacientes tratados con ellos

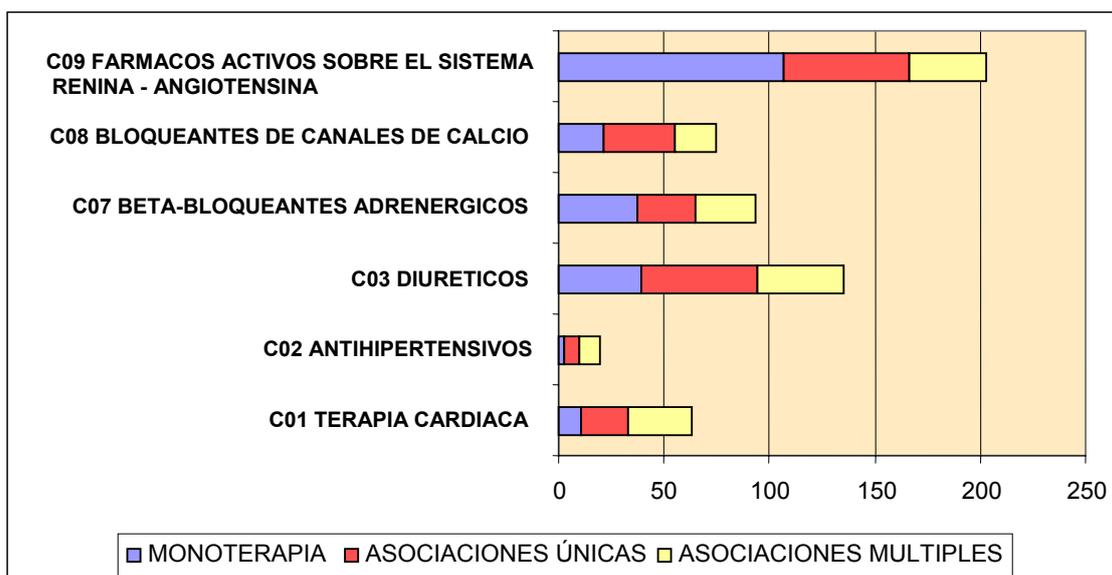


Figura 47.-Esquema del uso en pacientes de los diferentes fármacos antihipertensivos. Uso total frente a monoterapia, asociación de dos fármacos cardiovasculares y asociación de más de dos fármacos cardiovasculares. La longitud de la barra indica el nº de pacientes.

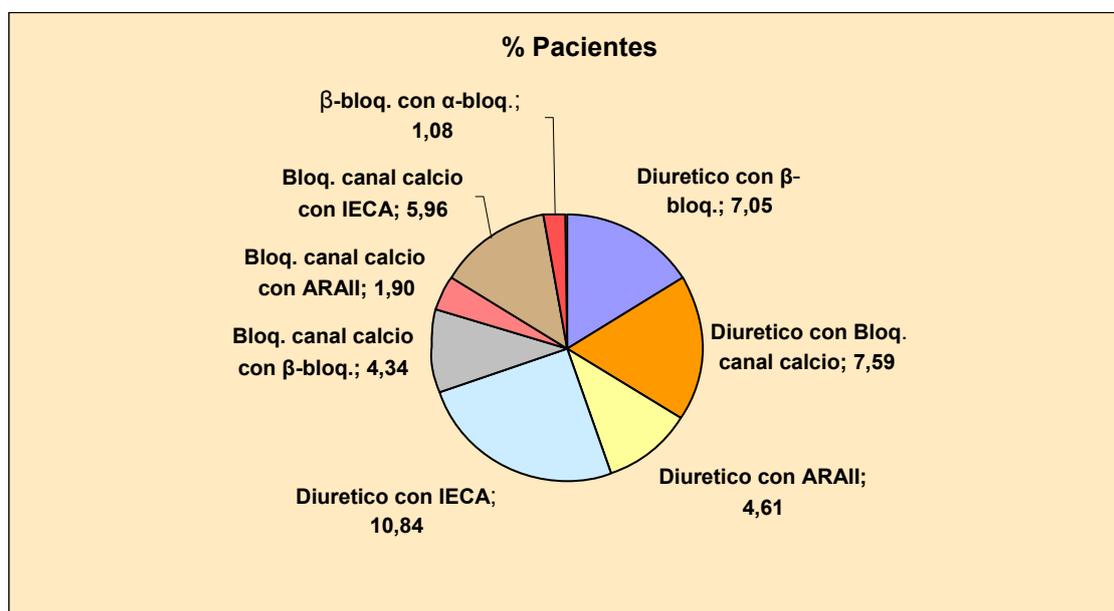


Figura 48.- Principales asociaciones de fármacos antihipertensivos y esquema de la frecuencia de utilización en los pacientes de la muestra. Cada sector representa el porcentaje de pacientes tratados con cada combinación.

FÁRMACOS PRESCRITOS Y PACIENTES TRATADOS CLASIFICADOS POR GRUPOS Y SUBGRUPOS				
NOMBRE DEL GRUPO O SUBGRUPO	FARMACOS PRESCRITOS	% DE PRESCRITOS	PACIENTES TRATADOS	% PACIENTES TRATADO-TOTAL
GRUPO A10-ANTIDIABETICOS	465	22,8	304	73,1
GRUPO C0-TERAPIA CARDIOVASCULAR	690	33,8	397	108,5
TERAPIA CARDIACA C01	78	3,8	63	12,3
ANTIHIPERTENSIVOS C02	20	1,0	20	3,1
DIURÉTICOS C03	147	7,2	135	23,1
BETABLOQUEANTES C07	95	4,6	93	14,9
BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO C08	75	3,7	75	11,8
FARMACOS SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA C09	206	10,1	203	32,4
GRUPO C10-HIPOLIPEMIANTES	114	5,6	112	17,9

Tabla 108.- Clasificación de los fármacos prescritos y pacientes tratados. En las filas se representan los diferentes grupos terapéuticos: Antidiabéticos, Terapia cardiovascular, con sus correspondientes subgrupos e Hipolipemiantes. En columna figuran el número de fármacos prescritos, número de pacientes tratados y los porcentajes correspondientes

PREVALENCIAS, % DE PACIENTES TRATADOS, % DE CONTROL Y EFICACIA DE LOS DIFERENTES FACTORES DE RIESGO.					
	HIPERTENSOS	DISLIPEMICOS	DIABETICOS CONTROL GLUCOSA	DIABETICOS CONTROL HbA1C >6,5	DIABETICOS CONTROL HbA1C >7,5
PREVALENCIAS FR	70,4	33,4	33,5	33,5	33,5
%pacientes tratados/ total	62,4	17,6	50,7	50,2	50,2
%pacientes tratados/ FR	52,2	31,1	88,4	88,4	88,4
% de control	14,3	13,1	7,7	10,8	20,2
EFICACIA (control/tt°)	27,7	42,0	8,8	11,7	21,7

Tabla 109.- Comparación de los diferentes factores de riesgo en cuanto a prevalencia, tratamiento, control y eficacia. En columnas representamos los factores de riesgo. En la diabetes hemos considerado diferentes referencias de control según la detección mediante glucemia en ayunas o hemoglobina glicosilada. En las filas figuran las distintas prevalencias, los % de pacientes tratados respecto al total y los tratados sobre el número de afectados por cada uno de los F.R, % de control y eficacia de los tratamientos.

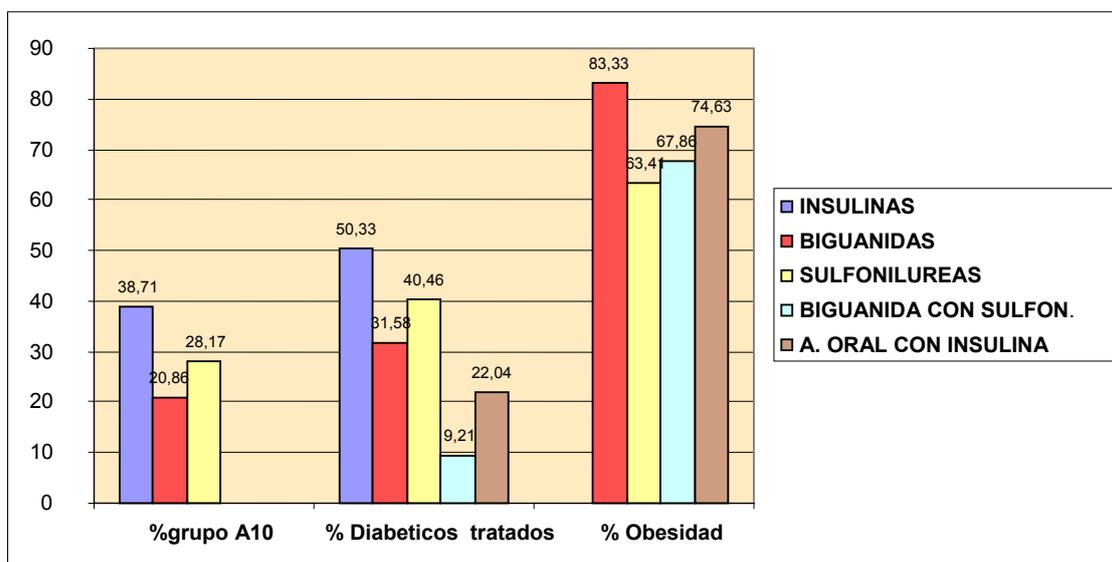


Figura 49.-Fármacos antidiabéticos. Representación del % de prescripciones, de pacientes diabéticos tratados y de obesidad en los mismos.

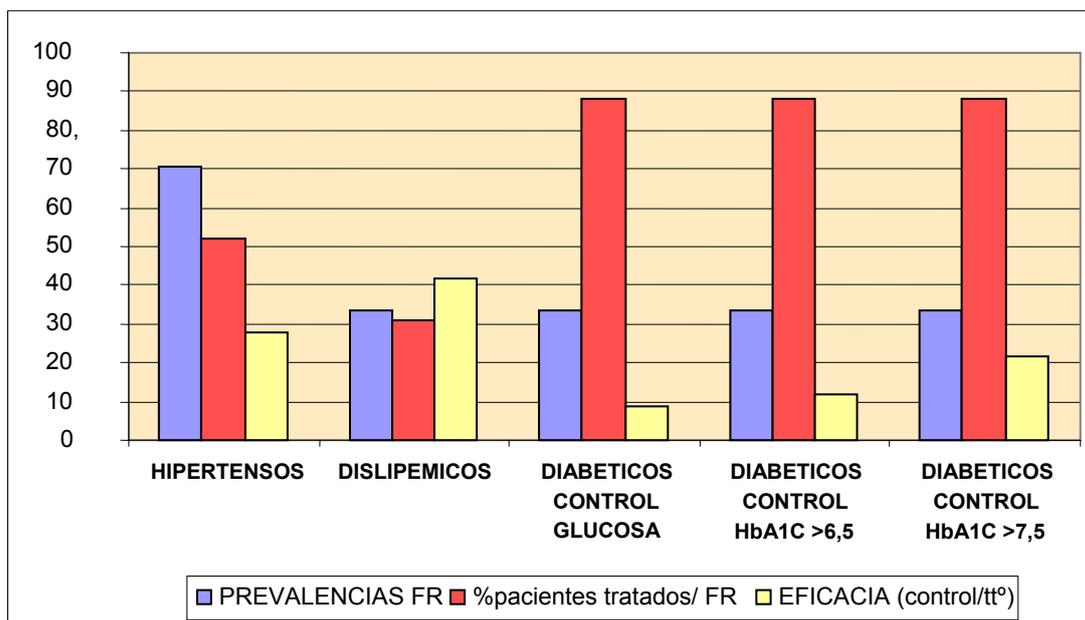


Figura 50.- Comparación de los diferentes factores de riesgo en cuanto a su prevalencia, tratamiento y eficacia del mismo. En la diabetes hemos considerado diferentes referencias de control según la detección mediante glucemia en ayunas o hemoglobina glicosilada.

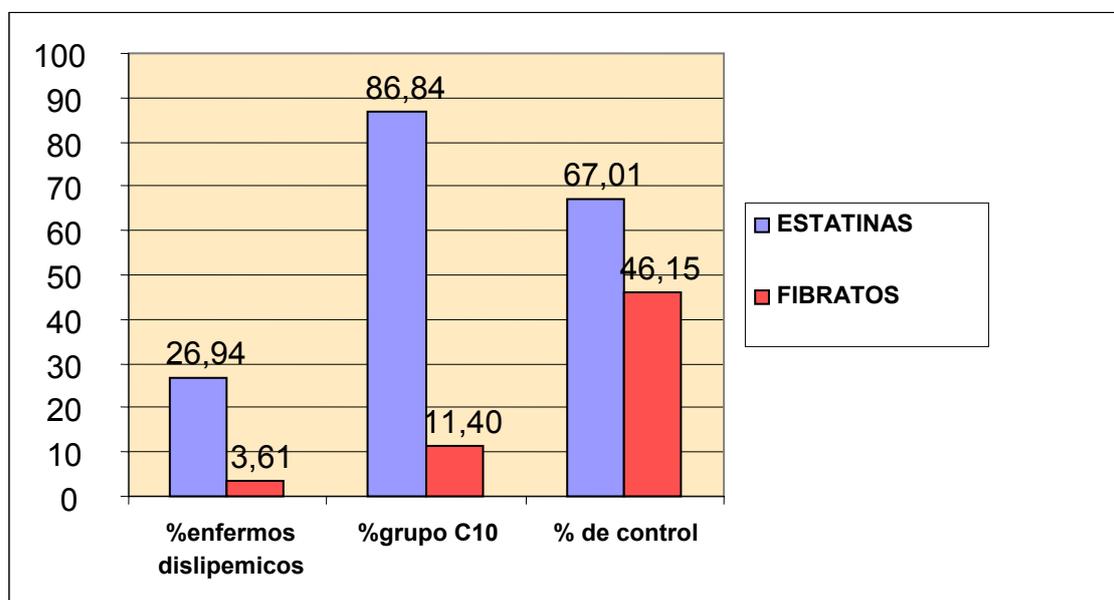


Figura 51.- Fármacos hipolipemiantes. Porcentaje de tratamiento y prescripciones. Tanto por ciento de control obtenido.

TABLA 110.- ESTADISTICA DE USO DE MEDICAMENTOS. ESTUDIO GRANADA

		uds.	CTD(€/día)
*A02AB	ANTIACIDOS DERIVADOS DE ALUMINIO	1	0.02
*A02AD	COMBINACIONES Y COMPLEJOS DE ALUMINIO, CALCIO Y MAGNESIO	1	0.08
*A02BA	ANTIULCEROSOS: ANTIHISTAMINICOS H2	: 22	9.94
*A02BC	ANTIULCEROSOS: INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES	: 54	42.97
*A02BX	OTROS FARMACOS PARA LA ULCERA PEPTICA Y EL REFLUJO	: 2	0.29
TOTAL A02 FARMACOS PARA ALTERACIONES RELACIONADAS CON ACIDEZ		: 80	53.31
*A03AX	OTROS FARMACOS PARA ALTERACIONES FUNCIONALES INTESTINALES	: 1	0.04
*A03FA	PROKINETICOS	: 4	0.48
TOTAL A03 FARMACOS PATA ALTERACIONES FUNCIONALES GASTROINTESTINALES		: 5	0.52
*A05AA	ACIDOS BILIARES	: 2	0.67
TOTAL A05 TERAPIA HEPATOBILIAR		: 2	0.67
*A08AA	ANTIOBESIDAD DE ACCION CENTRAL	: 1	0.58
*A08AB	ANTIOBESIDAD DE ACCION PERIFERICA, EXCL. DIETETICOS	: 2	2.26
TOTAL A08 ANTIOBESIDAD, EXCLUYENDO PRODUCTOS DIETETICOS		: 3	2.85
*A10A	ANTIDIABETICOS: INSULINAS Y ANALOGOS	: 11	57.84
*A10AB	ANTIDIABETICOS: INSULINA Y ANALOGOS DE ACCION RAPIDA	: 19	138.07
*A10AC	ANTIDIABETICOS: INSULINAS Y ANALOGOS DE ACCION INTERMEDIA	: 82	481.83
*A10AD	ASOC DE INSULINAS Y ANALOGOS ACCION RAPIDA E INTERMEDIA	: 68	392.28
*A10B	ANTIDIABETICOS ORALES	: 3	1.84
*A10BA	ANTIDIABETICOS ORALES: BIGUANIDAS	: 97	5.39
*A10BB	ANTIDIABETICOS ORALES: SULFONILUREAS NO HETEROCICLICAS	: 131	31.50
*A10BF	ANTIDIABETICOS ORALES: INHIBIDORES DE LA ALFA-GLUCOSIDASA	: 32	6.63
*A10BG	ANTIDIABETICOS ORALES: TIAZOLIDINDIONAS	: 1	1.82
*A10BX	Otros antidiabeticos orales	: 21	11.07
TOTAL A10 ANTIDIABETICOS		: 465	1128.27
*A11CC	Vitamina D y analogos	: 1	4.17
*A11DA	Vitamina B1, sola	: 2	0.21
*A11DB	Combinaciones de vitamina B1 con vitamina B6 y/o B12	: 2	0.53
TOTAL A11 VITAMINAS		: 5	4.91
*A12AA	SUPLEMENTOS MINERALES: CALCIO	: 3	0.51
*A12AX	Combinaciones de calcio con otros farmacos	: 13	1.17
*A12BA	SUPLEMENTOS MINERALES: POTASIO	: 2	0.09
TOTAL A12 SUPLEMENTOS MINERALES		: 18	1.77
*B01AA	ANTITROMBOTICOS: ANTAGONISTAS DE VITAMINA K	: 37	3.53
*B01AB	ANTITROMBOTICOS: HEPARINA Y DERIVADOS	: 1	3.80
*B01AC	ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (EXCL. HEPARINA)	: 31	11.03
TOTAL B01 ANTITROMBOTICOS		: 69	18.37
*B02BA	Vitamina K	: 2	0.53
TOTAL B02 ANTIHEMORRAGICOS		: 2	0.53

TABLA 110.- ESTADISTICA DE USO DE MEDICAMENTOS. ESTUDIO GRANADA

uds. CTD(€/día)

*B03AA	Hierro bivalente, preparados orales	:	1	0.07
*B03AB	Hierro trivalente, preparados orales	:	10	4.15
*B03BB	ACIDO FOLICO Y DERIVADOS	:	1	0.07
TOTAL B03 ANTIANEMICOS			12	4.29
*C01AA	Glucosidos de Digital	:	32	1.63
*C01BC	ANTIARRITMICOS, CLASE IC	:	4	1.12
*C01BD	ANTIARRITMICOS, CLASE III	:	1	0.14
*C01DA	VASODILATADORES: NITRATOS ORGANICOS	:	39	8.95
*C01EB	Otros preparados para terapia cardiaca, solos	:	2	1.39
TOTAL C01 TERAPIA CARDIACA			78	13.22
*C02AC	ANTIHIPERTENSIVOS: AGONISTAS DE RECEPTORES DE IMIDAZOLIDINA	:	1	0.61
*C02C	ANTIHIPERTENSIVOS: ANTIADRENERGICOS DE ACCION PERIFERICA	:	1	0.35
*C02CA	ANTIHIPERTENSIVOS: BLOQUEANTES ALFA-ADRENERGICOS	:	15	5.23
*C02LA	ALCALOIDES DE RAUWOLFIA, ASOCIADOS CON DIURETICOS	:	3	0.17
TOTAL C02 ANTIHIPERTENSIVOS			20	6.37
*C03AA	DIURETICOS DE ACCION MODERADA: TIAZIDAS, SOLAS	:	5	0.31
*C03BA	DIURETICOS: SULFAMIDAS, SOLAS	:	16	1.16
*C03CA	DIURETICOS DE TECHO ALTO: SULFAMIDAS, SOLAS	:	87	23.49
*C03DA	DIURETICOS: ANTAGONISTAS DE ALDOSTERONA	:	15	2.69
*C03EA	Diureticos de accion moderada, asociados con ahorradores de	:	20	1.21
*C03EB	Diureticos de alto techo, asociados con ahorradores de potas:	:	4	0.03
TOTAL C03 DIURETICOS			147	28.89
*C04AD	VASODILATADORES PERIFERICOS: DERIVADOS DE PURINA	:	6	0.83
*C04AE	VASODILATADORES PERIFERICOS: ALCALOIDES DEL CORNEZUELO	:	1	0.08
TOTAL C04 VASODILATADORES PERIFERICOS			7	0.91
*C05BX	Otros esclerosantes	:	15	2.26
*C05CA	PROTECTORES CAPILARES: BIOFLAVONOIDES	:	46	4.48
*C05CX	Otros protectores de capilares	:	1	0.10
TOTAL C05 VASOPROTECTORES			62	6.84
*C07	BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS	:	2	0.29
*C07A	BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS, SOLOS.	:	1	0.14
*C07AA	BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS NO CARDIOSELECTIVOS, SOLOS.	:	27	3.36
*C07AB	BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS CARDIOSELECTIVOS, SOLOS.	:	53	8.00
*C07AG	ALFA Y BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS	:	8	1.28
*C07CB	BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS SELECTIVOS Y DIURETICOS	:	4	1.23
TOTAL C07 BETA-BLOQUEANTES ADRENERGICOS			95	14.29
*C08CA	Derivados de dihidropiridina	:	51	16.34
*C08DA	Derivados de fenilalquilamina	:	10	2.50
*C08DB	BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO:DERIVADOS DE BENZOTIAZEPINA:	:	14	6.23
TOTAL C08 BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO			75	25.06
*C09	FARMACOS ACTIVOS SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	:	4	1.21
*C09AA	Inhibidores de la angiotensina-convertasa, solos	:	126	36.49
*C09BA	ASOCIACIONES DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANG:	:	16	6.00
*C09BB	INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA CON B:	:	3	2.58
*C09CA	ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, SOLOS	:	47	32.74
*C09DA	ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II CON DIURETICOS	:	10	8.81
TOTAL C09 FARMACOS ACTIVOS SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA			206	87.83

TABLA 110.- ESTADISTICA DE USO DE MEDICAMENTOS. ESTUDIO GRANADA

		uds.	CTD(€/día)
*C10AA	HIPOLIPEMIANTES: INHIBIDORES DE LA HMG COA REDUCTASA	: 99	72.55
*C10AB	HIPOLIPEMIANTES: FIBRATOS	: 13	2.36
*C10AC	HIPOLIPEMIANTES: SECUESTRANTES DE SALES BILIARES	: 1	0.18
*C10AX	Otros hipocolesterolemiantes e hipotrigliceridemiantes	: 1	0.12
TOTAL C10 HIPOLIPEMIANTES		: 114	75.21
*G02CB	Inhibidores de prolactina	: 2	3.13
TOTAL G02 OTROS PRODUCTOS GINECOLOGICOS		: 2	3.13
*G03AB	Combinaciones secuenciales de estrógenos y progestágenos	: 1	0.27
*G03DC	PROGESTAGENOS: DERIVADOS DE ESTRENO	: 1	0.24
*G03HB	ANTIANDROGENOS, ASOCIADOS A ESTROGENOS	: 3	0.76
*G03XC	MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES ESTROGENICOS	: 2	2.68
TOTAL G03 HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES GENITALES		: 7	3.95
*G04CA	BLOQUEANTES ALFA-ADRENERGICOS	: 5	1.94
*G04CB	INHIBIDORES DE LA TESTOSTERONA-5-ALFA REDUCTASA	: 1	1.01
*G04CX	OTROS FARMACOS USADOS EN HIPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA	: 1	0.14
TOTAL G04 PREPARADOS UROLOGICOS		: 7	3.10
*H01BA	Vasopresina y análogos	: 1	2.09
TOTAL H01 HORMONAS HIPOTALAMICAS E HIPOFISARIAS		: 1	2.09
*H02AB	CORTICOSTEROIDES SISTEMICOS, SOLOS: GLUCOCORTICOIDES	: 10	6.44
TOTAL H02 CORTICOSTEROIDES SISTEMICOS		: 10	6.44
*H03AA	Hormonas tiroideas	: 101	4.94
*H03BB	PREPARADOS ANTITIROIDEOS: DERIVADOS IMIDAZOLICOS CON AZUFRE	: 14	0.69
TOTAL H03 TERAPIA TIROIDEA		: 115	5.63
*H05BA	CALCITONINAS	: 1	2.03
TOTAL H05 HOMEOSTASIS DEL CALCIO		: 1	2.03
*L01BA	ANTIMETABOLITOS: ANALOGOS DEL ACIDO FOLICO	: 3	23.64
TOTAL L01 CITOSTATICOS		: 3	23.64
*L02AB	HORMONAS Y DERIVADOS: PROGESTAGENOS	: 1	1.31
TOTAL L02 TERAPIA ENDOCRINA		: 1	1.31
*L04AA	Inmunosupresores selectivos	: 1	10.15
*L04AX	Otros inmunosupresores	: 2	0.79
TOTAL L04 INMUNOSUPRESORES		: 3	10.94
*M01A	ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIRREUMATICOS NO ESTEROIDICOS	: 10	2.11
*M01AA	ANTIINFLAMATORIOS: BUTILPIRAZOLIDINAS	: 1	0.04
*M01AB	ANTIINFLAMATORIOS: DERIVADOS DE ACIDO ACETICO Y ACETAMIDA	: 27	4.55
*M01AC	ANTIINFLAMATORIOS: OXICAMAS	: 4	1.00
*M01AE	ANTIINFLAMATORIOS: DERIVADOS DE CIDO PROPIONICO	: 24	4.81
*M01AH	ANTIINFLAMATORIOS: COXIBES	: 6	3.36
*M01AX	Otros antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	: 12	3.89
TOTAL M01 ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIRREUMATICOS		: 84	19.76

TABLA 110.- ESTADISTICA DE USO DE MEDICAMENTOS. ESTUDIO GRANADA

uds. CTD(€/día)

*M03BX	Otros miorrelajantes de accion central	:	2	2.17
TOTAL M03 MIORRELAJANTES		:	2	2.17
*M04AA	ANTIGOTOSOS: INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE ACIDO URICO	:	25	1.37
TOTAL M04 ANTIGOTOSOS		:	25	1.37
*M05BA	BISFOSFONATOS	:	11	38.90
TOTAL M05 PREPARADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES OSEAS		:	11	38.90
*N02AX	OTROS OPIOIDES	:	7	4.05
*N02B	OTROS ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS	:	2	0.16
*N02BA	ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS: DERIVADOS DEL ACIDO SALICILICO	:	49	4.60
*N02BB	ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS: PIRAZOLONAS	:	6	0.88
*N02BE	ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS: ANILIDAS	:	32	2.32
*N02CC	ANTIMIGRAÑOSOS: AGONISTAS SELECTIVOS DE RECEPTORES 5-HT1	:	1	5.71
TOTAL N02 ANALGESICOS		:	97	17.72
*N03AD	ANTIEPILEPTICOS: SUCCINIMIDAS	:	2	0.06
*N03AE	ANTIEPILEPTICOS: BENZODIAZEPINAS	:	6	1.54
*N03AF	ANTIEPILEPTICOS: CARBOXAMIDAS	:	9	1.19
*N03AX	Otros antiepilepticos	:	1	0.55
TOTAL N03 ANTIEPILEPTICOS		:	18	3.33
*N04BA	ANTIPARKINSONIANOS DOPAMINERGICOS: DOPA Y DERIVADOS	:	1	0.18
*N04BC	DOPAMINERGICOS: AGONISTAS DOPAMINERGICOS	:	2	1.50
*N04BD	DOPAMINERGICOS: INHIBIDORES DE LA MAO B	:	1	0.45
TOTAL N04 ANTIPARKINSONIANOS		:	4	2.13
*N05AA	ANTIPSICOTICOS: FENOTIAZINAS (DIMETILAMINOPROPIL)	:	1	0.05
*N05AB	ANTIPSICOTICOS: FENOTIAZINAS (PIPERAZINA)	:	3	0.23
*N05AC	ANTIPSICOTICOS: FENOTIAZINAS (PIPERIDINA)	:	2	0.14
*N05AH	ANTIPSICOTICOS: DIAZEPINAS, OXAZEPINAS Y TIAZEPINAS	:	2	1.71
*N05AN	ANTIPSICOTICOS: LITIO	:	2	0.03
*N05AX	Otros antipsicoticos	:	2	3.64
*N05BA	ANSIOLITICOS: BENZODIAZEPINAS	:	81	5.90
*N05BC	ANSIOLITICOS: CARBAMATOS	:	2	0.07
*N05BE	ANSIOLITICOS: AZASPIRODECANODIONAS	:	1	0.33
*N05CD	HIPNOTICOS Y SEDANTES: BENZODIAZEPINAS	:	5	0.79
*N05CF	FARMACOS RELACIONADOS CON BENZODIAZEPINAS	:	4	0.35
TOTAL N05 PSICOLEPTICOS		:	105	13.24
*N06AA	Inhibidores no selectivos de la recaptacion de monoaminas	:	4	0.26
*N06AB	Inhibidores selectivos de la recaptacion de serotonina	:	23	13.54
*N06AX	Otros antidepresivos	:	7	2.13
*N06CA	Combinaciones de psicolepticos y antidepresivos	:	1	0.10
*N06DA	FARMACOS CONTRA LA DEMENCIA: ANTICOLINESTERASA	:	1	1.57
*N06DX	OTROS FARMACOS CONTRA LA DEMENCIA	:	2	1.69
TOTAL N06 PSICOANALEPTICOS		:	38	19.30

TABLA 110.- ESTADISTICA DE USO DE MEDICAMENTOS. ESTUDIO GRANADA		uds. CTD(€/día)	
*N07CA	ANTIVERTIGINOSOS	: 3	0.46
TOTAL N07 OTROS FARMACOS PARA EL SISTEMA NERVIOSO		: 3	0.46
<hr/>			
*R03AC	ANTIASMATICOS: AGONISTAS BETA2-ADRENERGICOS SELECT INHALATOR:	15	12.05
*R03AK	ADRENERGICOS Y OTROS PARA ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA PULMONAR	: 3	2.66
*R03BA	ANTIASMATICOS: GLUCOCORTICOIDES	: 6	2.34
*R03BB	ANTIASMATICOS: ANTICOLINERGICOS	: 2	0.76
*R03DA	ANTIASMATICOS: XANTINAS	: 7	0.46
TOTAL R03 ANTIASMATICOS		: 33	18.27
<hr/>			
*R05CB	Mucoliticos	: 1	0.44
TOTAL R05 ANTIGRIPALES Y ANTITUSIVOS		: 1	0.44
*R06AX	Otros antihistaminicos, uso sistemico	: 2	0.28
TOTAL R06 ANTIHISTAMINICOS, USO SISTEMICO		: 2	0.28
<hr/>			
*S01EC	ANTI GLAUCOMA: INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA	: 3	0.22
*S01ED	ANTI GLAUCOMA Y MIOTICOS: BETA-BLOQUEANTES	: 2	1.75
TOTAL S01 OFTALMOLOGICOS		: 5	1.97
SUMA TOTAL :		2.043	1675.70

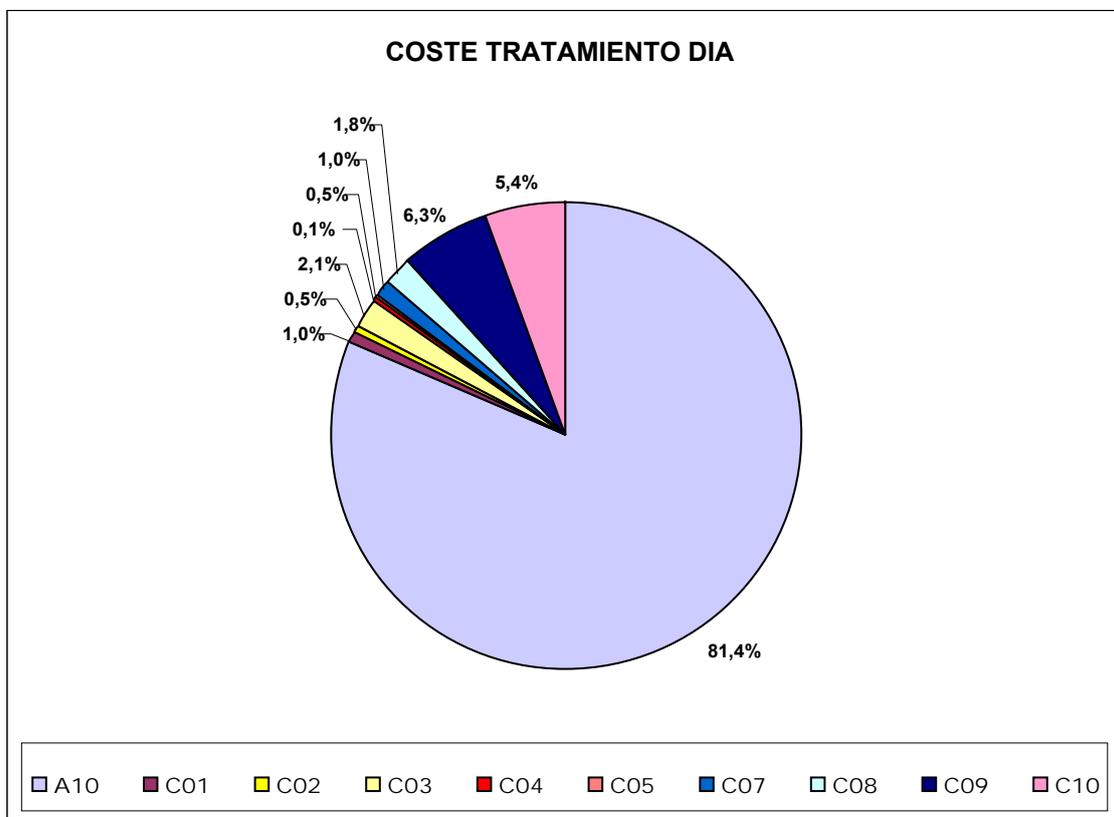


Figura 52.- Composición del Coste Tratamiento-Día (CTD) de fármacos específicos del riesgo CV.

COSTE DE TRATAMIENTO DÍA DE FÁRMACOS ESPECÍFICOS		
GRUPO TERAPEUTICO	DOSIS	COSTE TRATAMIENTO DIA
A10	465	1.128,27
C01	78	13,22
C02	20	6,37
C03	147	28,89
C04	7	0,91
C05	62	6,84
C07	95	14,29
C08	75	25,06
C09	206	87,83
C10	114	75,21
Total	1269	1.386,89 €

Tabla 111.- Coste de Tratamiento-Día (CTD) de fármacos específicos. Se presentan las dosis/día dispensadas y el CTD correspondiente, de fármacos relacionados con terapia CV (C0), Hipolipemiantes (C10) y antidiabéticos (A10).

SEXO			
		CTD GENERAL	CTD ESPECIFICO
HOMBRE	ACUMULADO	577,1	521,0
	PROMEDIO	2,1	1,9
	E.E.M.	0,2	0,2
MUJER	ACUMULADO	1.099,0	866,0
	Media	1,4	1,1
	E.E.M.	0,1	0,1
		p<0,001	p<0,001
FUMADOR			
		CTD GENERAL	CTD ESPECIFICO
NO	ACUMULADO	1.276,5	1.032,4
	PROMEDIO	1,7	1,3
	E.E.M.	0,1	0,1
SI	ACUMULADO	399,6	354,6
	PROMEDIO	1,3	1,1
	E.E.M.	0,2	0,2
		p<0,05	p<0,05
BEBIDA			
		CTD GENERAL	CTD ESPECIFICO
NO	ACUMULADO	1.511,4	1.236,4
	PROMEDIO	1,5	1,3
	E.E.M	0,1	0,1
SI	ACUMULADO	164,7	150,6
	PROMEDIO	1,8	1,7
	E.E.M	0,3	0,3

Tabla 112.- Coste de Tratamiento-Día (CTD) por Sexo y Hábitos. Se recogen los valores acumulados y promedios del CTD, para coste general y específico, según sexo, y hábitos de tabaco y alcohol. Se indica el Error de Estimación de la Media. Donde las diferencias son significativas se indican los correspondientes valores de p

GRUPO PONDERAL			
		CTD GENERAL	CTD ESPECIFICO
NORMAL^(a)	ACUMULADO	207,6	182,0
	Media	1,8	1,6
	E.E.M.	0,4	0,4
SOBREPESO^(b)	ACUMULADO	424,7	365,6
	Media	2,6	2,2
	E.E.M.	0,3	0,3
OBESIDAD^(c)	ACUMULADO	1.043,8	839,5
	Media	1,3	1,0
	E.E.M.	0,1	0,1
		p<0,001^(a-b, b-c)	p<0,001^(a-b, b-c)
GRUPOS COLESTEROL			
		CTD TOTAL	CTD ESPECIFICO
DESEABLE (<200 mg/dL)	ACUMULADO	605,1	542,4
	Media	1,8	1,6
	E.E.M.	0,2	0,2
NORMAL-ALTO (200-239 mg/dL)	ACUMULADO	771,4	599,5
	Media	1,3	1,0
	E.E.M.	0,1	0,1
ALTO (>=240 mg/dL)	ACUMULADO	299,6	245,2
	Media	2,0	1,6
	E.E.M.	0,3	0,2
		p<0,05^(a-c, b-c)	p<0,05^(a-b, a-c)
			p<0,001^(b-c)

Tabla 113.- Coste de Tratamiento-Día (CTD) por FRCV. Se recogen los valores acumulados y promedios del CTD, para coste general y específico, según IMC y colesterol. Se indica el Error de Estimación de la Media. Donde las diferencias son significativas se indican los correspondientes valores de p

PRESIÓN ARTERIAL			
		CTD TOTAL	CTD ESPECIFICO
NORMAL	ACUMULADO	556,49	464,06
	Media	1,3	1,08
	E.E.M.	0,14	0,14
HIPERTENSOS	ACUMULADO	1.119,58	922,97
	Media	1,72	1,42
	E.E.M.	0,11	0,11
		p<0,001	p<0,001
PATOLOGIA DIABETICA			
		CTD TOTAL	CTD ESPECIFICO
NO	ACUMULADO	328,0	133,6
	Media	0,5	0,2
	E.E.M.	0,04	0,02
SI	ACUMULADO	1.348,0	1.253,4
	Media	3,7	3,5
	E.E.M.	0,21	0,21
		p<0,001	p<0,001

Tabla 114.- Coste de Tratamiento-Día (CTD) por FRCV. Se recogen los valores acumulados y promedios del CTD, para coste general y específico, según HTA y Diabetes. Se indica el Error de Estimación de la Media. Donde las diferencias son significativas se indican los correspondientes valores de p

COSTES POR MODALIDADES DE RIESGO					
	BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO	TOTAL
FRAMINGHAM (ANDERSON)	827	121	102	29	1.079
ACUMULADO CTD	882,61	417,64	278,83	96,99	1.676,07
CTD medio	1,07	3,45	2,73	3,34	1,55
% total	52,66	24,92	16,64	5,79	100
ESPECÍFICO coste CTD	662,57	379,23	257,91	87,32	1.387,03
CTD medio	0,80	3,13	2,53	3,01	1,29
% total	47,77	27,34	18,59	6,30	100
FRAMINGHAM (WILSON)	778	109	115	77	1.079
ACUMULADO CTD	764,90	294,43	401,51	215,23	1.676,07
CTD medio	0,98	2,70	3,49	2,80	1,55
% total	45,64	17,57	23,96	12,84	100
ESPECÍFICO coste CTD	564,13	249,95	372,66	200,29	1.387,03
CTD medio	0,73	2,29	3,24	2,60	1,29
% total	40,67	18,02	26,87	14,44	100
REGICOR	646	292	124	17	1.079
ACUMULADO CTD	557,28	655,12	394,62	69,05	1.676,07
CTD medio	0,86	2,24	3,18	4,06	1,55
% total	33,25	39,09	23,54	4,12	100
ESPECÍFICO coste CTD	425,30	528,59	369,26	63,88	1.387,03
CTD medio	0,66	1,81	2,98	3,76	1,29
% total	30,66	38,11	26,62	4,61	100
DORICA	607	304	142	26	1.079
ACUMULADO CTD	497,10	619,36	465,71	93,90	1.676,07
CTD medio	0,82	2,04	3,28	3,61	1,55
% total	29,66	36,95	27,79	5,60	100
ESPECÍFICO coste CTD	381,13	484,78	435,06	86,06	1.387,03
CTD medio	0,63	1,59	3,06	3,31	1,29
% total	27,48	34,95	31,37	6,20	100
SCORE	728	37	84	230	1.079
ACUMULADO CTD	603,53	51,51	183,24	837,79	1.676,07
CTD medio	0,83	1,39	2,18	3,64	1,55
% total	36,01	3,07	10,93	49,99	100
ESPECÍFICO coste CTD	447,58	39,68	142,80	756,97	1.387,03
CTD medio	0,61	1,07	1,70	3,29	1,29
% total	32,27	2,86	10,30	54,57	100

Tabla 115.- Coste de Tratamiento-Día, según las modalidades de Riesgo establecidas por las distintas ecuaciones.

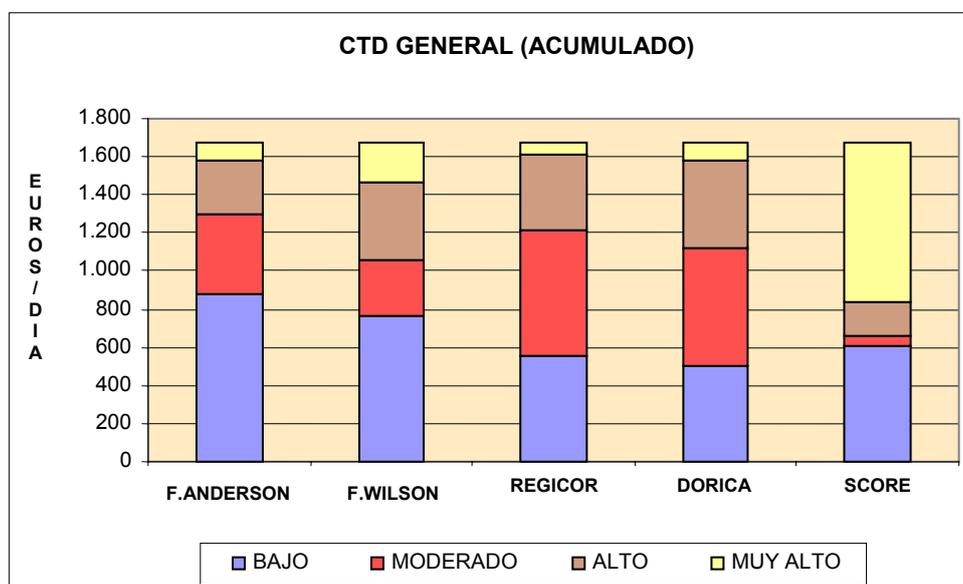


Figura 53.- Composición del CTD acumulado (Consumo General) según clasificación de los pacientes. Las barradas apiladas muestran el CTD en euros/día correspondientes a las categorías de Riesgo, según los diferentes modelos considerados.

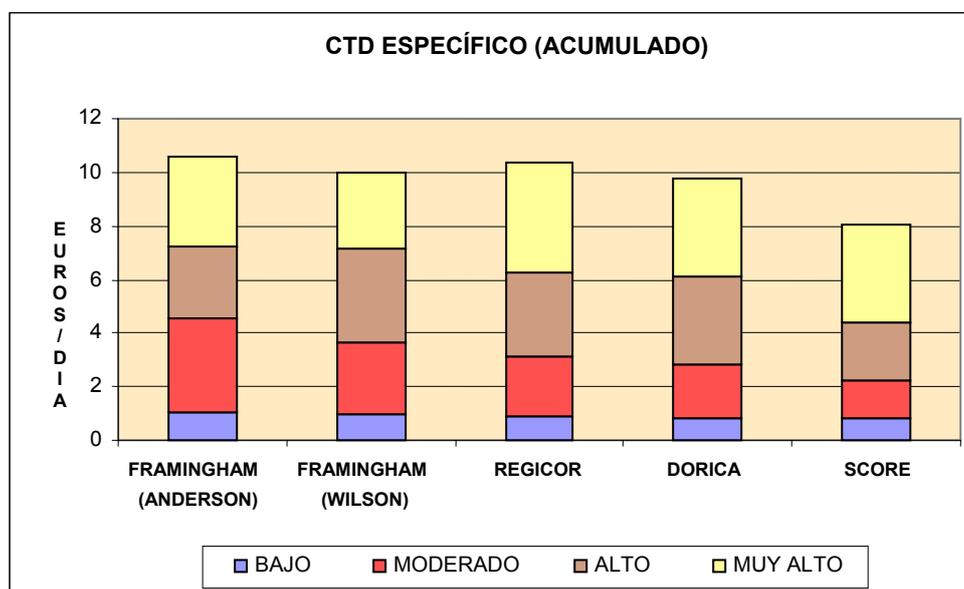


Figura 54.- Composición del CTD acumulado (Consumo Específico) según clasificación de los pacientes. Las barradas apiladas muestran el CTD acumulado en euros/día correspondientes a las distintas categorías de riesgo, según los diferentes modelos considerados

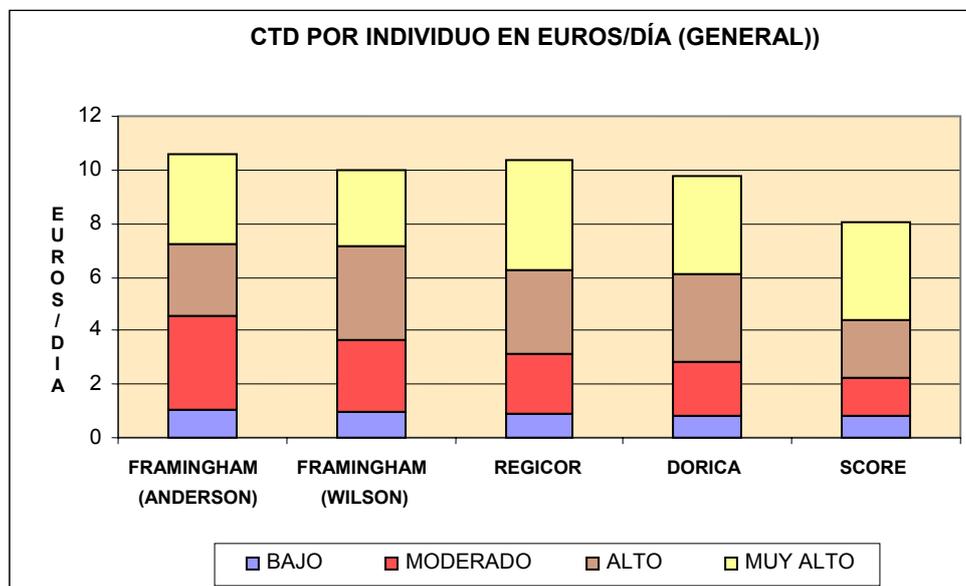


Figura 55.- Composición del CTD por individuo (Consumo General) según clasificación de los pacientes. Las barradas apiladas muestran el CTD individual en euros/día correspondientes a las distintas categorías de riesgo,, según los diferentes modelos considerados

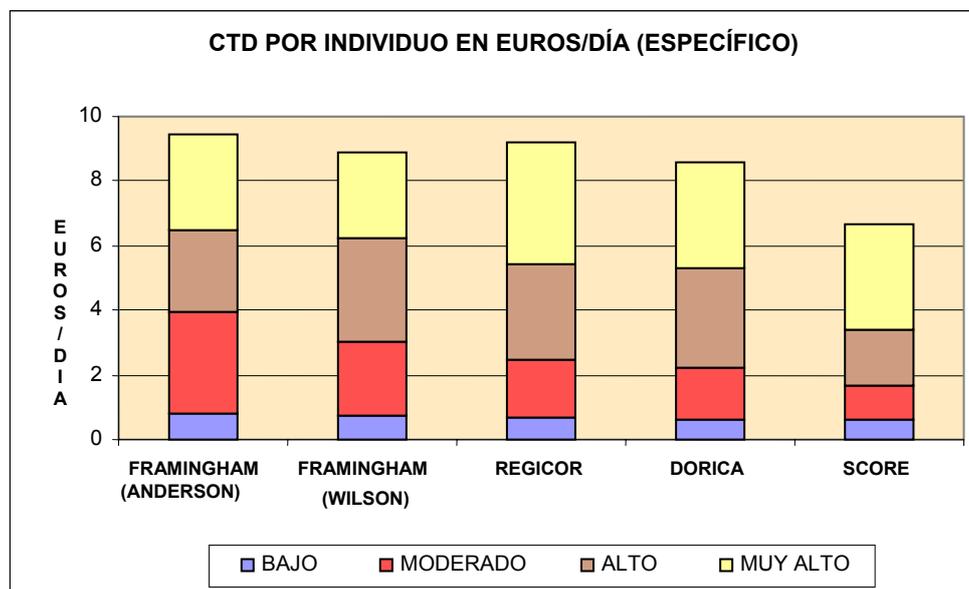


Figura .- 56 Composición del CTD por individuo (Consumo Específico) según clasificación de los pacientes. Las barradas apiladas muestran el CTD individual en euros/día correspondientes a las distintas categorías de riesgo, según los diferentes

MODELOS PREDICTIVOS	CTD total (EUROS/DÍA)				CTD individual (EUROS/DÍA)			
	CONSUMO GENERAL		CONSUMO ESPECÍFICO		CONSUMO GENERAL		CONSUMO ESPECÍFICO	
	NO TRATABLE	TRATABLE	NO TRATABLE	TRATABLE	NO TRATABLE	TRATABLE	NO TRATABLE	TRATABLE
FRAMINGHAM ANDERSON	1.539,4	452,9	1.058,6	349,4	1,6	3,5	1,1	2,7
FRAMINGHAM WILSON	1.256,7	735,7	829,9	578,2	1,4	3,8	0,9	3,0
REGICOR	1.438,5	553,9	970,5	437,5	1,5	3,9	1,0	3,1
DORICA	1.325,2	667,1	882,0	526,0	1,5	4,0	1,0	3,1
SCORE	788,6	1.203,8	499,1	909,0	1,0	3,8	0,7	2,9
GUIA CEIPC	260,8	1.731,6	92,0	1.316,1	0,5	3,4	0,2	2,6

Tabla 116.- Coste de Tratamiento-Día de pacientes Tratables y No Tratables.

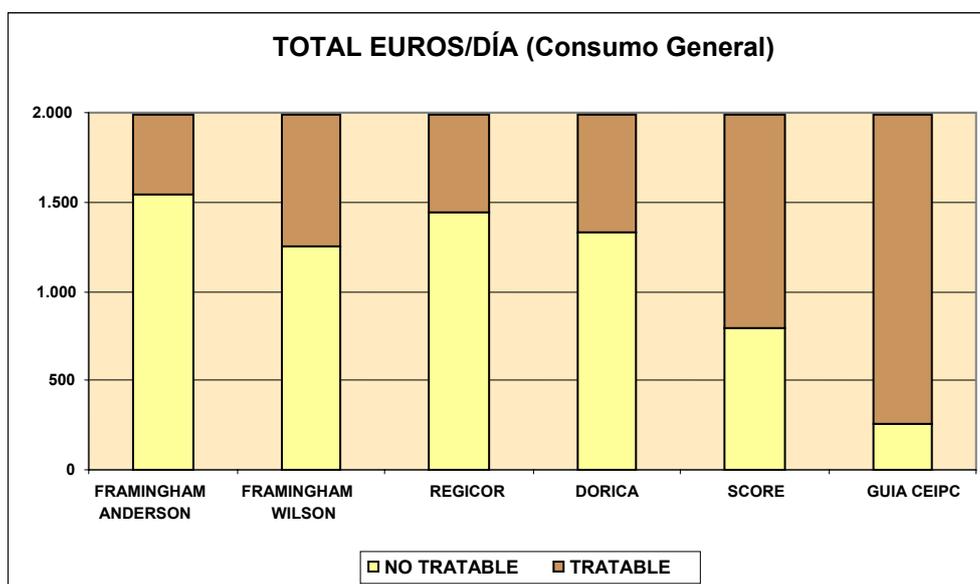


Figura 57.-Composición del CTD acumulado (Consumo General) según clasificación de los pacientes. Las barradas apiladas muestran el CTD en euros/día correspondientes a pacientes Tratables y No Tratables, según los diferentes modelos considerados.

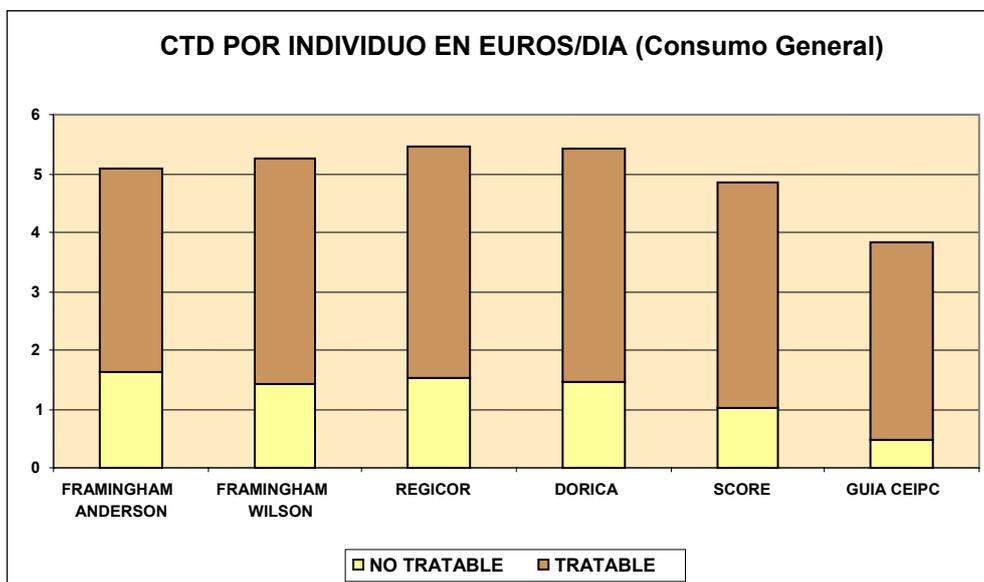


Figura 58.- Composición del CTD por individuo (Consumo General) según clasificación de los pacientes. Las barradas apiladas muestran el CTD individual en euros/día correspondientes a pacientes Tratables y No Tratables, según los diferentes modelos considerados

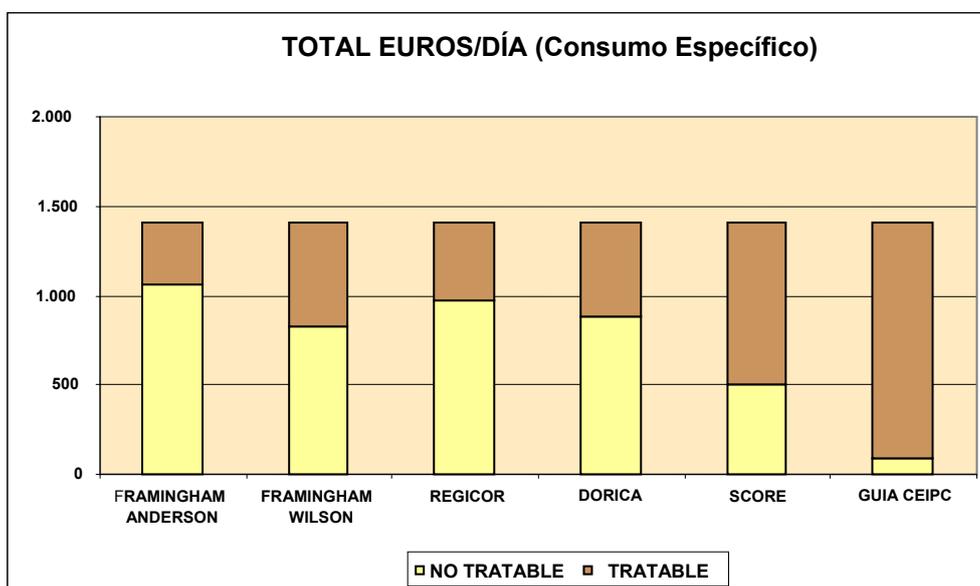


Figura 59.- Composición del CTD acumulado (Consumo Específico) según clasificación de los pacientes. Las barras apiladas muestran el CTD individual en euros/día correspondientes a pacientes Tratables y No Tratables, según los diferentes modelos considerados

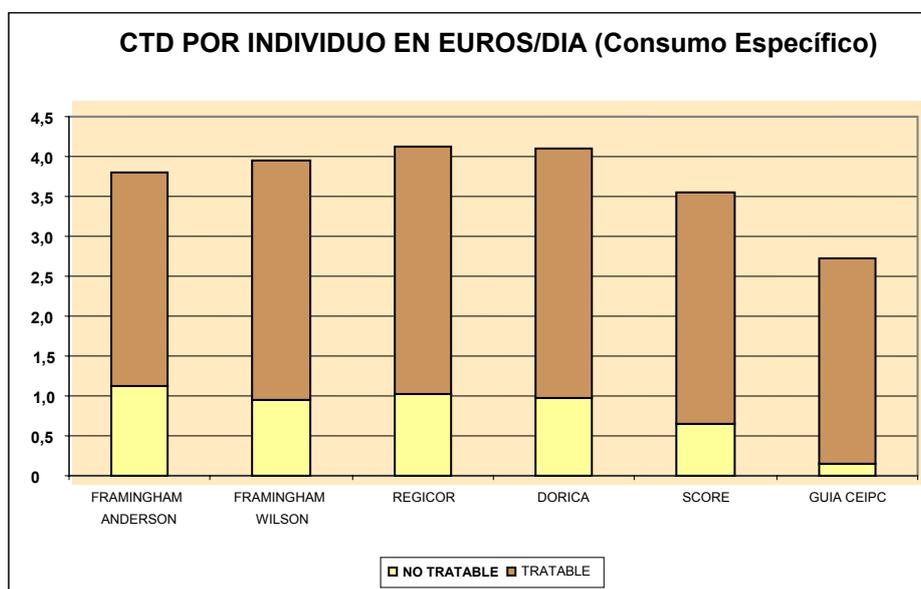


Figura 60.- Composición del CTD por individuo (Consumo Específico) según clasificación de los pacientes. Las barras apiladas muestran el CTD individual en euros/día correspondientes a pacientes Tratados y No Tratados, según los diferentes modelos considerados

COSTE TRATAMIENTO DIA SEGÚN NNT (PARA SCORE >= 5)					
	FRAMING. - ANDERSON	FRAMING.- WILSON	REGICOR	DORICA	SCORE
N	312	314	314	314	314
Media	37,7	21,7	51,2	23,8	28,5
E.E.M	3,4	1,8	4,4	2,0	2,5
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	

Tabla 117.- Coste de Tratamiento-Día según NNT (euros/día) Se muestran el valor promedio que representa el Coste de tratamiento-día del NNT obtenido por cada ecuación, considerados sólo los pacientes a riesgo según Score. Los promedios que difieren significativamente del valor de Score, se señalan con su correspondiente valor de p. (EEM= error de estimación de la media).

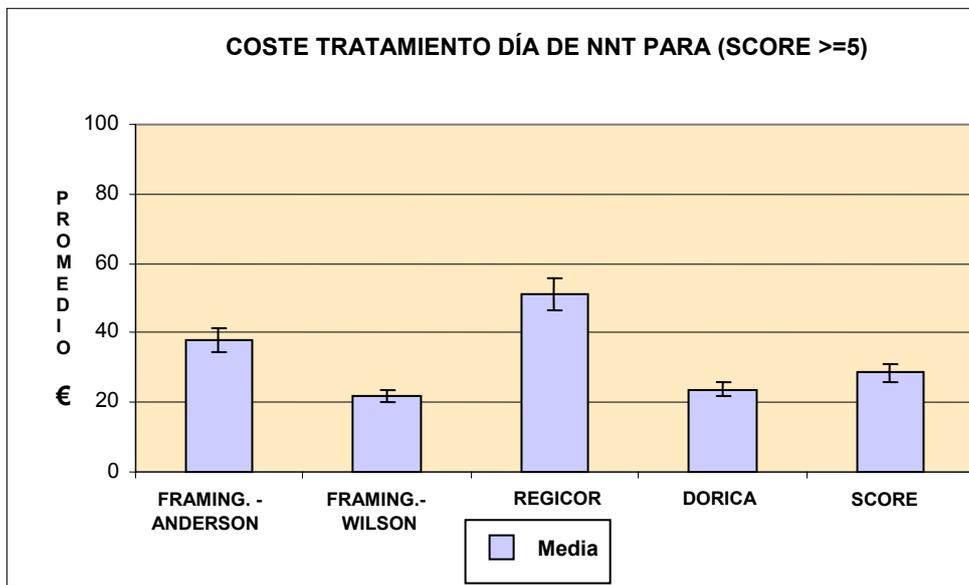


Figura 61.- CTD del NNT en euros/día. Las barras representan el Coste de Tratamiento-Día que supone el NNT, calculado a partir de pacientes con riesgo Tratable, según Score, mediante las distintas ecuaciones utilizadas.

VI.- DISCUSIÓN

1.- DISCUSION DE LA MUESTRA

1.1.- EDAD Y GÉNERO.

La muestra se obtuvo a partir de las historias clínicas de 3.187 pacientes, en un servicio de Endocrinología, que cubría parte de la asistencia de Granada capital y su provincia. De ese conjunto, tras examen minucioso de los datos, se pudo obtener información completa de 1.079 pacientes que compusieron la muestra de estudio (**Tabla 33; Fig. 12**), integrada por 274 hombres (25,4%) y 805 mujeres (74,6%). La edad media fue de 52,9 años, con un rango de 25 a 75 años, y promedios similares entre ambos sexos, 54,2 años en hombres y 52,4 en mujeres, sin que esta diferencia alcance significación estadística.

En la **Tabla 34** se indican los cuatro grupos de edad en los que se ha estratificado la muestra: 25 – 39 años que incluye al 15,7% y 20,5% de hombres y mujeres, respectivamente; 40 – 49 años con el 21,2% de hombres y 18,1% de mujeres; 50 – 59 años, 22,6% hombres y 26,1% mujeres; y 60 años o más con las proporciones 40,5% y 35,3%, respectivamente. Teniendo en cuenta los criterios de la SEH/SEC (2003), un 52,6% de los hombres se encontrarían en edad de riesgo, al tener una edad igual o superior a 55 años, mientras que un 22% de las mujeres se encuentran en edad igual o superior a 65 años, valor de corte en ellas para considerar edad de riesgo (**Fig.- 13**).

1.2.- INDICE DE MASA CORPORAL.

En relación con la composición corporal, el IMC (**Tabla 35; Fig. 14 a 17**) arroja un valor promedio de 33,8 Kg/m² (obesidad), lo que supone una característica patológica importante, en los pacientes estudiados. Por sexos, los hombres alcanzan un promedio de 32,6 en tanto que las pacientes muestran un valor ligeramente mayor, 34,2; diferencia que resultó significativa ($p < 0,001$). Sólo un 10,5% del conjunto se encuentra dentro de la situación normal (IMC ≤ 25 Kg/m²), en tanto que el 89,5% restante muestra sobrecarga ponderal, con obesidad en el 74,2% de los pacientes (IMC ≥ 30 Kg/m²).

En aspectos generales, nuestra muestra guarda similitud con otras poblaciones estudiadas, en especial la de los estudios de Baena et al. (2005), estudio DORICA y Ruiz Villaverde (2005); donde los promedios de presión arterial y perfil lipídico (colesterol y

HDL) son próximos. Sin embargo, la estructura de nuestro grupo de estudio difiere en cuanto a la distribución por sexos y en la composición corporal, con sobrecarga ponderal (sobrepeso y obesidad) en el 89,5% del total. En estudios sobre obesidad en la población española, en adultos, se ha comunicado una prevalencia del 15,5%, correspondiendo al 13,2% en hombres y 17,5% en mujeres (Baena et al., 2005; Aranceta et al., 2004); y para el sobrepeso, se eleva a un 39,2%, con mayor valor en el sexo masculino, 46,4% que en el femenino, 32,9%. Para individuos mayores de 65 años, la prevalencia de la obesidad experimenta un ascenso hasta el 36% en ancianos no institucionalizados (Aranceta et al., 2004).

En nuestro caso, el 68,2% de los hombres es obeso y un 22,3% tiene sobrepeso, mientras que, entre las mujeres, el sobrepeso alcanza al 12,9% y un 76,3% de ellas, quedan incluidas dentro de los criterios de obesidad, datos que subrayan la mayor incidencia de obesidad en la mujer, en tanto que el sobrepeso es superior entre los hombres. Tales resultados, no obstante, marcan una notable diferencia con la población general española, aproximándose más a otros estudios realizados sobre colectivos específicos, como el de Ruiz Villaverde, sobre diabéticos, en el que la totalidad de los investigados presentaba sobrecarga ponderal. En definitiva, se trata de individuos con claros rasgos patológicos entre los que destacan obesidad, dislipemia, hipertensión y diabetes, en su mayor parte bajo tratamiento, con diferente grado de control. Actualmente, un importante esfuerzo de investigación está orientado a determinar el método más apropiado de estimación de riesgo CV en la población española, y de ahí los relevantes trabajos que han permitido adaptaciones de las ecuaciones originales de Framingham, como REGICOR y DORICA, lo que, sin duda, está contribuyendo al conocimiento de cómo se comportan los diferentes algoritmos de cálculo y al análisis de las diferencias que surgen. En sintonía con esto, parece también interesante considerar la aplicación de tales métodos de predicción a poblaciones específicas que acumulan determinados factores de riesgo, como la nuestra, en las que es relevante para el clínico poder disponer de cuanta información sea posible, que apoyen medidas preventivas y terapéuticas eficaces.

1.3.- PRESIÓN ARTERIAL.

En la **Tabla 36** figuran los valores de presiones arteriales sistólica y diastólica de la muestra, clasificados por sexo (**Fig.- 18**). El promedio para el conjunto arroja un valor de 140,4 mmHg para la sistólica y 86,7 mmHg para la diastólica. Por sexos, en hombres se sitúa en 138,1 y 85,4 mmHg, respectivamente, mientras que en las mujeres los valores son, para la sistólica, de 141,2 mmHg y para la diastólica 87,1 mmHg. Tales diferencias han resultado estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Teniendo en cuenta los objetivos terapéuticos recomendados por diferentes guías, en especial para poblaciones de diabéticos, orientados a mantener la presión arterial en el límite 130/80 mmHg, en nuestra muestra son cumplidos por un total de 327 pacientes (30,3%) que corresponde al 33,6% de hombres y 29,2 % de mujeres.

Hemos clasificado a nuestros pacientes según los criterios de la SEC/SEH (2003), arrojando los resultados mostrados en la **Tabla 37**, en la que un 24,4% del total tiene una presión arterial normal u óptima y un 15,3% se sitúa como normal-alta. El resto, 60,2%, muestran alteraciones tensionales como HTA leve a grave o hipertensión sistólica aislada (**Fig. 19**). Por sexos (**Fig. 20**), en los hombres, un 8,8 % se clasifica como HTA grado I, el 10,2% HTA grado II, un 1,5% como HTA grave y otro 36,9 % que muestra hipertensión sistólica aislada. En las mujeres, los porcentajes son similares, aunque tienden a ser ligeramente más elevados en los niveles de HTA altos. En efecto, HTA – I se da en el 7,3 % de ellas, HTA grado II en 14,4% y HTA grave en el 3,1% (doble que en los hombres). El porcentaje de las que muestran hipertensión sistólica aislada es parecido al mostrado por el otro sexo, situándose en un 36,4 %. En conjunto, 650 pacientes muestran cifras compatibles con HTA pero, además, hay otros 110 normotensos que siguen tratamiento antihipertensivo, por lo que, en realidad, el total de pacientes hipertensos a considerar en nuestra muestra asciende a 760.

Un total de 397 individuos utilizan uno o varios principios activos correspondientes al grupo terapéutico C0, (referidos a patología cardiovascular), sin embargo, se mantiene una considerable prevalencia hipertensiva. De los 760 pacientes hipertensos, un grupo de 363, el 47,8 %, no sigue tratamiento o lo desconoce a su ingreso en el servicio. De los que sí siguen tratamiento con el grupo C0 de forma específica, 397 (52,2 %), solo 110 (14,5%),

consiguen controlar su presión arterial, porcentaje que es similar al encontrado por otros (Marín et al., 2005). Se evidencia, en cualquier caso, la necesidad de aumentar las medidas preventivas e intensificar o complementar la cobertura terapéutica en niveles asistenciales primarios.

Las características más relevantes de este grupo de pacientes hipertensos se reflejan en las **Tablas 38 y 39**. En ellos, la distribución de sexos refleja casi la misma composición que la muestra general (25,9 % de hombres y 74,1 % de mujeres). A pesar de estar tratados alrededor del 52 %, la prevalencia de HTA, (leve a grave) alcanza a 256 personas (33,7 %), y la hipertensión sistólica aislada se mantiene en 394 (51,8 %). Por su parte, casi el 60% de este subgrupo se encuentra en el rango límite de hipercolesterolemia y un 15 % ostenta un valor de colesterol mayor o igual a 250 mg/dL. Un 18,2 % corresponde a hombre obesos con una media de presión arterial de 145,2 mmHg sistólica y 89,2 diastólica, mientras que el 60,9% del grupo corresponde a mujeres obesas con PA 151,8/92,4 mmHg, respectivamente. En suma, constituyen un grupo donde la prevalencia de obesidad, colesterol elevado y diabetes se asocia a HTA, configurando un perfil de riesgo, asimismo, elevado.

Por último, una característica que podría explicar, en parte, la dificultad del grupo para el control de parámetros tensionales y lipídicos sería el hecho de que un 39% de los hipertensos (296 pacientes) son diabéticos, a lo que podría haber contribuido un incorrecto seguimiento, de las indicaciones terapéuticas, por estos enfermos.

Considerando otras poblaciones de referencia, la prevalencia de HTA se sitúa en el 35,9% en hombres y 28,6 % en mujeres, en el estudio de Framingham; y, en el de REGICOR, 42,5 % y 40,1 %, respectivamente. Por su parte, el estudio DORICA arroja unos valores de 36,5 % y 23,8%, en cada sexo. Nuestros datos difieren de forma clara debido fundamentalmente a los porcentajes correspondientes a HTA sistólica aislada, que alcanzan valores elevados, tanto en hombres como en mujeres, similares a los encontrados en un estudio sobre análisis de riesgo en pacientes diabéticos (Ruiz Villaverde), signo que puede estar evidenciando un alto grado de arterioesclerosis, en estos pacientes.

1.4.- PERFIL LIPÍDICO

En relación con niveles de colesterol, en el conjunto de la muestra, el promedio se sitúa en 204,4 mg/dL que corresponde a un nivel normal-alto, según criterio de la NCEP – ATP III. Por sexos, los promedios no arrojan diferencias significativas, con valores muy similares en ambos, según puede observarse en la **Tabla 40** y **Figura 21**.

En la clasificación por niveles, **Tabla 41; Figura 22**, el 35,8 % de los hombres presentan un valor deseable inferior a 200 mg/dL; un 50% alcanza un nivel normal –alto, entre 200 y 239 y, por último, un 14,2 % se sitúa en el margen alto, igual o superior a 240 mg/dL. Por su parte, en las mujeres, los porcentajes correspondientes a cada nivel son 28,8 % con un nivel deseable, el 57,3% que se sitúa el normal-alto y un 13,9% que muestra un colesterol alto. Las diferencias entre sexos no alcanzan a ser significativas, lo que pone de manifiesto una distribución similar, en hombres y mujeres, para la variable colesterol.

Hemos considerado un total de 360 pacientes, el 33,4 % del total, bajo la consideración de hipercolesterolémicos, teniendo en cuenta los criterios de la NCEP –ATP III (2003), que incluyen como tales a individuos con colesterol basal igual o superior a 240 mg/dL y a diabéticos con colesterol igual o superior a 200 mg/dL. Además, nosotros hemos agregado a aquellos con valores normales de colesterol, pero que estuviesen bajo tratamiento hipolipemiante.

Se ha asignado a la dislipemia, en una muestra de población española, una odds ratio como factor causal de enfermedad CV, de 3,23 (IC 1,82 – 5,75), por detrás de la hipertensión, y casi similar a la de la obesidad (Brotons et al., 2003), constituyendo un objetivo terapéutico, mediante tratamiento farmacológico, en aquellos pacientes con una estimación de riesgo, absoluto o proyectado, alto (Brotons et al., 2004) y, asimismo, su prevalencia es alta en pacientes diabéticos (Casajuana et al., 1999). La proporción de dislipémicos encontrada por nosotros concuerda con la hallada en otras poblaciones de referencia como las de REGICOR o DORICA y, en línea con lo publicado, la prevalencia en el grupo de diabéticos resultó elevada, 69,6 %.

En relación con c-HDL, los promedios son muy similares entre hombres y mujeres, (53,6 mg/dL y 54,1 mg/dL, respectivamente). Considerando un valor límite inferior a 45 mg/dL para hombres y a 50 mg/dL para mujeres, éste es superado por el 80 % de nuestros

pacientes, porcentaje que se sitúa por encima del hallado en los grupos de estudio mencionados anteriormente.

No hemos podido disponer de la medida de c-LDL y triglicéridos en todos los pacientes. En un grupo de 152 a los que sí se les había medido c-LDL, 60 hombres y 92 mujeres, sólo un total de 24 personas (15,8 %), tuvieron valores dentro de los recomendados. Sin ser concluyentes, estos datos hacen suponer que la prevalencia de niveles altos de c-LDL podría ser elevada.

Por su parte, se obtuvieron los niveles de triglicéridos en un total de 212 personas, resultando 123 de ellos con valores deseables (menos de 200 mg/dL), lo que supone un 58%.

Aún cuando el análisis detallado de consumo de fármacos e índices de gasto se trata más adelante, en el apartado correspondiente al estudio de uso de medicamentos, anticipamos aquí que con respecto al uso de hipolipemiantes, un total de 112 personas fueron tratadas farmacológicamente con el grupo terapéutico C10, que recoge todos los principios activos relacionados con las dislipemias, lo que supone tan solo el 31 % de los dislipémicos, porcentaje a todas luces insuficiente, de acuerdo con las recomendaciones incluidas en las distintas guías, al respecto. En cuanto al tipo de tratamiento, a una mayoría, el 86,8%, se les administraba estatinas y un 11,4 % recibían fibratos, sin que hayamos podido constatar el uso de asociaciones de principios activos. Por último, en el conjunto de dislipémicos diabéticos, el total de tratados se sitúa en un 20 %, valor similar al hallado en el estudio sobre población diabética de Ruiz Villaverde, que refleja una situación insuficiente, similar a la observada en el conjunto de la muestra, a pesar del beneficio clínico en términos de prevención de eventos cardiovasculares, que representa el control de la dislipemia en los diabéticos (Sánchez García, 2002; Ruiz Villaverde, 2005). El tipo de tratamiento, en este grupo de pacientes, difiere poco en relación con lo observado en el total, correspondiendo el 84,5 % al uso de estatinas y un 15,5 % al de fibratos.

1.5.- DIABETES.

Se han considerado como pacientes afectos a esta patología, los diagnosticados como tales y, además, los que sin contar con un diagnóstico específico, presentaban glucemia basal superior o igual a 125 mg/dL o también quienes mantenían glucemias basales

alteradas, a pesar de estar en tratamiento. En total, resultaron 361 pacientes (**Tabla 42; Fig. 23 y 24**), que suponían el 33,5 % de la muestra. Por sexos, se distribuían en 153 hombres y 208 mujeres, cifras que corresponden al 55,8 % y 25,8%, respectivamente. Estos porcentajes, en nuestro caso, sugieren una composición peculiar de una consulta de endocrinología. Sin embargo, la prevalencia ajustada para la población general, en el estudio REGICOR, sitúa a la diabetes en el 9,3 % en pacientes masculinos, frente al 6,7 % en los femeninos; valores que, en el estudio DORICA, se reducen a un 5,3 % y 2,4 %, respectivamente. Otros autores han comunicado datos de diferentes poblaciones españolas, donde los porcentajes brutos corresponden al 13,7 % y 10,1 % (Ramos et al., 2003) y 14,2 % y 19,3 % (Cristóbal. et al., 2005). En definitiva, la diversidad de datos mostrados, según los distintos estudios, manifiesta, por una parte, la idiosincrasia de cada una de las poblaciones analizadas, pero, puesto que en la mayoría de ellos la proporción de hombres es superior a la de mujeres, podría estar evidenciándose también una tendencia propia de la enfermedad.

Existe un absoluto consenso en considerar la valoración de la hemoglobina glicosilada, en pacientes diabéticos, como el mejor indicador del control de la enfermedad, por su efecto de “memoria”, pues informa del grado de variación de glucemia en los últimos 2 a 4 meses y, también, porque sus valores guardan relación con la aparición de complicaciones secundarias a la diabetes, especialmente microvasculares cuya relación con incrementos en HbA1C ha quedado claramente establecida. A pesar de su relevancia no hemos podido disponer de datos sobre este parámetro en la totalidad de los pacientes. Sin embargo, a partir de un subgrupo de 129 en los que sí figuraba la hemoglobina glicosilada HbA1C, se ha podido establecer que un 79,1 % de ellos tenían valores superiores al 7 %, indicativo de un control deficiente de la diabetes. En efecto, la mayoría de sociedades científicas, como ADA (Asociación Americana de Diabetes), la SED (Sociedad Española de Diabetes) y el GEDAPS (Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud), entre otras, han marcado como objetivo el control de la HbA1C por debajo del 7%, habiéndose constatado un aumento de las complicaciones, en pacientes con valores superiores (Picó y Orozco, 2006). En nuestro caso, los resultados obtenidos sugieren algunas consideraciones importantes: Por una parte, los pacientes sometidos al protocolo de control con este parámetro suponen sólo el 35,7% de los diabéticos incluidos en nuestra

muestra, lo que significa que una mayoría de ellos no están siguiendo, de forma sistemática, pautas de control de la relevancia de la hemoglobina glicosilada, cuando son derivados a atención especializada. Por otra parte, constatamos que, entre los pacientes sometidos a control, 34 de ellos son menores de 50 años, y de éstos, 21 presentan cifras de HbA1C superiores al 7%, por tanto un 20,6% de los pacientes mal controlados tienen una edad entre 25 y 49 años (**Tabla 43; Fig. 25 y 26**). Entre las recomendaciones de las sociedades aludidas, se hace hincapié en la necesidad de individualizar los objetivos terapéuticos según las características del paciente, y que éstos planteen metas más estrictas en los más jóvenes. En nuestro grupo, sucede además que 39 de los diabéticos sin valoración de la HbA1C, son también menores de 50 años y, sumados a los anteriores suponen en conjunto, el 82,2% de los afectados más jóvenes, que se encuentran entre 25 y 49 años. Contamos pues, con un número poco despreciable de pacientes, a los cuales se les deberían marcar objetivos terapéuticos más estrictos y, sin embargo, o están mal controlados o, lo que es peor, no se someten a controles sistemáticos esenciales para el seguimiento de la enfermedad, lo que, a nuestro juicio, merece una profunda reflexión por parte de todos los niveles implicados que favorezca la adopción de las medidas oportunas para mejorar el seguimiento y control de los pacientes diabéticos.

En relación con la aparición de complicaciones vasculares, en las recomendaciones sobre el control glucémico del Consenso Europeo (1999), se consideran cifras superiores al 6,5% de HbA1C indicativas de riesgo de macroangiopatías y valores superiores al 7,5%, de complicaciones microvasculares. Nuestros resultados tampoco dejan dudas sobre la situación de control, porque un 85,3% de los sometidos a medida de HbA1C tienen cifras superiores al 6,5% y, en consecuencia, estarían a riesgo de complicaciones arteriales, y un 72% estaría expuesto a microangiopatías, por superar el dintel del 7,5% de hemoglobina glicosilada.

Un total de 296 diabéticos (el 82%), son hipertensos o están bajo tratamiento antihipertensivo (**Tabla 44; Fig. 27**), de los que 119 son hombres y 177 son mujeres, cifras que representan el 15,7% y 23,3% de los hipertensos, respectivamente. Por sexos, de los pacientes masculinos diabéticos, el 68,6% es hipertenso, mientras que entre las mujeres diabéticas la proporción es menor, alcanzando un 31,4%, lo que constituye una diferencia significativa ($p < 0,001$). Los valores residuales positivos revelan un número de mujeres no

diabéticas mayor de las que se habrían distribuido por efecto del azar, y un número de hombres diabéticos superior al esperado, por la misma causa. Estos datos responden el hecho evidente de que la asociación entre ambas patologías no es meramente casual sino que, más bien, comparten factores desencadenantes comunes y otros relacionados con el estilo de vida, que la refuerzan. En nuestra muestra, la prevalencia de Diabetes-HTA se eleva al 27,4% y ello a pesar de que el 80,3% del coste tratamiento-día (CTD) se destina a fármacos específicos contra ambas patologías, como se detallara más adelante, en el apartado correspondiente al análisis económico del uso de medicamentos. Un precoz diagnóstico y adecuado tratamiento, la adopción de medidas preventivas y el correcto seguimiento de los pacientes, por la parte que corresponde a los responsables sanitarios, y asumir un 'autocuidado' responsable a la vez que adoptar estilos de vida saludables, por la que debe asumir el paciente, son las actitudes que cabe esperar de unos y de otros, para afrontar este problema. Y, en ese sentido, cobra especial importancia el desarrollo y la aplicación de métodos fiables de estimación del riesgo de morbilidad y mortalidad CV, que orienten de forma eficaz las medidas de prevención y terapéuticas adecuadas, conciliando criterios de eficiencia económica con objetivos epidemiológicos y clínicos.

Por su parte, un 15% de la muestra son diabéticos con nivel de colesterol plasmático entre 200 y 240 mg/dL, considerado como Normal-Alto; y un 5,7% más, aparecen como diabéticos con colesterol por encima de 240 mg/dL (**Tabla 45**). En total, considerando los criterios de la NCEP-ATPIII, el 62,1% de los diabéticos mantienen niveles de colesterol por encima de su objetivo terapéutico, de los que como ya se ha indicado sólo un 20%, se encuentra bajo tratamiento farmacológico.

1.6.- HABITOS.

En la muestra estudiada el colectivo de fumadores se eleva a 309, lo que supone un porcentaje del 28,6%, formado por 148 hombres, el 54% de ellos, y 161 mujeres que equivalen al 20% del conjunto de pacientes de sexo femenino.

Considerando las patologías más relevantes, entre los diabéticos, fuman un total de 113 pacientes lo que supone el 31,3% de los que padecen esta enfermedad. De ellos, 86 son hombres y 27 mujeres, lo que quiere decir que de los 162 diabéticos de sexo masculino, el

53% es fumador, en tanto que entre las diabéticas, solo fuman 27, cifra que representa el 13% de este colectivo.

La hipertensión arterial afecta a un total de 650 pacientes, de los que fuman 160, esto es, el 24,6% de los afectados por esta patología. Por sexos, de los 157 pacientes masculinos hipertensos, fuman 86, lo que representa el 54,8% de ellos; y las mujeres fumadoras son 74, lo que porcentualmente equivale a un 15% del conjunto de hipertensas.

De los 966 pacientes con sobrecarga ponderal (sobrepeso y obesidad), un total de 259 fuman, esto es, el 26,8%, de los que un 20% tienen sobrepeso y el 80% son obesos.

La prevalencia de este hábito difiere según las distintas poblaciones estudiadas. Así en el estudio comparativo de Baena (Baena et al., 2005), el 59,7% de los hombres y el 23,8% de mujeres eran fumadores; y en el estudio Regicor (Marrugat et al, 2003), las proporciones de fumadores se situaban en un 42,3% de los hombres y un 12% de las mujeres. Por su parte, en el estudio de Ramos (Ramos et al., 2005), los fumadores de sexo masculino suponían el 31,9% y los de sexo femenino, el 15,4%.

En conjunto, nuestros datos arrojan un porcentaje de fumadores relevante, especialmente en el sexo masculino y sobre todo cuando este hábito se asocia a otros factores de riesgo como diabetes, hipertensión o sobrecarga ponderal.

En relación con la bebida, la proporción en la muestra es muy baja, en torno al 8,5%. En el total de bebedores, el 89% son pacientes masculinos. Entre los diabéticos el 13,8% bebe habitualmente y por ultimo el 8,9% de los que tienen este hábito son hipertensos.

2.- ANÁLISIS DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.

Como se expone en el apartado de resultados, se han estimado los valores de Riesgo Cardiovascular mediante la aplicación de las ecuaciones más relevantes, según criterios de las diferentes sociedades médicas y grupos de investigación. Concretamente, hemos utilizado la ecuación de Framingham inicial (Anderson), la modificada (Wilson), las adaptadas a población española en los estudios REGICOR y DORICA, y la europea del estudio SCORE. Además, hemos confeccionado una tabla de riesgo siguiendo el criterio de la CEIPC, basada en los resultados de SCORE, corregida según factores modificadores del riesgo.

Siguiendo otros trabajos (Brotons et al., 2003), hemos obtenido, en cada uno de los modelos, los índices de Sensibilidad y Especificidad, y los Valores Predictivos del resultado positivo (VPP) y del resultado negativo (VPN), para diferentes puntos de corte, incluidos los que se consideran habitualmente como discriminantes para la catalogación de enfermos susceptibles de tratamiento, de los que no lo requieren. Con ello, se han confeccionado las respectivas curvas de características funcionales (curvas ROC). Estos datos han constituido un argumento valioso a la hora de la comparación de los resultados obtenidos, en la aplicación de las distintas ecuaciones.

En relación con SCORE, adelantamos aquí que, siguiendo el criterio de Conroy (Conroy et al., 2003), hemos considerado una estimación modificada para la diabetes que consiste en duplicar el riesgo obtenido en hombres diabéticos y cuadruplicarlo en el caso de las mujeres.

Para una exposición ordenada, procederemos en primer lugar a la descripción de los resultados cuantitativos y cualitativos obtenidos en la aplicación de cada uno de los modelos, y posteriormente, analizaremos las diferencias producidas y las discrepancias observadas, entre las de Framingham, y entre éstas y la de SCORE.

2.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL RIESGO C.V.

El resultado de aplicar los diferentes algoritmos de predicción considerados en este trabajo, sobre una muestra de pacientes con las características patológicas ya descritas, arroja los promedios que se indican, en la **Tabla 46**. En todos los casos, el riesgo en hombres resultó significativamente más elevado, alrededor del doble, que en mujeres ($p < 0,001$), lo que no resulta extraño si se tiene en cuenta el efecto “protector” con el que el sexo femenino es tratado en las diferentes ecuaciones. De hecho, en las que proceden del modelo Framingham, las mujeres cuentan con un coeficiente cuadrático negativo para la edad, esto es, a más edad más protección. Por su parte, el modelo Score también incluye un tratamiento distinto, según el sexo, concediendo factores exponenciales más favorables para la supervivencia en mujeres. En cualquier caso, el modelo probabilístico no hace otra cosa que evidenciar una realidad, cual es la menor morbi-mortalidad CV en la mujer. Este hecho es también recogido en otro estudio donde los hombres superan casi en el doble, en riesgo absoluto de ECV, a las mujeres (Baena et al., 2005). No obstante, el resultado final

no solo depende del sexo y la edad, siendo también determinante la concurrencia de otros factores de riesgo. Esto explica que, en otro estudio referido a una muestra de diabéticos, con elevada proporción de hipertensos y dislipémicos, la diferencia de riesgo CV entre hombres y mujeres, en la estimación de Framingham, fuese casi nula, y en la de SCORE, ligeramente mayor en las mujeres (Ruiz Villaverde, 2005). En nuestro caso, las diferencias existentes en la distribución de los factores de riesgo, entre hombres y mujeres, no es suficiente para anular el efecto protector del sexo en el tratamiento del riesgo CV.

2.1.1.- RESULTADOS DE LA ECUACIÓN FRAMINGHAM ANDERSON.

Esta ecuación arroja un riesgo absoluto (**Tabla 46**) promedio de 9,5% ($\pm 0,26$), que cataloga a nuestros pacientes como de riesgo Bajo, distribuyéndose en un 15,2 % ($\pm 0,62$), en hombres, riesgo Moderado y 7,6% ($\pm 0,24$) en mujeres, riesgo Bajo; diferencia que es significativa ($p < 0,001$). Hemos encontrado una correlación positiva y significativa, con la edad ($r = 0,79$; $p < 0,01$); grupos de HTA ($r = 0,42$; $p < 0,01$) y, en menor grado, con nivel de colesterol ($r = 0,22$; $p < 0,01$); y de glucosa ($r = 0,21$; $p < 0,01$).

Se han considerado los puntos de corte al 15%, 20% y 30% (**Tabla 47**), para delimitar pacientes con riesgo bajo, moderado, alto o muy alto. La proporción de individuos en cada una de las categorías se puede ver en las **Figura 28 y 29**. La mayoría de los enfermos resultaron catalogados como de riesgo bajo (76,6% del total), siendo la proporción más alta la que corresponde a las mujeres, con un 85,2% de ellas, mientras que de hombres, sólo el 51,4% se situó en este nivel. Con riesgo moderado se clasificó el 11,2% de todos los pacientes, con una proporción mayor entre los hombres (16%) que entre las mujeres (9,6%). En niveles alto y muy alto predominaron los pacientes masculinos (89), frente a los femeninos (42); cifras que suponen el 32,5 % de los varones y sólo un 5,2% de las pacientes. En definitiva, la ecuación de Framingham Anderson delimitó como pacientes no susceptibles de tratamiento un total de 948, el 87,8% de la muestra, y 131 (12,2%), en los que era aconsejable tratamiento.

La **Figura 30** muestra los valores de sensibilidad y 1 – especificidad (probabilidad de falsos positivos), para cada uno de ellos. Según nuestros resultados (**Tabla 48**), el punto discriminante del 20% presenta una baja probabilidad de falsos positivos (11 %), y un alto valor predictivo del test negativo (VPN), del 94%. Sin embargo, su sensibilidad es

relativamente escasa (28%), lo que parece sugerir que con este punto de corte, el modelo, aplicado a una muestra de pacientes como la estudiada, podría tener una alta capacidad para discriminar a los sujetos que no están a riesgo, pero modesto poder para detectar a los verdaderamente a riesgo de enfermedad CV (elevada probabilidad de falsos negativos). El punto de corte al 15%, que define el riesgo moderado, supondría, según nuestros resultados, un aumento de sensibilidad al 45%, pero a costa de duplicar el número de tratamientos innecesarios por falsos positivos, lo que supondría una merma de la eficacia del esfuerzo preventivo.

El riesgo proyectado (**Tabla 49**), calculado por esta ecuación en pacientes con edad dentro del límite de referencia (60 años), se sitúa en el 8,7 % para el conjunto, repartiéndose en un 14,2 % en hombres y 6,98 % en mujeres. Si consideramos, como referencia, el riesgo absoluto a 10 años, en este grupo de individuos de edad igual o inferior a 60 años (**Tabla 50**), el proyectado supone un incremento en torno al 17%, correspondiendo, a los hombres, un aumento del 22,4 % (de 11,6 a 14,2%) y del 16 % para las mujeres (de 6,01 a 6,98%).

Hemos calculado el riesgo comparativo (**Tabla 51**) o riesgo que tendría un paciente de la misma edad y sexo sin los factores de riesgo CV, y con él hemos podido obtener el riesgo relativo (cociente RA/RC), mostrado en la **Tabla 52-a**, que resultó ser en hombres 1,58 y en mujeres 1,89; siendo esta diferencia significativa ($p < 0,001$); lo que sugiere que el aumento de riesgo debido a la exposición a los distintos factores, es mayor en ellas.

La diferencia entre los riesgos absoluto y comparativo permite obtener el Riesgo Atribuible (RAR). En la **Tabla 52-b** se ofrecen los promedios hallados, considerando sólo personas con riesgo absoluto, según la ecuación de Framingham-Anderson, igual o superior a 15% (moderado, alto y muy alto), puesto que no tiene sentido incluir a personas con escaso riesgo, en la estimación del peso de la exposición a los factores, en el riesgo de enfermedad CV. Encontramos un mayor valor significativo ($p < 0,001$), en mujeres (12,5%), que en hombres (10,1%).

Finalmente, hemos hallado el valor NNT correspondiente al RAR calculado con esta ecuación (**Tabla 53**), sólo en aquellos que mostraban un riesgo a partir de moderado. Arroja un promedio de 11,0 (IC= 6,0-21,0); que en hombres es de 13,0; y de 8,8 en

mujeres; lo que pone de manifiesto que, redondeando, sería necesario tratar a 13 hombres o a 9 mujeres, para evitar un evento CV.

2.1.2.- RESULTADOS DE LA ECUACIÓN DE FRAMINGHAM WILSON.

A diferencia de la anterior, como se explicó en el capítulo de pacientes y métodos, esta ecuación utiliza un modelo de riesgos proporcionales de Cox, aplicado a las características de la población del estudio de Framingham. Diferentes autores consideran que su aplicación a la población española sobrevalora el riesgo, a la luz de resultados como los obtenidos en el estudio REGICOR (Marrugat et al., 2003). En nuestro caso, los promedios obtenidos (**Tabla 46**) son superiores a los anteriores ($p < 0,001$), resultando un riesgo absoluto conjunto del 12,3% ($\pm 0,33$), riesgo Bajo, que se distribuye en un 20,1 % ($\pm 0,85$) riesgo Alto y 9,6 % ($\pm 0,28$), riesgo Bajo, en hombres y mujeres, respectivamente, siendo también esta diferencia significativa ($p < 0,001$). Nuevamente, queda patente el mayor riesgo asociado al sexo masculino. La correlación con la edad ($r = 0,75$; $p < 0,01$); grupos de HTA ($r = 0,44$; $p < 0,01$) y glucosa ($r = 0,22$; $p < 0,01$) son similares a las halladas en la ecuación de Anderson, descendiendo con el colesterol ($r = 0,15$; $p < 0,01$). Aunque los niveles de significación están indicando una validez de la tendencia entre los diferentes parámetros correlacionados, el escaso valor de los mismos puede estar evidenciando el hecho de que la estimación del riesgo es consecuencia, más bien, de la sinergia de todos los factores que concurren en una persona y no en el efecto separado de cada uno de ellos.

Los puntos de corte utilizados para la clasificación en categorías de riesgo fueron los mismos que para el modelo anterior. El resultado se muestra en la **Tabla 54**, donde puede apreciarse una mayor proporción de hombres en las categorías de riesgo elevado. El 42,3% de los hombres (116) y el 82,2% de las mujeres (662) resultaron catalogados en el grupo de bajo riesgo. Como indican los valores residuales, tales cifras suponen menos hombres y más mujeres de las que cabría esperar por efecto del azar; situación que reproduce lo indicado por la estimación de Framingham-Anderson. En el grupo de riesgo moderado se han situado un total de 109 personas, 47 hombres (el 17,2% de ellos), y 62 mujeres (el 7,7% de éstas); mostrando el mismo comportamiento anterior, esto es, más pacientes masculinos y menos femeninos de los esperados. Un total de 192 personas fueron

consideradas de riesgo absoluto alto o muy alto (**Figuras 31 y 32**), lo que supone un aumento, con respecto a lo estimado por la ecuación de Anderson. En conjunto, la ecuación de Framingham-Wilson traslada 61 personas de los niveles de riesgo bajo y moderado a los de alto y muy alto, lo que representa un 5,7% del total de pacientes, hecho que refuerza la opinión acerca de la tendencia a la sobrevaloración del riesgo, en la población española.

El punto de corte al 20% para considerar a los pacientes susceptibles de tratamiento coincide con una sensibilidad del 35% y una especificidad del 83%, valores próximos a los comunicados en un estudio de casos-controles, en pacientes españoles (Brotons et al. 2003), que las situaron en el 42% y 88%, respectivamente. Tales valores indican una moderada capacidad para detectar a los pacientes realmente a riesgo, superior a la hallada en la ecuación de Anderson, y alto poder para señalar a los de bajo riesgo. En efecto, sobre 100 eventos CV producidos, habríamos previsto la ocurrencia de 35, y habríamos incluido como falsos positivos 17 más; es decir, se habrían sometido a tratamiento un total de 52 personas. Si consideramos la eficacia en 100 estimaciones realizadas, cuando el resultado es positivo, es decir, mayor o igual a 20%, el tratamiento prevendría la ocurrencia sólo de 14 eventos CV, y lamentablemente no habría sido necesario en 86 ocasiones; sin embargo, cuando la ecuación arroja un valor inferior a 20%, es decir, RA a 10 años bajo o moderado, estaríamos acertando en 94 ocasiones y sólo en 6 casos tendría lugar el evento CV; comportamiento similar al encontrado en la ecuación anterior, que evidencia un alto VPN. Estos resultados son consistentes con los datos aportados por la literatura, que hacen referencia a una limitada sensibilidad, moderada-alta especificidad, escaso VPP y moderado-alto VPN para la ecuación original y en sus adaptaciones (Brotons et al., 2003; Ramos, et al. 2005). En la **Tabla 55** y **Figura 33** se muestran los valores obtenidos y la posición de los puntos de corte para la clasificación del riesgo, en la correspondiente curva de sensibilidad frente a 1-especificidad.

En cuanto al riesgo proyectado (**Tabla 49**), calculado en el grupo de pacientes con edad inferior o igual a 60 años, respecto de los estimados como absolutos en este mismo grupo, supone un incremento del 40% en los hombres, pasando de 14,8% a 20,9%; y más del 50% en las mujeres, de 8,4 % a 12,4 %; valores mucho más elevados que los obtenidos en la ecuación de Anderson, sugiriendo estos datos que la ecuación de Framingham-Wilson considera una importante carga de riesgo, la edad asociada a los factores que concurren en

cada individuo. Proyectado el riesgo a los 60 años, un total de 48 hombres y 28 mujeres (10,6%), se incorporarían a los grupos de riesgo alto y muy alto, incrementando así el porcentaje, desde el 7,8% de los individuos con edad menor o igual a 60 años, hasta el 18,3%. Tales cifras dan una idea de la importancia que tiene el esfuerzo preventivo sobre los factores de riesgo, en la incidencia de la enfermedad CV.

Hemos calculado el riesgo relativo, RR, siguiendo el mismo procedimiento que en el caso anterior, es decir, calculando previamente el RC (**Tabla 56**) para personas que tenían riesgo igual o superior al moderado ($\geq 15\%$) y, posteriormente, el RR como el cociente entre el RA y el RC. Los resultados que se muestran en la **Tabla 57**, indican un valor superior al hallado según la ecuación de Anderson, en hombres 3,13 y más elevado aún en mujeres, 5,62. El valor del RA más elevado, calculado por la ecuación de Wilson, y una menor estimación del RC justifican que el cociente entre ambos supere al hallado mediante el modelo anterior.

En relación con el RAR (**Tabla 58**), la estimación por esta ecuación arroja valores elevados, como consecuencia de la alta valoración del RA frente al RC o riesgo en personas no expuestas a factores. En este caso, los valores hallados son muy próximos entre hombres y mujeres, (19,2 y 18,6 respectivamente) y la diferencia no alcanza significación estadística. Según esto, la fracción del riesgo atribuible a los factores es similar entre los sexos.

Finalmente, el NNT (**Tabla 59**) estimado por este modelo, es 6,5 (IC= 4,0 -8,0); diferente al anterior, lo que indica un menor número de individuos a tratar, para evitar un ECV. En efecto, tratar a 7 hombres o 6 mujeres permitiría evitar un evento, en cada uno de los sexos, valores que no se diferencian significativamente, como sí sucede en el caso de Anderson. Estos resultados parecen sugerir que una valoración de los riesgos más acusada, como la que produce la ecuación de Framingham-Wilson, conduce a un planteamiento preventivo más accesible, de forma que el abordaje preventivo de tan solo media docena de personas, sería suficiente para prevenir un caso de ECV.

2.13.- RESULTADOS DEL MODELO ADAPTADO DE REGICOR.

La evidencia de que los modelos clásicos de estimación de riesgo, basados en el estudio de Framingham, tenían tendencia a la sobrevaloración del mismo en la población

española, ha suscitado la necesidad de adaptar dichos modelos a la realidad epidemiológica de la ECV, en España. Fruto de tales esfuerzo, surge el modelo adaptado del estudio del Registro Gironí del Cor, REGICOR, (Marrugat et al., 2003). La cuestión es si tales adaptaciones se ajustan definitivamente a la población española, en general, y cual es el punto de corte que equivale en sensibilidad y especificidad a otras ecuaciones predictivas.

En nuestro estudio, los resultados de la aplicación del modelo adaptado REGICOR suponen una drástica disminución de la estimación, con respecto a los modelos anteriores. Así, el riesgo global (**Tabla 46**) en la muestra alcanza un valor del 5,1% ($\pm 0,14$) riesgo Moderado; y, por sexos, corresponde a hombres un 7,4% ($\pm 0,35$), riesgo Moderado, y a mujeres un 4,3% ($\pm 0,13$), riesgo Bajo; cifras absolutas que difieren significativamente de las halladas anteriormente ($p < 0,001$). Esta ecuación mantiene, con determinados factores de riesgo, valores de correlación similares a los de las otros modelos: edad ($r = 0,77$; $p < 0,01$); grupos de HTA ($r = 0,47$; $p < 0,01$) y glucosa ($r = 0,22$; $p < 0,01$).

En relación con el punto de corte para la definición de riesgo tratable, se ha argumentado que si se mantiene en el 20% de los modelos clásicos, en esta ecuación adaptada, muy pocos pacientes resultarían incluidos en tales niveles. En efecto, aplicado este criterio a nuestra muestra, seleccionaría tan sólo a 17 pacientes (1,6%), de los que 11 serían hombres. En estudios de equivalencia entre los modelos Framingham clásico y adaptado, se ha puesto de manifiesto que, un nivel de corte con una correspondencia aceptable con los resultados de las otras ecuaciones, es considerar el riesgo Alto y Muy Alto a partir de un valor igual o superior al 10% (Baena et al.). Nosotros hemos asumido este criterio, utilizando los puntos de corte que aparecen en la **Tabla 60**. Fruto de ello ha sido la catalogación que se muestra en las **Figuras 34 y 35**, donde puede observarse que, con riesgo Bajo, inferior al 5%, se incluyen un total de 646 pacientes y, en la categoría de Moderado, 292. Si se compara con los resultados de los modelos anteriores podemos concluir que esta ecuación ha clasificado, como pacientes no susceptibles de tratamiento, a un total de 938, esto es, 51 más que Framingham-Wilson y 10 menos que Framingham-Anderson, en su mayoría mujeres. Con riesgo Alto, el modelo adaptado ha detectado a 124 pacientes, curiosamente, mitad hombres y mitad mujeres, pero teniendo en cuenta las proporciones sobre el total de cada sexo, la de hombres 22,6 % supera a la de mujeres 7,7 %. Comparativamente, supone un ligero aumento de individuos clasificados con respecto al

modelo de Wilson y mayor con relación al de Anderson. Aunque las cifras para cada sexo son similares, los valores residuales indican un exceso de hombres, sobre lo que cabría esperar por un reparto al azar, cuestión ésta que es general en los tres modelos. En el grupo de riesgo Muy Alto, la ecuación señaló sólo a 17 pacientes, 60 menos que la de Wilson y 12 menos que la de Anderson. A primera vista, parece que estos datos caracterizan el comportamiento del modelo adaptado, sometido a los puntos de corte considerados, a saber, aumento del número de individuos catalogados como riesgo Moderado a expensas del nivel Bajo, pero, también, de los niveles de alto riesgo que ven globalmente disminuido su contingente, si lo comparamos con Framingham-Wilson, en especial la consideración de riesgo Muy Alto. En suma, con relación a este último modelo, resultarían catalogados como pacientes tratables 51 menos, lo que respondería al efecto deseado de aminorar la tendencia a la sobrevaloración del riesgo, achacada a la otra ecuación, y es concordante con los resultados comunicados por otros (Ramos. et al., 2003; Baena et al., 2005).

Los resultados de la ecuación calibrada de REGICOR en nuestro estudio, con el punto de corte al 10% manifestaron una discreta sensibilidad del 27% y una especificidad del 88% (**Tabla 61; Fig.36**), valores muy próximos a los de Framingham-Anderson e inferiores a los de Framingham-Wilson, en lo que respecta a la sensibilidad. Según estos datos, en 100 casos de ECV (**Tabla 62**), la ecuación clasificaría correctamente a 27 de ellos, e incluiría a 12 individuos, falsos positivos, como pacientes tratables; es decir, que habría propuesto el tratamiento preventivo para 39 personas, de las que 27 estarían realmente en situación de riesgo tratable, pero, por el contrario, excluiría a 73 casos que habrían resultado falsos negativos. Si consideramos la eficacia en 100 estimaciones positivas realizadas (**Tabla 63**), sólo 14 de ellas habrían resultado tratamientos realmente necesarios, dato que reitera el escaso valor predictivo del resultado positivo. Por su parte, sobre 100 estimaciones negativas, se acertaría en 94 y sólo en 6 se producirían ECV. Nuevamente parece evidenciarse una mayor capacidad predictiva del resultado negativo, en las ecuaciones estudiadas. Con un valor de corte al 6%, la sensibilidad aumentaría a un 43%, pero a costa de incrementar la probabilidad de falsos positivos hasta un 30% y reducir el VPP a un 10%.

El RP (**Tabla 49**) calculado según esta ecuación, con respecto al RA en pacientes dentro de la edad de referencia, supone un incremento global del 49%, pasando en hombres

de un promedio de 5,2 a 7,4% (variación del 42%) y de 3,7 a 5,7 % en las mujeres (aumento del 54%). Estas variaciones son similares a las encontradas en la de Framingham-Wilson, lo que evidencia el origen común de ambos algoritmos de cálculo. Nuevamente, el efecto conjunto de los factores de riesgo y la consideración de la edad de los pacientes contribuyen a este aumento del riesgo. El resultado es que el número de pacientes susceptibles de ser tratados, según el riesgo proyectado, se elevaría a 79, lo que supone un aumento, en términos absolutos, de 45 personas, en relación con los seleccionados por el riesgo absoluto entre los pacientes de edad ≤ 60 años.

El RC (**Tabla 64**) calculado entre personas con RA a partir del nivel Moderado, se sitúa en hombres en un 3,3% y en mujeres en un 1,72%; valores bien distintos a los obtenidos para el RA en la muestra. El RR (**Tabla 65**) obtenido para cada uno de los pacientes con el nivel de riesgo seleccionado, muestra valores muy similares a los hallados para la ecuación Framingham-Wilson; 3,4 en hombres y significativamente mayor en mujeres, llegando a 4,8 en éstas.

El RAR (**Tabla 66**) en hombres es 7,5% y en mujeres 6,5%; sin que la diferencia alcance significación estadística, siendo por tanto similar la fracción de riesgo atribuible, entre los sexos. Calculado el NNT (**Tabla 67**) a partir de los inversos del RAR, ha resultado ser 19 (IC=9-19); para ambos sexos. Como quiera que la ecuación adaptada de REGICOR estima un menor riesgo en la población, es lógico que el NNT obtenido por este método haya resultado mayor que los considerados por las ecuaciones anteriores. De cualquier forma, aún con estos valores, resulta sugerente el esfuerzo de tratamiento preventivo sobre 19 personas, para evitar un evento.

2.1.4.- RESULTADO DEL MODELO DEL ESTUDIO DORICA.

La búsqueda de un método ajustado a una amplia base de población española, ha llevado a la confección de un modelo basado en el algoritmo de Framingham-Wilson, pero de acuerdo con la prevalencia de factores de riesgo estimados a partir del estudio multicéntrico DORICA (Aranceta et al., 2004). Los valores promedio de RA calculados en nuestra muestra aparecen en la **Tabla 46**. En el conjunto, la media de riesgo se sitúa en 11,2 % ($\pm 0,79$), riesgo Moderado; correspondiendo un 18,6% ($\pm 0,26$), riesgo Moderado, a hombres y 8,7% ($\pm 0,26$), riesgo Bajo, a mujeres. Aunque las diferencias con respecto a los

valores calculados por las ecuaciones anteriores, tanto globalmente como por sexos, resulta significativa ($p < 0,001$), los RA obtenidos mediante el modelo DORICA no se distancian mucho de los calculados por Framingham-Anderson y Framingham-Wilson. También mantiene valores de correlación similares a los alcanzados en las demás ecuaciones, con la edad ($r = 0,75$; $p < 0,01$); HTA ($r = 0,44$; $p < 0,01$) y glucosa ($r = 0,22$; $p < 0,01$).

Para la clasificación de los pacientes en las distintas categorías de riesgo hemos seguido el criterio establecido por los propios autores (Aranceta et al., 2004), que figura en la **Tabla 68 y Fig. 37 y 38**. El hecho de que los puntos de corte que definen los riesgos Bajo (<10%) y Muy Alto (>39%) sean distintos a los que se consideran en las otras ecuaciones, justifica el que se haya producido una distribución peculiar, al aplicarlo en nuestros pacientes. En efecto, el que el límite de riesgo Bajo sea inferior al utilizado en las de Anderson y Wilson, explica que el número de individuos catalogados sea menor aquí. Un total de 607 pacientes, el 56,3% de la muestra, resultó asignado a este grupo, constituido por 88 hombres (el 32,1% de ellos) y 519 mujeres, que suponen el 64,5% de las integrantes de este sexo. El signo de los valores residuales, negativo en los hombres y positivo en las mujeres, es nuevamente revelador de que los porcentajes de uno y otro difieren de una distribución al azar y, por el contrario, obedecen a un exceso de mujeres y un defecto de hombres. En el modelo de DORICA también se pone de manifiesto la tendencia a un mayor nivel de riesgo en el sexo masculino que en el femenino.

Por su parte, el recorrido correspondiente al nivel de riesgo Moderado (10 a 19 %) es mayor que en el de los modelos de Framingham no adaptados, lo que justificaría, en parte, una mayor proporción de individuos en esta categoría. Efectivamente, el 28,2% de la muestra resultó incluido en el nivel Moderado, porcentaje que resulta muy superior al de las otras dos ecuaciones. El 31,4% de los pacientes masculinos y el 27,1% de los femeninos compusieron este grupo. En la modalidad de riesgo Alto, según el criterio utilizado, sucede un hecho similar, al ser su rango el doble del utilizado en Framingham-Anderson y Framingham-Wilson y, en consecuencia, el número de pacientes catalogados como riesgo Alto debe ser superior al de las ecuaciones referenciadas. Aunque, en efecto, el porcentaje asignado (13,2%) es superior al de aquellas, la diferencia no es tan sustancial como antes. Finalmente, el grupo de riesgo Muy Alto supone el 2,4% de la muestra, porcentaje similar al catalogado por Anderson pero inferior al de Wilson, compuesto en su mayoría por

hombres, lo que reafirma el tratamiento más riguroso que las ecuaciones hacen a este sexo, en la estimación del riesgo. Aquí, el valor residual (+5) viene a corroborar un exceso de individuos superior al que cabría esperar por el azar, en esta categoría.

Considerando la otra ecuación basada en el modelo de Framingham, la del estudio REGICOR, resulta una distribución parecida, en los niveles Bajo, Moderado y Alto; y algo distinta en Muy Alto, hecho al que han contribuido los criterios de clasificación aplicados, sin perjuicio de que, por tratarse de modelos adaptados a la población española, estén identificando hechos similares.

El punto de corte del 20% discrimina a los pacientes que, por superarlo, han de iniciar tratamiento, de los que quedan por debajo de ese riesgo. Como se indica en la **Tabla 69** y puede observarse en la **Figura 39**, nuestros resultados le asignan una sensibilidad del 32% y una especificidad del 86%, valores que se encuentran dentro de lo esperado para estas ecuaciones (Ramos et al., 2003; Baena et al., 2005). El VPP se mantiene en un escaso 14% y el VPN se eleva hasta el 94%. En estas condiciones, en 100 casos de EVC, este modelo habría discriminado con acierto 32 y añadido 14 falsos positivos. En cuanto a la eficacia predictiva, de 100 tratamientos iniciados como consecuencia de estimaciones con resultado positivo, realmente útiles serían sólo 14. Por el contrario, y como viene sucediendo en todas las ecuaciones analizadas, cuando las estimaciones son con resultado negativo, la predicción sería acertada en 94 de los casos, lo que dejaría sin tratamiento únicamente a 6.

Con referencia al RP a los 60 años, la **Tabla 49** indica los promedios medidos, que evidencian un incremento considerable respecto del riesgo estimado como absoluto. En hombres, el aumento es de un 63% (de 11,8 a 19,3%) y en mujeres del 81% (de 6,4 a 11,5%). Según este modelo, el número de pacientes con estas edades, que proyectados a 60 años tendrían un valor de riesgo ≥ 20 , es casi el triple de los que alcanzan actualmente un riesgo absoluto alto o muy alto. En cifras, supone pasar de 46 personas con RA $\geq 20\%$ a 120 con RP $\geq 20\%$.

El RC calculado para personas con RA $\geq 15\%$, se muestra en la **Tabla 70**. Sus valores promedio son similares a los hallados con la función de Framingham-Wilson, 8,6% y 3,6%; para hombres y mujeres, respectivamente. El cociente entre el absoluto y el comparado nos ha permitido obtener el RR (**Tabla 71**) que, en la función de DORICA, se sitúa en 3,0 para

hombres y 4,5 para mujeres, siendo esta diferencia significativa ($p < 0,001$). Estos valores son similares a los obtenidos anteriormente y evidencian, una vez más, que el aumento de la probabilidad de sufrir un ECV, estando bajo la exposición de factores de riesgo CV, tiene un mayor peso en las mujeres, en comparación con la probabilidad de ECV no estando a riesgo. Esto es así, fundamentalmente, porque el RA es mayor en hombres y el RC es menor en mujeres.

El RAR (**Tabla 72**) se eleva a 16,2%, en los hombres y 12,5% en las mujeres, siendo esta diferencia significativa. En este caso, la fracción del riesgo atribuible a la exposición de los factores es mayor en hombres y esto es la consecuencia lógica de que el RA sea mayor en los pacientes masculinos. En cuanto al número mínimo de pacientes a tratar, NNT (**Tabla 73**), calculado mediante esta ecuación, se cifra en 9,4 (IC= 6-10); en hombres 8,9 y 9,7 en mujeres. Tomados por exceso, supone la necesidad de tratar a 9 hombres y 10 mujeres, para evitar un ECV en cada uno de los sexos. Cuando se consideran sujetos con un cierto nivel de riesgo, nuevamente observamos la rentabilidad de proceder, mediante acciones preventivas, sobre la incidencia de enfermedades CV.

2.1.5.- RESULTADOS DEL MODELO SCORE.

Como ya ha quedado establecido en el apartado de introducción, el proyecto SCORE surge de la necesidad de encontrar un modelo predictivo adecuado para las poblaciones europeas, que eviten los efectos de sobredimensión del riesgo que se produce con la aplicación de los algoritmos de Framingham no adaptados. Avalada por la Sociedad Europea de Cardiología se confeccionó esta ecuación que, a diferencia de las demás, evalúa el riesgo de mortalidad CV coronario y no coronario, cuestión de la que ya se ha hecho adecuada explicación, pero que interesa volver a traer aquí porque, a efectos comparativos, el modelo SCORE mide una dimensión distinta y, además, con una escala particular, lo que ha llevado a la opinión de que, aunque la comparación entre los distintos métodos es habitual, los resultados ofrecidos por esta ecuación frente a los de Framingham y sus derivadas, deben ser analizados cuidadosamente, debiendo quedar la conclusión clínica condicionada, no sólo a los resultados estimativos del riesgo absoluto, sino también, a la

consideración particular de los factores de riesgo que concurren en un individuo (López de la Torre, 2005).

Es importante subrayar que, en la aplicación de este modelo, es relevante la edad de la muestra y el hecho de ser diabético o no. Con respecto a la edad, el proyecto SCORE se basó en una muestra con límite en 65 años y, en consecuencia, cualquier proyección más allá de esa edad, queda fuera del ámbito de ajuste al fenómeno que representa (Baena et al., 2005). Por otra parte, la función original no valora correctamente a los diabéticos y, como se ha indicado anteriormente, se ha propuesto una corrección final, en caso de serlo, duplicando el riesgo obtenido cuando son hombres y cuadruplicándolo si son mujeres (Conroy et al., 2003). Nosotros hemos incluido el factor de corrección para la diabetes en el cálculo de riesgo con SCORE, por lo que nuestros resultados recogen ya esta circunstancia; no obstante, hemos obtenido un valor paralelo sin corrección, como referencia a la hora de estudiar el comportamiento de la ecuación, en relación con las demás, especialmente porque, como apuntan algunos, no siempre queda claro que los resultados aportados en la bibliografía recojan los ajustes necesarios.

Su aplicación a nuestro grupo de estudio arroja los resultados que se muestran en la **Tabla 46**. Como puede verse, el riesgo promedio alcanza un valor del 5,8% (\pm ,33), equivalente a Alto, con un porcentaje para hombres del 9,0% (\pm 0,76); que sería Muy Alto y de 4,8% (\pm 0,35) en mujeres, valor que se encuentra en el límite de riesgo Alto, lo que supone una valoración más alta que la del resto de ecuaciones. Si en lugar de los datos corregidos para diabetes, utilizamos los directamente obtenidos por la función SCORE, encontramos que los porcentajes de riesgo estimados son más acordes con los medidos por los otros modelos. Parece obvio, pues, que la corrección para diabéticos introduce un elemento de sobrevaloración, efecto probablemente muy acusado en nuestro grupo, dada la alta prevalencia de diabetes.

Utilizando los puntos de corte establecidos para esta ecuación,, la clasificación por nivel de riesgo queda como se indica en la **Tabla 74** y **Fig. 40 y 41**; resultando con categoría de riesgo Bajo un total de 728 pacientes (67,5%) correspondientes a 134 hombres (el 48,9% de éstos) y 594 mujeres (73,8 de ellas). En la categoría de riesgo Moderado se incluyeron 37 personas (3,4% de la muestra), por sexos 15 hombres y 22 mujeres. Con riesgo Alto se situaron un total de 84 pacientes (7,8%), 31 del sexo masculino y 53 del

femenino y, finalmente, con el nivel de riesgo Muy Alto se clasificaron 230 pacientes, el 21,3% de la muestra, repartidos en 94 hombres (el 34,3% de todos los pacientes de este sexo) y 136 mujeres que suponen el 16,9% del colectivo femenino.

Destaca el hecho de que es el modelo que más pacientes tratables clasifica (314), 2,4 veces más que Framingham-Anderson, 1,6 veces más que Framingham-Wilson, 2,2 veces lo clasificado por REGICOR y 1,9 veces la cifra de DORICA, dándose las diferencias más notables en los niveles Moderado y Alto, que son los más bajos de todos los medidos, en favor del nivel Muy Alto, que, contrariamente, supone la mayor estimación de todas las realizadas. Si comparamos estos datos con los que resultarían de considerar el resultado de la ecuación sin corrección para diabéticos, la distribución adoptaría una mayor semejanza con las demás, especialmente con la de Framingham-Wilson, en lo que respecta a la designación como pacientes tratables y no tratables, sin embargo se sigue manteniendo una cifra muy baja de pacientes con riesgo moderado.

En nuestro caso, el punto de corte $\geq 5\%$ asumido para la delimitación de riesgo tratable (Alto y Muy Alto), manifiesta una sensibilidad del 69% (**Tabla 75; Fig. 42**), lo que la sitúa como la función que tiene la mayor capacidad de detección de verdaderos positivos; esto es, en un grupo donde hay 100 casos de enfermos con patología cardiovascular (**Tabla 62**), el resultado de la ecuación de SCORE habría catalogado a 69 de ellos como de riesgo tratable, el doble o más que el resto de las funciones de estimación, pero con una especificidad del 74%, que es, por otra parte, la menor de todas, lo cual conduce a una probabilidad de falsos positivos del 26%. En suma, habríamos indicado tratamiento para 95 pacientes, de los cuales 26 habrían sido innecesarios y, al mismo tiempo, habríamos dejado de tratar a 31 de los que sí estaban realmente a riesgo.

En cuanto a su poder predictivo (**Tabla 63**), al igual que las otras ecuaciones, tiene un escaso VPP, esto es, valor de predicción del resultado positivo cifrado en el 17%, mientras que el valor predictivo del negativo, es decir, la probabilidad de acierto cuando el resultado es riesgo no tratable, se eleva al 97%.

Hemos calculado también el RP a los 60 años, cuyos resultados se muestra en la **Tabla 49**. Comparándolos con el RA (**Tabla 50**), en este mismo grupo, destaca, por una parte, el alto porcentaje de variación, mayor del 100%, cuando el riesgo CV se traslada a esa edad, pasando, en el caso de los hombres, de un promedio de riesgo Bajo a riesgo Alto

(2,7 a 6,8 %), mientras que en las mujeres permanece en la categoría de Bajo (1,0 a 2,8%). Por otra parte, a pesar del importante porcentaje de variación, resulta llamativo el escaso valor de riesgo alcanzado, tanto absoluto como proyectado, en el grupo de edad menor o igual a 60 años, a pesar de utilizar el factor de corrección para la diabetes. Con respecto a esto último, parece que se pone de manifiesto el efecto de una edad límite en el comportamiento de la ecuación de SCORE, habiéndose comunicado que la estimación se dispara cuando la edad supera los 65 años (Baena et al., 2005), lo que concuerda con nuestros resultados. En efecto, aplicada esta ecuación en mayores de 65 años, el valor promedio del riesgo se eleva bruscamente a 14,8 %; con un 19,6% en hombres y un 12,9% en mujeres; Muy Alto en todos los casos. Parte de esta variación puede deberse a la diferente prevalencia de diabetes en uno y otro grupo (recuérdese que es un factor de riesgo que pesa de manera importante en la ecuación corregida, sobre todo en mujeres), de hecho, aparece en un 23% de los de edad menor o igual a 60 años y en un 55% de los que la superan. No obstante, considerada la ecuación sin corrección para diabéticos, los valores siguen distando de los medidos en edades inferiores (11% y 5% en hombres y mujeres, respectivamente), por lo que tal diferencia no puede achacarse sólo al efecto de una acumulación de diabéticos en el margen de edad más avanzada y, en consecuencia, debemos admitir que el modelo SCORE se comporta diferencialmente cuando la edad considerada es mayor de 65 años, con cifras 6 veces mayor en hombres y 10 veces más en mujeres.

El cálculo de RC (**Tabla 76**) se ha efectuado en personas que tenían un RA mayor o igual a 4%, por las razones ya aducidas con anterioridad, resultando BAJO en ambos sexos (3,1% en hombres y 2,2% en mujeres). El RR (**Tabla 77**) obtenido se eleva a 5,6 en los pacientes de sexo masculino y a 8,2 en los femeninos, siendo la diferencia significativa ($p < 0,001$). Este dato refleja la importante asociación entre FRCV y enfermedad que asigna SCORE, especialmente en mujeres, en las que el riesgo es más de 8 veces mayor en expuestas que en las no expuestas.

Por su parte, el RAR (**Tabla 78**) calculado es igual en hombres y mujeres, 13,4 y 13,7% respectivamente y de ahí, el NNT (**Tabla 79**) obtenido indica que para evitar un ECV sería necesaria la intervención sobre un total de 16 personas (IC= 6- 11), cifra que también resulta similar en ambos sexos. El hecho de que el límite superior del intervalo de

confianza resulte menor que la cifra obtenida como promedio, introduce una incertidumbre sobre este valor, que podría ser, en realidad, mayor del calculado (Altman, 1998).

2.2.- ANÁLISIS COMPARATIVO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR ESTIMADO

Ya ha quedado establecido que para una aplicación práctica del riesgo CV estimado por las diferentes ecuaciones, sus valores son trasladados a un formato cualitativo, en modalidades de riesgo Bajo, Moderado, Alto y Muy Alto y, en última instancia, traducidos a dos niveles, según el valor alcanzado, que implican la conveniencia o no de iniciar un tratamiento farmacológico específico, quedando así clasificados los pacientes en No Tratables o Tratables farmacológicamente. Para ello se asumen, de forma más o menos justificada, puntos de corte que delimitan los distintos niveles establecidos, cuyos resultados habrán de ser analizados para comprobar la capacidad de discriminación que el método ofrece. Como se indica al comienzo de esta sección, hemos creído conveniente realizar un examen de las características operativas mostradas, en nuestras condiciones de trabajo, por las diferentes ecuaciones. Así, en este apartado se discutirán, en primer lugar, los resultados relativos al estudio de la capacidad discriminadora, después se procederá al análisis de la correlación entre los modelos utilizados y, finalmente, procederemos al estudio de las discrepancias observadas en la clasificación del riesgo.

2.2.1.- ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS OPERATIVAS DE LOS DISTINTOS MODELOS.

Queda claro que, además de un método de cálculo que proporcione una valoración cuantitativa de riesgo CV, otra cuestión de debate y sujeta a un profundo análisis es la elección de los puntos de corte que delimitarán los diferentes niveles a considerar. Y especialmente decisivo es el valor que se adopta en cada una de las funciones de riesgo, porque según esto, van a ser catalogados, los pacientes, como susceptibles de tratamiento farmacológico o no. El método habitualmente seguido, dentro del margen de arbitrariedad que implica una modelización teórica, es analizar su capacidad de discriminación, en función de la sensibilidad y especificidad mostradas en la catalogación de casos y controles, lo que permite la confección de las denominadas curvas ROC. El área bajo la curva representa la capacidad para discriminar casos de controles, y es considerada correcta

a partir de 0,7 en adelante. En el caso de la ecuación de Framingham Wilson, se admite que con el punto de corte en el 20% de riesgo a 10 años, como rasero a partir del cual instaurar tratamiento preventivo, la sensibilidad se sitúa en torno al 57% y la especificidad en el 79% (Ramos et al., 2005). Otros autores, sin embargo, en estudios de casos-control, en muestras de la población española, han comunicado valores algo diferentes, concretamente 42,3 y 87,96%, respectivamente (Brotons et al., 2003), que ratifican, no obstante, la conveniencia de considerar el punto de corte en el 20% señalado y, al mismo tiempo, avala la conveniencia de su aplicación, en nuestro entorno. Nosotros hemos considerado interesante poder contar con datos sobre la capacidad de discriminación de las funciones utilizadas, en nuestras condiciones de trabajo, asumiendo limitaciones similares a las reconocidas por Brotons et al., en relación con el carácter retrospectivo de la recogida de información sobre los factores de riesgo. Asimismo, hemos optado por mantener la prevalencia inicial de ECV, en nuestra muestra, 6,9%; frente a la posibilidad de diseñar una muestra específica de controles, porque este valor se aproxima al hallado en los estudios de Framingham (7%) y cercano a los de REGICOR (4,5%) y DORICA (4%). Esto es relevante por el efecto importante que tiene la prevalencia de la enfermedad, en la capacidad predictiva de una prueba diagnóstica. Con todo, nuestros resultados no difieren, en gran medida, de los hallados en España por Brotons (Brotons et al., 2003), situándose, para un punto de corte al 20% de riesgo, en 35% para la sensibilidad y 84% para la especificidad. El menor valor de sensibilidad obtenido por nosotros puede ser consecuencia de la prevalencia utilizada, menor que en el estudio de referencia, en el que se situaba en el 38,2%; y, en consecuencia, al ser mayor la probabilidad de detectar verdaderos enfermos, la sensibilidad tiende a incrementarse.

En relación con los valores predictivos, se asume generalmente que las ecuaciones de Framingham y sus derivadas ofrecen un VPP muy bajo, el cual apenas supera el 10%; y, por el contrario, un VPN elevado (Ramos R. et al.). Nosotros hemos obtenido para la ecuación de Framingham-Wilson un VPP del 14% y un VPN del 94%. Por todo ello, y asumiendo la limitaciones ya reseñadas para nuestros resultados, hemos creído interesante poder contar con datos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, porque contribuyen a perfilar el comportamiento de los diferentes modelos aplicados, en la estimación del riesgo CV.

En las **Tablas 48, 55, 61, 69 y 75** y en las **Figuras 30, 33, 36, 39 y 42**, se muestran los resultados de considerar diferentes puntos de corte, en la clasificación del riesgo, y sus correspondientes curvas de sensibilidad / 1-especificidad obtenidas para cada una de las ecuaciones que se han estudiado. En todos los casos puede comprobarse que los puntos de corte generalmente asumidos (20% para Framingham-Anderson, Framingham-Wilson y Dorica; 10% para Regicor; y 5% para Score) representan la mejor relación Sensibilidad / 1-Especificidad. En efecto, valores por encima de los considerados aumentan la especificidad, con lo que reducen la probabilidad de falsos positivos, pero a costa de disminuir de forma drástica la sensibilidad. Por su parte, valores de corte inferiores, aumentan notablemente la sensibilidad, reduciendo con ello la probabilidad de falsos negativos, pero con la contrapartida de disminuir también la especificidad y el VPP. No obstante, entra dentro de la controversia la consideración de valores próximos al de corte, por exceso o defecto, en cuyo caso habrán de ser evaluadas convenientemente las consecuencias. En cualquier caso, es oportuno señalar aquí el carácter orientativo de estas predicciones, que en ningún caso deben suplantar la valoración clínica, y la correspondiente decisión médica, en cada caso considerado.

Merecen ser destacadas las características mostradas por la función de Score, en relación con las demás, por ser la que aporta una mayor sensibilidad y valor predictivo de resultado positivo y negativo, lo que la sitúa como una de las mejores opciones en la valoración del riesgo CV. Su sensibilidad resultó de 2 a 2,6 veces más alta que el resto y sólo aumentó la probabilidad de falsos positivos entre 1,1 y 1,2 veces. Aunque la capacidad predictiva de resultado positivo es baja en todos los modelos, la del modelo Score resultó ligeramente mayor que la de los demás. Todo esto sugiere que la aplicación de la función Score, en la prevención de la mortalidad cardiovascular, es una opción muy a tener en cuenta en nuestro entorno. No obstante, es importante señalar aquí la tendencia a la sobrevaloración del riesgo que presenta esta función, en los mayores de 65 años, cuestión que debe ser tenida en cuenta a la hora de su aplicación, lo que hace especialmente recomendable la necesidad de desarrollar estudios que contribuyan a calibrarla adecuadamente, en ámbitos de edad altos.

También merece una consideración especial el comportamiento de la estimación de riesgo siguiendo las recomendaciones de la CEIPC. Como se explica en el apartado

correspondiente de Pacientes y Métodos, tomando como referencia el resultado obtenido por la función Score, se han incluido los criterios modificadores de riesgo sugeridos por la mencionada sociedad, arrojando los resultados mostrados en la **Tabla 80**, donde un total de 515 pacientes fueron catalogados como susceptibles de tratamiento específico. El análisis de sus propiedades (**Tabla 81**), reflejan una sensibilidad del 100%, pero a costa de reducir la especificidad a un 56,2%, esto es, asumir una probabilidad de falsos positivos del 43,8%. El valor predictivo de resultado positivo no varía mucho con respecto a las restantes ecuaciones, 14,6% y el VPN, como consecuencia de la sensibilidad alcanzada, se eleva también al 100%. Podría objetarse que la propuesta de la CEIPC responde a un criterio sumamente conservador, equivalente a disminuir el punto de corte en las demás ecuaciones, pero es importante subrayar que las recomendaciones para la modificación del porcentaje de riesgo, no consisten en una ampliación indiscriminada de los criterios para incluir pacientes, ni es el resultado de la aplicación de un algoritmo determinado, sino que es consecuencia de una decisión estrictamente clínica, basada en la evaluación de factores modificadores que están perfectamente delimitados. Como se refleja en la **Tabla 80**, es el sistema que más tratamientos propone, con una eficacia similar a la de las ecuaciones de Framingham; pero dado que en epidemiología es importante tener en cuenta los valores absolutos, resulta el modelo que asume un mayor contingente de pacientes, disponiendo de una sensibilidad para detectar los enfermos del 100%, cuestión que debe ser convenientemente valorada, a la par de las implicaciones económicas que ello conlleva. Más adelante se harán las consideraciones oportunas, respecto del coste estimado que suponen las intervenciones propuestas por los diferentes modelos analizados.

2.2.2.- RELACIÓN ENTRE LOS MODELOS ESTUDIADOS. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN.

Está ampliamente constatada en la bibliografía, la relación existente entre los diferentes modelos de predicción de riesgo, hecho que resulta absolutamente normal si se entiende que todos ellos pretenden evaluar un mismo fenómeno. No obstante, conviene recordar que, si bien todos ellos son modelos predictivos de riesgo CV, corresponden en realidad a tres líneas diferenciadas, a saber, el modelo de Framingham-Anderson, por una parte, que utiliza un algoritmo basado en un modelo paramétrico; en segundo lugar, las ecuaciones actualizadas de Framingham-Wilson y las adaptadas a la población española,

Regicor y Dorica, basados en un modelo de riesgos proporcionales de Cox; y, finalmente, otro modelo paramétrico ajustado a la población europea, destinado a evaluar la mortalidad CV, el de Score. Corresponden pues a tres bloques de instrumentos destinados a estimar el riesgo de sufrir un ECV a 10 años, que miden una misma dimensión desde dos perspectivas diferentes: por un lado Framingham y sus ecuaciones derivadas, que estiman el riesgo de morbilidad CV y, por otro lado, Score que estima el riesgo de mortalidad CV de naturaleza coronaria y no coronaria. Y esto aplicado a población estadounidense, una, española otras y europea, en el caso de Score. En este contexto, es interesante comprobar la correlación entre ellos porque, aunque con cifras absolutas distintas, habrán de guardar una determinada coherencia, más con unos que con otros. Nuestros resultados ponen de manifiesto dicha coherencia entre las ecuaciones utilizadas, con algunas diferencias que conviene explicar. De acuerdo con la bibliografía, hemos encontrado una alta correlación significativa entre los modelos basados en la ecuación de Framingham, independientemente del método utilizado y de la población de referencia. Los valores de correlación de Pearson, sobre los resultados cuantitativos de las ecuaciones de Framingham entre sí; son todos ellos iguales o superiores a 0,93 y significativos ($p < 0,01$). Con el modelo Score se produce una disminución del índice de correlación, obteniéndose $r=0,74$; $p < 0,01$ con Framingham-Anderson y un mismo valor $r= 0,66$; $p < 0,01$ con las adaptadas de Regicor y Dorica. Esto es un hecho constatado en la bibliografía que pone de manifiesto la naturaleza diferente de las ecuaciones que se contrastan, aunque todos ellos manifiestan una correlación positiva y significativa, como consecuencia de que están estimando diferentes forma de manifestación del mismo fenómeno.

Se han calculado los valores de correlación de Spearman para las modalidades de riesgo CV estimadas por los distintos métodos. Cuando consideramos los niveles Bajo, Moderado, Alto y Muy Alto, hay un descenso en el nivel de correlación, aunque se mantiene alto, positivo y significativo. Así, en las ecuaciones de Framingham se obtienen índices que van desde $r=0,74$ a $r=0,95$ con $p < 0,01$; situándose el mayor valor entre las ecuaciones de Regicor y Dorica, lo que puede estar evidenciando el hecho de que ambas son adaptaciones de Framingham a la población española. Con la ecuación de Score sucede que las correlaciones no paramétricas son mayores que las medidas entre valores cuantitativos, oscilando entre $r=0,68$ y $r=0,76$, todos con $p < 0,01$.

El traslado del riesgo a la opción de dos modalidades, según rebase o no un determinado nivel, supone una limitación dependiente directamente del punto de corte elegido, que se evidencia en una disminución del índice de correlación entre las ecuaciones. Resultan elevadas las de Framingham-Wilson con Dorica, $r= 0,92$; Regicor con Dorica, $r= 0,90$; y Framingham-Wilson con Regicor, $r= 0,83$; quedando el resto de valores entre $0,72$ y $0,76$; todos ellos con nivel de significación $p < 0,01$. Estos resultados pueden estar poniendo de manifiesto la coherencia de los puntos de corte entre Framingham-Wilson, Regicor y Dorica, y en menor medida con la ecuación original de Framingham-Anderson.

Con la ecuación de Score se produce una disminución de la correlación que sitúa el índice en la categoría de moderada, $r=0,52$ a $r=0,62$ también significativo ($p < 0,01$); probablemente por su distinta intencionalidad y por el punto de corte adoptado, la clasificación de pacientes según el modelo Score difiere en mayor medida con los de Framingham, aunque mantienen correlaciones positivas y significativas.

2.2.3.- ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA CLASIFICACIÓN SEGÚN LOS DIFERENTES MODELOS.

En este apartado se analizarán las clasificaciones obtenidas según los diferentes modelos, comparados entre sí, para evaluar el índice de concordancia y las características diferenciales de cada una. Se consideran en primer lugar las ecuaciones de Framingham entre sí y, posteriormente, se compararán éstas con la ecuación de Score.

2.2.3.1.- COMPARACIÓN DE LAS ECUACIONES DE FRAMINGHAM.

De acuerdo con la bibliografía y en la línea de los resultados de correlación expuestos arriba, los niveles de concordancia entre las diferentes ecuaciones basadas en el modelo de Framingham son elevados. La **Tabla 82** muestra la comparación entre Framingham-Anderson y Framingham-Wilson. El porcentaje de sujetos clasificados correctamente por ambas ecuaciones es del $97,2$ y solo hay discrepancia en el $7,3\%$, en su mayor parte considerados *Tratables* por la ecuación de Wilson que sobrevalora el riesgo en una proporción de $1,47$ a 1 . Aunque las diferencias entre ambas modalidades resulta estadísticamente significativa ($p < 0,001$), se mantiene un índice de concordancia elevado, $\kappa= 0,71$; $p < 0,001$.

La **Tabla 83** corresponde a la comparación entre las ecuaciones de Framingham-Anderson y Regicor. Los pacientes clasificados en la misma categoría, por ambas ecuaciones, suponen el 93,9% del total. Los 66 pacientes discordantes se reparten casi por igual entre los considerados *Tratables* por Regicor y *No Tratables* por Framingham-Anderson (38), y los clasificados como *Tratables* por Framingham-Anderson y *No Tratables* por Regicor (28). La diferencia, 10 pacientes, supone el exceso de riesgo con que la ecuación de Regicor ha evaluado la muestra. El índice de concordancia, en este caso, es también elevado, $\kappa = 0,72$; $p < 0,001$.

La comparación de la ecuación de Framingham-Anderson con Dorica arroja los resultados que se muestran en la **Tabla 84**. En este caso la estimación según el modelo Dorica sobreestima el riesgo en la proporción 1,28 a 1; lo que afecta a 65 pacientes. Los individuos clasificados de forma similar por las dos ecuaciones suponen el 94% del total y entre los discrepantes, la mayoría (51 pacientes), son considerados *Tratables* por Dorica, pero no por Framingham-Anderson. Con estos datos resulta obvio un índice de concordancia alto, $\kappa = 0,75$ y significativo $p < 0,001$.

Considerando la ecuación de Framingham-Wilson con la adaptada de Regicor (**Tabla 85**), la concordancia se eleva, $\kappa = 0,82$; $p < 0,001$; alcanzándose una coincidencia en la clasificación de pacientes del 95,3 del total. La ecuación de Wilson sobrevalora el riesgo, con respecto a Regicor, en 51 pacientes que constituyen la totalidad de la discrepancia. Este resultado pone de manifiesto la tendencia de la ecuación de Regicor a una menor valoración del riesgo, en un porcentaje del 26,6% menos que los catalogados por Framingham-Wilson.

En lo que respecta a su comportamiento con los resultados del modelo Dorica (**Tabla 86**), se alcanza el mayor nivel de concordancia de los medidos, $\kappa = 0,92$ con un nivel de significación $p < 0,001$; con un 97,8% de los pacientes clasificados de forma coincidente por ambas ecuaciones. Las discrepancias, 24 individuos, corresponden en su totalidad a los considerados *Tratables* por la ecuación Framingham-Wilson, pero no por Dorica, lo que vuelve a subrayar la tendencia a la sobrevaloración del riesgo por esta ecuación.

La comparación entre las ecuaciones de Regicor y Dorica (**Tabla 87**), muestra una mayor valoración del riesgo a cargo de la segunda que afecta a 27 pacientes, lo que supone

un 19,2% más que los clasificados por el primer modelo. Los pacientes en los que ambas ecuaciones coinciden suponen un 97,5% de los clasificados, lo que arroja un índice de concordancia $\kappa=0,90$ y significativo ($p<0,001$) que es, como en los casos anteriores, alto.

En suma, consideradas las ecuaciones de Framingham entre sí, la que menos valoración de riesgo proporciona es la original de Anderson, con 131 pacientes clasificados como *Tratables*. La modificada de Wilson, en efecto, sobrevalora el riesgo, catalogando como susceptibles de tratamiento a un total de 192 pacientes, cifra que es la mayor de todas las proporcionadas por estas ecuaciones. Comparados los modelos adaptados a la población española, es Dorica el que arroja un mayor número de pacientes de riesgo tratable. En cuanto al índice de concordancia, resulta alto o muy alto entre las diferentes opciones. Estos resultados son perfectamente coherentes con lo comunicado en otros trabajos y ponen de manifiesto una sobrevaloración del riesgo a cargo de la ecuación modificada de Framingham-Wilson. La menor valoración corresponde a la estimación de la ecuación original Framingham-Anderson, que es incluso inferior al modelo Regicor. De las ecuaciones adaptadas a la población española, es este último modelo el que proporciona un menor número de pacientes tratables. Finalmente, los mayores porcentajes de coincidencia se producen entre las ecuaciones de Framingham-Wilson con Dorica y con Regicor y entre las dos adaptadas.

2.2.3.2.- COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES MODELOS CON LA ECUACIÓN DE SCORE.

Con respecto a la ecuación de Score, diferentes autores han puesto de manifiesto su tendencia a sobrestimar el riesgo, en edades superiores a 65 años, límite de edad de la población utilizada en ese estudio. En consecuencia, siguiendo el criterio de Baena et al., se van a considerar de forma sistemática los resultados en la muestra completa y los obtenidos para edad igual o inferior a 65 años.

La **Tabla 88** muestra la clasificación comparativa correspondiente a los modelos de Framingham-Anderson con Score. El porcentaje de paciente catalogados en los mismos niveles, por ambas ecuaciones, se sitúa en el 81,4% del total, habiéndose producido discrepancia en 201 individuos, en su práctica totalidad correspondientes a la consideración de riesgo tratable por la ecuación de Score, pero no por la de Framingham-Anderson.

Ahora, el índice de concordancia pasa a un valor mucho más discreto que en los casos anteriores, $\kappa= 0,46$ y $p< 0,001$. Los datos manifiestan una sobrevaloración del riesgo por parte de la ecuación de Score que clasifica en el nivel de riesgo tratable un total de 183 pacientes más que la de Anderson. Considerando los valores predictivos hallados para estas ecuaciones, ello supondría que, según Framingham-Anderson se prevenirían eficazmente un total de 21 pacientes, mientras que con Score la cifra aumentaría a 54, pero a costa de un exceso de tratamientos de 260 en esta última, frente a 110 en la primera; es decir, una diferencia de 138 tratamientos innecesarios. Si tenemos en cuenta la edad límite de la ecuación de Score, la **Tabla 89** muestra los resultados obtenidos para edad igual o menor a 65 años, que manifiestan una importante diferencia con los anteriores. El porcentaje de coincidencia pasa a ser de 89,5% y los pacientes discrepantes se reducen a 89, en su mayor parte considerados tratables por Score, pero no por Anderson. Sin embargo el índice de concordancia se reduce ligeramente, $\kappa=0,45$; $p< 0,001$. Ahora, la ecuación de Score identifica a 124 pacientes tratables frente a 53 que cataloga la de Anderson, con lo que el exceso de riesgo se concreta en 71 pacientes y, según el VPP calculado por nosotros, se prevenirían eficazmente a 21 pacientes de los catalogados por Score, frente a los 8 que lograría la de Anderson, con un exceso de tratamientos de 103 con la primera, frente a 45 con la segunda. Es decir, una habría identificado y prevenido eficazmente casi tres veces más pacientes que la otra, pero eso supondría asumir un exceso de algo más del doble de tratamientos innecesarios.

La comparación de los resultados de Framingham-Wilson con Score se muestra en la **Tabla 90**. Un total de 122 pacientes fueron clasificados como riesgo tratable por la función de Score, pero no por la de Framingham-Wilson, resultando nuevamente una sobrevaloración del riesgo, por parte de la primera. El número de pacientes coincidentes asciende a 917, lo que supone el 85% de la totalidad, cifra ligeramente superior a la anterior, discrepando en 162 que resultaron clasificados mayoritariamente como de riesgo tratable por Score. El índice de concordancia se mantiene en un nivel moderado, $\kappa= 0,59$; $p< 0,001$; cifra que también supera a la alcanzada en el caso anterior. El beneficio de utilizar uno u otro modelo viene a ser similar al estimado anteriormente. En efecto, teniendo en cuenta las propiedades predictivas mostradas por las ecuaciones consideradas, según Framingham-Wilson preveniría eficazmente a 27 pacientes, junto a 165 tratamientos

innecesarios, lo que supone alrededor de 1 tratamiento eficaz de cada 7. Si se opta por el criterio de Score, resultarían, como ya se ha indicado, 54 tratamientos realmente necesarios de un total de 314, que términos de proporción supone 1 tratamientos necesario de cada 6.

Considerando los resultados para pacientes iguales o menores de 65 años, (**Tabla 91**), el porcentaje de pacientes concordantes se eleva al 92,4%, resultando sólo una discrepancia de 64, de los cuales, 44 corresponden a sujetos clasificados de riesgo tratable por Score. Aquí el índice Kappa muestra un valor más elevado que el obtenido para la totalidad de la muestra, situándose en $\kappa= 0,67$; $p<0,001$ y en estas condiciones, el exceso de valoración de riesgo por el modelo de Score, alcanzaría a un total de 24 pacientes.

En cuanto a la comparación de los modelos Regicor y Score, como puede verse en la **Tabla 92**, la sobreestimación de riesgo de la segunda con respecto a la primera afecta a un total de 173 pacientes. Los sujetos clasificados de forma similar por ambos métodos ascienden a 890, el 82,5%, en tanto que las discrepancias se producen en un total de 189 personas, de las cuales 181 son consideradas de riesgo tratable por Score, pero no por Regicor. Este grado de discrepancia es acusado por el índice que se reduce a $\kappa= 0,49$ ($p<0,001$). En cuanto a las propiedades de cada una de ellas, son similares a las del caso anterior, manteniéndose las mismas proporciones.

En los de edad menor o igual a 65 años, los resultados mostrados en la **Tabla 93** indican un aumento de la coincidencia en la clasificación de pacientes, entre ambos modelos, elevándose al 91,4% y una disminución de la discrepancia que ahora afecta sólo a 73 personas, de las que 65 son consideradas de riesgo tratable por Score y no por Regicor. Como cabe esperar, el índice de concordancia experimenta una subida alcanzando un valor $\kappa= 0,57$; $p< 0,001$. Este hecho pone nuevamente de manifiesto el efecto de la edad mayor de 65 años en la estimación del riesgo por Score que coincide con lo reflejado en la bibliografía (Baena et al.).

Finalmente, la comparación entre el modelo Dorica y Score (**Tabla 94**), muestra un comportamiento muy similar al hallado anteriormente. El 83,9% del total ha resultado clasificado en los mismos niveles, por ambas ecuaciones, habiendo resultado discrepantes 174 pacientes, de los que 160 son considerados como de riesgo tratable por Score, pero no por Dorica. Nuevamente se observa la tendencia de Score, en la sobrevaloración del riesgo. En cuanto al índice de concordancia, se mantiene en niveles moderados, $\kappa= 0,55$ ($p< 0,001$)

que subraya el comportamiento diferencial de ambos métodos. En este caso, considerando las propiedades predictivas, se siguen manteniendo las proporciones anteriores: 1 tratamiento realmente necesario de cada 7 para Dorica y 1 necesario de un total de 6 indicados por Score.

La corrección de la edad introduce modificaciones similares a las relatadas con anterioridad. Así, en el grupo de edad menor o igual a 65 años (**Tabla 95**), la correspondencia entre ambas ecuaciones se produce en un total de 776 pacientes, que suponen un 92%. Las discrepancias se reducen a 69 casos, en su mayor parte (55 de ellos), a causa de la sobrevaloración del riesgo, por Score. El índice de concordancia, en estas circunstancias, se eleva a $\kappa= 0,62$, $p<0,01$.

Resumiendo, los métodos de Framingham con respecto al de Score han mostrado peor correlación y una moderada concordancia en torno a 0,5 que es significativa ($p< 0,001$) en todos los casos. Las menores proporciones de pacientes clasificados de forma distinta se han producido con las ecuaciones de Framingham-Wilson y Dorica, en las que, como consecuencia de ello, se obtuvieron los mayores índices de concordancia, 0,59 y 0,55 respectivamente. En un estudio en el que se analizaba la concordancia entre las ecuaciones de Framingham-Wilson y Score, en edades hasta 75 años (Baena et al 2005), se encontró un índice $\kappa= 0,63$; con una proporción de pacientes discordantes del 15,1% y, de los pacientes con riesgo tratable por Framingham, el 77,8 % coincidían en su clasificación con Score. Estos valores son muy próximos a los hallados por nosotros, produciéndose una discordancia del 15% y una coincidencia de los clasificados como tratables, entre ambas tablas, algo más elevada en nuestro caso, del 89,6 %. En este mismo trabajo, la limitación de la edad a 65 años produjo un decremento del índice de concordancia ($\kappa= 0,61$), pero también de las casillas discordantes que se sitúan en un total del 11,1% y de los pacientes de riesgo elevado, clasificados de forma coincidente, que se cifran en el 60,7 %. En nuestro caso, la disminución de la edad máxima contribuyó a un aumento del índice de concordancia ($\kappa= 0,67$), menor número de discrepancias (7,6%) y una mayor coincidencia en los pacientes considerados de riesgo tratable por las dos ecuaciones (80,0 %). También, los resultados obtenidos por nosotros, ponen de manifiesto un mayor número de pacientes considerados tratables por Score que por las demás ecuaciones, incluso en este margen de edad, mientras que en el trabajo aludido, esto sólo sucede en el grupo que incluye mayores

de 65 años. Si tenemos en cuenta que la proporción de diabéticos es mayor en nuestro grupo, y que esta patología, en el modelo Score, incrementa la estimación del riesgo de forma notable, esta circunstancia podría explicar, en parte, que se clasifiquen más pacientes por Score y que, una vez eliminado el efecto de la edad superior a la que se considera como límite, la concordancia con la ecuación de Framingham-Wilson se incremente. El menor valor de concordancia hallado por nosotros, cuando se consideran mayores de 65 años, corrobora lo sugerido por Baena, instando a la comprobación de la validez de las tablas Score en estas edades.

2.2.3.3.- COMPARACIÓN CON LAS TABLAS MODIFICADAS POR RECOMENDACIONES DE LA CEIPC.

Como resulta obvio, la concordancia obtenida entre los modelos de Framingham y las tablas modificadas por las recomendaciones de la CEIPC, es baja en todos los casos, y moderada con el de Score.

Con respecto a la ecuación Framingham-Anderson (**Tabla 96**), las recomendaciones de la Guía clasificarían como tratables a 384 pacientes más, lo que supone casi cuatro veces los señalados por la otra. El valor $\kappa = 0,26$ pone de manifiesto el grado de discordancia entre ellas. Por su parte, aplicando lo recomendado por la Guía de la CEIPC, se clasificarían 2,7 veces más paciente tratables que con el modelo Framingham-Wilson (**Tabla 97**), lo que corresponde a un exceso de 323 individuos, situándose el coeficiente en $\kappa = 0,38$, aunque algo mayor que el anterior, sigue en un nivel bajo. Con la ecuación de Regicor (**Tabla 98**), la proporción ascendería nuevamente a 3,7 veces (374 pacientes más con la Guía que con la ecuación adaptada) y un índice kappa que sigue evidenciando una alta discordancia ($\kappa = 0,28$). Y en términos parecidos se comportan la Guía y la ecuación de Dorica (**Tabla 99**), siendo en este caso 347 los pacientes de más, clasificados como tratables por la primera, lo que supone tres veces más una que otra, quedando reflejada esta discrepancia en el índice que continúa bajo, ($\kappa = 0,34$).

Con Score el comportamiento es distinto (**Tabla 100**), como resultado de las propias recomendaciones de la Guía, que consideran como referencia la estimación del riesgo absoluto obtenido mediante esa ecuación. Es conveniente recordar que sobre esa referencia, diferentes factores de riesgo considerados como modificadores, tales como, historia de

enfermedad CV previa, nivel de colesterol mayor o igual a 320 mg/dL, LDL superior o igual a 240 mg/dL, presión arterial sistólica mayor o igual a 180 mmHg o diastólica a partir de 110 mmHg, y diabetes, elevan el valor de riesgo hallado previamente. Como consecuencia de ello, resulta lógico que la concordancia sea mayor, aunque se mantiene en un nivel moderado ($\kappa=0,62$), resultando clasificados con la Guía, en la categoría de riesgo tratable, 201 pacientes más que con la ecuación, lo que supone una proporción de 1,6.

3.- PACIENTES CATALOGADOS DE RIESGO TRATABLE, POR LOS DISTINTOS MODELOS.

En la **Tabla 80** y **Fig. 43**, se muestra el resultado de la clasificación producida por las diferentes ecuaciones y criterios. Como ya se ha descrito anteriormente, los modelos más restrictivos corresponden al original de Framingham-Anderson y al adaptado de Regicor. De los de Framingham, y como se señala en la bibliografía, el modificado de Wilson es el que más pacientes clasifica como riesgo tratable y, como cabe esperar, el modelo adaptado de Regicor aminora el riesgo de éste. Por su parte, la clasificación de Score es la que más pacientes incluye en la categoría de tratables y, a diferencia de las demás, presenta las frecuencias más altas en los extremos (riesgo Bajo y riesgo Muy Alto).

En relación con las características más relevantes de los pacientes catalogados de riesgo tratable, la **Tabla 101** recoge las correspondientes a cada una de las ecuaciones. Por sexos, la edad media en pacientes masculinos es mayor que en los femeninos ($p<0,01$), excepto en el caso de los clasificados por Framingham-Anderson, y la Guía de la CEIPC, donde la edad no difiere significativamente y en la de Score, donde las mujeres tienen una media de edad mayor ($p<0,05$). Con referencia al IMC, el promedio en todos los casos supera el límite de obesidad y difiere entre hombres y mujeres ($p<0,01$) excepto en Framingham-Anderson, y la Guía de la CEIPC. Con respecto a la presión arterial, tanto sistólica como diastólica tienen promedios diferentes entre sexos, en todos los modelos, siendo mayor las medidas en las mujeres ($p<0,001$) y todos ellos se encuadrarían en niveles de HTA. En cuanto a variables del perfil lipídico, el valor medio de colesterol solo difiere significativamente, entre hombres y mujeres, en el caso de Framingham-Anderson; encuadrándose en el nivel Normal-Alto (según criterio de la NCEP-ATP III), y en lo tocante a c-HDL, los promedios difieren entre ambos sexos excepto en los grupos

correspondientes a Score y Guía de la CEIPC, siendo mayores los correspondientes a varones ($p<0,05$) que se sitúan en todos los casos por encima de los 50 mg/dL.

El valor medio del porcentaje de riesgo estimado es inferior en mujeres y difiere significativamente, por sexos, en Dorica, en todos los casos ($p<0,001$), Framingham-Wilson ($p<0,001$), Framingham-Anderson ($p<0,001$) excepto en su propia selección. El promedio de riesgo entre varones y hembras según Score no difiere en ninguno de los grupos seleccionados. Este hecho puede ser una consecuencia del tratamiento del sexo por los diferentes modelos y de la corrección del valor obtenido para diabéticos, en la función de Score, que se cuadruplica en las mujeres (Conroy et al.). Los promedios de riesgo medidos con estas ecuaciones, cuando se contrastan entre los diferentes grupos obtenidos, difieren de forma significativa ($p<0,001$).

En resumen, los grupos de riesgo tratable obtenidos por la aplicación de los diferentes algoritmos de cálculo, presentan un distinto número de pacientes según el modelo utilizado, integrados por más hombres que mujeres, en los obtenidos por algoritmos de Framingham y adaptados, y al contrario en el caso de Score y la Guía del CEIPC, poniéndose de manifiesto, probablemente, el efecto protector que el sexo tiene, en los primeros, lo que, sin embargo, no se traslada a la función de Score. Muestran HTA con valores superiores en mujeres, perfil lipídico promedio Normal-Alto y una elevada proporción de pacientes diabéticos. En la **Tabla 102** se indica, para cada una de las ecuaciones, el número de individuos afectos a cada FRCV y el porcentaje sobre el total de ellos que ha sido incluido en el correspondiente grupo de riesgo. Para la HTA se puede observar que los mayores porcentajes se alcanzan con la función Score (39,2%) y con el obtenido mediante la Guía de la CEIPC (57,2%), seguidos de Framingham-Wilson, en torno al 25% y Dorica con el 22,3%. Un 100% de los diabéticos queda incluido en el grupo de riesgo, mediante la Guía, y el 67,3% con la de Score; pasando a un 46,8 % seleccionados por Wilson, y 42,1% mediante la función Dorica. Por su parte, la detección de personas con IMC correspondiente a obesidad alcanza un 45,4% en el grupo de Guía, pero desciende a un 28,3% en Score y a un 17,4% en Wilson. Del total de pacientes que han sufrido un evento CV, siguiendo la Guía, sería incluido el 100% y un 69,3% de ellos mediante Score; y nuevamente son los grupos seleccionados por Wilson, con un 34,7% y Dorica con el 32% los que les siguen, con cifras relevantes. Finalmente, se ha considerado una asociación de

FRCV constituida por pacientes con HTA Leve o más; Diabetes = Si y Colesterol \geq 200 que ha sido seleccionada en el 100% de los casos por la Guía y en el 77,9 por Score. Les siguen Wilson con un 54,2% del total de afectados, Dorica que consigue seleccionar el 48,9 del total y Regicor que llega al 44,7%.

La **Figura 44**, resume de forma comparativa el comportamiento explicado arriba y denota de forma clara que la mayor proporción de afectados por los FRCV es seleccionada por la Guía basada en las recomendaciones del CEIPC y por la función Score; en tercer lugar se situaría la función Framingham de Wilson. Merece ser destacado aquí, el hecho de que las ecuaciones hayan respondido mejor a la conjunción de varios factores que a la de uno por separado, lo que puede estar evidenciando su disposición a procesar situaciones de riesgo global, más que cada uno de ellos por separado, como se hace constar en la bibliografía (Aranceta J et al., 2004).

3.4.- CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DISCREPANTES, EN RELACIÓN CON SCORE.

Como ha quedado expresado anteriormente, la peor correspondencia entre ecuaciones es la que se produce entre las de Framingham y el modelo Score. En este sentido, hemos creído interesante analizar las características de los grupos discordantes que aparecen cuando se comparan dos ecuaciones, concretamente, cada una de las de Framingham con la de Score y, tomando en consideración la controversia sobre la edad de aplicación de esta última función, hacerlo en el total del rango de edades de la muestra y con el grupo de edad igual o menor a 65 años.

Considerando hasta 75 años de edad, en la **Tabla 103** se presentan las variables más relevantes y la estimación de riesgo de los modelos considerados, en cada uno de los grupos discrepantes clasificados como *Tratables* por Score y *No Tratables* por cada una de las ecuaciones de Framingham. El grupo discordante de Framingham-Anderson con respecto a Score está integrado por 192 personas de las que 22,4% son hombres y 77,6 mujeres. Esta es una proporción distinta a la del grupo de riesgo tratable de la ecuación de Anderson (**Tabla 102**), que dispone de más hombres y menos mujeres, siendo la diferencia significativa ($p < 0,001$). La presión arterial, en especial la sistólica es también menor en los discrepantes, figurando una proporción de hipertensos, en los clasificados como riesgo tratable por Anderson, del 85,5 % en tanto que en el otro grupo es algo inferior, 78,1%

($p < 0,05$). El porcentaje de pacientes con colesterol alto es mayor en el grupo tratable de Anderson y destacan las diferencias en la inclusión de fumadores, 55,7% y bebedores, 23,7%, en este grupo, frente a los que aparecen en el grupo discrepante, 14,1 y 9,4%, respectivamente, siendo las diferencias significativas en ambos casos ($p < 0,001$). Finalmente, cabe destacar que la proporción de diabéticos es también inferior en los que discrepan ($p < 0,001$), frente a los incluidos en el grupo tratable de Anderson. En definitiva, un mayor número de pacientes de sexo masculino, mayor proporción de hipertensos, de diabéticos, fumadores y bebedores caracterizan al grupo de riesgo tratable por la ecuación de Anderson, frente a los discordantes. Esto sugiere que la ecuación de Score requiere un nivel menos agudo de incidencia de estos riesgos, en un grupo con una mayor proporción de mujeres de edad media superior a 65 años y con diabetes en el 68,8% de sus integrantes.

Los pacientes discordantes, con riesgo no tratable según Wilson y sí con Score, son 142, con una proporción de mujeres del 82,4%, presiones arteriales similares a las anteriores, con hipertensos en el 72,5% de los casos, obesos en el mismo porcentaje, 17,5% de hipercolesterolémicos y 60,6% de diabéticos. Comparados con los pacientes que han sido clasificados de riesgo tratable por la ecuación de Wilson, las diferencias más notables vuelven a producirse en la composición por sexos ($p < 0,001$), número de diabéticos ($p < 0,001$) y hábitos tabáquico ($p < 0,001$) y de bebida ($p < 0,01$), añadiendo aquí la edad de los pacientes cuya diferencia con los considerados tratables por la ecuación de Wilson ha resultado significativa ($p < 0,001$). En este caso, los datos apuntan a la misma reflexión en el sentido de que la composición de los grupos en sexo y edad, y porcentaje de diabéticos determine una menor exigencia en la incidencia de los FRCV, en la ecuación de Score, para acceder a la categoría de *Tratables*.

En el caso de la ecuación adaptada de Regicor, se producen de nuevo diferencias significativas en cuanto a la proporción de sexos ($p < 0,001$), edad ($p < 0,01$), porcentaje de diabéticos ($p < 0,001$), fumadores ($p < 0,001$) y consumo de bebidas alcohólicas ($p < 0,05$), con respecto al grupo discrepante que no alcanza el nivel de riesgo tratable por esta ecuación, pero sí por la de Score, y se incorpora además la diferente proporción de hipertensos ($p < 0,01$), que es menor en los clasificados por Score, como sucedía con la ecuación Framingham-Anderson.

Por último, el análisis de discrepancias con el modelo Dorica ofrece unos resultados similares al de Regicor, produciéndose las mismas diferencias significativas que se han destacado en el caso anterior y que, salvo en la edad, resultan similares a las constatadas con la ecuación Framingham-Anderson.

En suma, considerando pacientes con edades superiores a 65 años, se advierten diferencias significativas entre los grupos de pacientes no clasificados como tratables, por las distintas ecuaciones basadas en el modelo de Framingham, pero sí por la de Score, que afectan a la composición por sexo y edad, proporción de diabéticos, prevalencia de hipertensos (excepto en la de Anderson-Wilson) y de hábitos de tabaco y alcohol, lo que sugiere que el modelo Score se comporta de manera menos exigente en cuanto a la incidencia de estos FR.

En cuanto al análisis de las discrepancias observadas, en el grupo de edad menor o igual a 65 años (**Tabla 104**), el comportamiento resulta más diferenciado. En el caso de Framingham-Anderson, el grupo discordante no difiere significativamente en la proporción de diabéticos, pero sí incluye a más mujeres y menos hombres ($p<0,01$), con un IMC mayor en ellas ($p<0,05$). Contrariamente, la proporción de hipertensos es menor ($p<0,05$), así como la de fumadores ($p<0,01$).

Por su parte, la ecuación de Wilson no provoca diferencias significativas en sexo y edad pero mantiene menos diabéticos ($p<0,05$) y una prevalencia menor de hipertensos ($p<0,05$). Paradójicamente, con menos incidencia de estos factores de riesgo, Score si considera a estos pacientes como tratables.

En el caso de la ecuación de Regicor, vuelve a producirse una diferencia significativa en la proporción de sexos ($p<0,05$), y menor prevalencia en diabetes ($p<0,01$) e hipertensión ($p<0,05$), en el grupo discrepante, con respecto a los clasificados como riesgo tratable por Regicor.

Por último, en la comparación con el modelo Dorica, las diferencias significativas se centran en la proporción de diabéticos ($p<0,05$), hipertensos ($p<0,01$) y fumadores ($p<0,05$) que son inferiores en los discrepantes clasificados como tratables por la ecuación de Score. Nuevamente se muestra el hecho contradictorio de que con menor intensidad en la incidencia de determinados factores de riesgo esenciales, la ecuación de Score permite la inclusión de estos pacientes como en el grupo de tratamiento.

Para poder interpretar el comportamiento que reflejan los datos expuestos es necesario tener en cuenta que, al limitar el margen de edades, el número de pacientes que integran los grupos disminuye, aumentando la variabilidad y, con ello, se produce una menor capacidad de discriminación, desde el punto de vista estadístico. Esto puede explicar el hecho de que la diferencia en los porcentajes de hombres y mujeres, o la proporción de diabéticos, sea significativo en unos casos, y en otros no. Independientemente de ello, también se pone de manifiesto que en los clasificados como riesgo tratable por Score, la incidencia de factores de riesgo mayores es menor que en los elegidos por las diferentes ecuaciones de Framingham (**Tabla 105**). Parece claro que independientemente del sexo y la edad, que obviamente influyen, una prevalencia muy elevada de diabéticos, en torno al 90%; de hipertensos, también alrededor del 90%; obesos en el 76% de los casos y, en menor proporción, pacientes con colesterol alto en un 25% aproximadamente y fumadores en torno al 40%, conforman las características determinantes de los pacientes que son detectados con nivel de riesgo tratable, en los modelos de Framingham y sus derivados. En el caso de Score, las prevalencias anteriores disminuyen, aunque se mantienen en cifras elevadas. Así, el porcentaje de diabéticos se sitúa alrededor del 77%, el de hipertensos pasa al 70%, la prevalencia de obesos se mantiene en un 73%, y descienden de manera más acusada el porcentaje de pacientes hipercolesterolémicos, cifrados en el 13% y el de fumadores que queda en torno al 29%. Parece, pues que aquí también se confirma un criterio menos exigente, por parte de Score, a la hora de catalogar a los pacientes.

En el grupo que incluye a mayores de 65 años, la proporción por sexos es diferente, decantándose claramente por más mujeres que hombres, con un valor de IMC y edad media mayores que en ellos. Parece, pues, que estos son los rasgos distintivos del comportamiento de Score en márgenes de edad superiores a su límite de calibración. Aunque la proporción de diabéticos es inferior a lo observado en los grupos de riesgo tratable por las ecuaciones de Framingham, si se tiene en cuenta la corrección propuesta por Conroy para el modelo Score, en el colectivo de discrepantes, se estaría cuadruplicando la estimación del riesgo en mujeres y duplicando en hombres, lo que, sumado a una mayor supervivencia en el sexo femenino, podría explicar este comportamiento. En los de edad límite de 65 años, no se produce la tendencia a acumular más mujeres que hombres, pero considerando de nuevo la penalización por la situación de diabéticos, y teniendo en cuenta que en este grupo el

porcentaje de éstos enfermos aumenta, puede explicarse que, con un menor nivel de incidencia de los factores, se produzcan altas estimaciones de riesgo. Todo ello conduce a dos consideraciones, a nuestro juicio importantes, una incide sobre la decisión arbitraria de modificar el riesgo por la circunstancia de ser diabético y se refiere a la conveniencia de realizar estudios dirigidos a determinar de forma rigurosa el tratamiento que debe hacerse, en el caso de los diabéticos, en la aplicación de la ecuación de Score; y, otra, en lo que respecta al efecto producido sobre la proporción de sexos, en el grupo de riesgo tratable, al considerar edades por encima de 65 años que justifica la necesidad de llevar a cabo una correcta calibración de este modelo, en edades superiores, sumándonos con ello a la opinión de otros autores (Baena et al.).

3.- DESCRIPCION DEL USO DE MEDICAMENTOS.

En la muestra analizada hemos podido contabilizar la prescripción de 2.041 medicamentos, de los cuales 1.269 (62,18%) corresponden a especialidades relacionadas con el tratamiento de los diferentes factores de riesgo cardiovascular, habiéndose considerado como tales los fármacos incluidos en los grupos, Antidiabéticos (A10), Hipolipemiantes (C10) y Terapia cardiovascular (C0). De todos ellos, es este último (C0) el más utilizado, con 690 medicamentos que suponen un 33,81% del total de prescripciones, seguido de los Antidiabéticos con 465 (22,78%) y por último los Hipolipemiantes con solo 114 medicamentos y un 5,59% de las prescripciones (**Tabla 108; Figura 45**).

Se describen en esta sección, los resultados obtenidos del análisis del uso de los diferentes grupos terapéuticos, detallando tanto el número de prescripciones realizadas como el tipo y calidad de éstas, así como el número y características de los pacientes a quienes van destinadas. No ha sido nuestra intención realizar un estudio de indicación-prescripción, sin embargo en este sentido haremos especial hincapié en el caso de los fármacos y asociaciones más características recogidas por las guías terapéuticas.

3.1.- TERAPIA CARDIOVASCULAR GLOBAL (C0).

En el análisis del conjunto de los medicamentos para la terapia cardiovascular, solo hemos considerado aquellos subgrupos terapéuticos, recomendados por las guías clínicas

para el tratamiento antihipertensivo como Diuréticos (C03), Betabloqueantes adrenergicos (C07), Bloqueantes de canales de calcio (C08) y Fármacos activos sobre el Sistema renina-angiotensina (C09), y también los que destacan por su alto porcentaje de uso Terapia cardiaca (C01) y Antihipertensivos. (C02)

Nuestros datos ponen de manifiesto que, el subgrupo mayoritario ha resultado ser el correspondiente a los fármacos activos sobre SRAA (C09), con 206 prescripciones que suponen el 10,08% del total de ellas, y un 29,86% de la terapia cardiovascular global, seguido de los diuréticos (C03) con un 7,20% del total y un 21,30% de su subgrupo (147 medicamentos); el resto de subgrupos terapéuticos arrojan los siguientes resultados en orden decreciente: betabloqueantes (C07) con 95 medicamentos (4,65% y 13,77%), terapia cardiaca-C01 con 78 medicamentos (3,82% y 11,30%), bloqueantes de calcio-C08 con 75 medicamentos (3,67% y 10,87%) y antihipertensivos-C02 con 20 medicamentos (0,98% y 2,90%) (**Tabla 108; Figura 46**).

La alta prevalencia de la hipertensión en la muestra justifica la mayor utilización de fármacos cardiovasculares (C0) frente al resto de prescripciones, a pesar de ello no se aprecia un mayor control, la eficacia por tanto del consumo analizado es muy baja. La prescripción de los fármacos se ajusta bastante a las propuestas de las guías terapéuticas, en todo caso las opciones seleccionadas no han sido las más caras. Sin embargo se observa que los pacientes hipertensos están poco tratados, solo un 52,24 % respecto al total de pacientes hipertensos. La eficacia de los tratamientos utilizados resulta escasa (27,71%) (**Tabla 108**).

3.3.1.- TERAPIA CARDIACA C 01.

De las 78 prescripciones de este subgrupo, la mitad (39) corresponden a nitratos vasodilatadores y 32 a digitálicos, constituyendo ambos el 91% del total. (**Tabla 106.1**).

Estos fármacos han sido prescritos en 63 pacientes, de los cuales 11 fueron tratados en modo de monoterapia, y 22 en combinación con un solo fármaco (asociación única), que en 8 casos fueron diuréticos-C03, en 6 fármacos activo sobre SRAA-C09 y en 5 betabloqueantes-C07. Los 30 pacientes restantes fueron tratados con fármacos de terapia cardiaca en asociaciones múltiples (C07, C08 y C09) (**Tabla 107.1**).

3.1.2.- TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA C02.

Las prescripciones de este subgrupo son sensiblemente menores (20 especialidades) destacando como único dato interesante las 15 unidades prescritas de alfa-bloqueantes (**Tabla 106.2**).

En este subgrupo coinciden las prescripciones con el número de pacientes tratados (20) (**Figura 45**). De estas 20 prescripciones, 3 son empleadas en forma de monoterapia, y 17 en diferentes asociaciones, en claro acuerdo con las Sociedad Española de Hipertensión que considera que la monoterapia consigue solo el control de un 30-50% de los casos, por lo que en la mayoría de pacientes hipertensos va a ser necesario el tratamiento combinado (SEH/LELHA, 2005).

Por otra parte, también coinciden las unidades prescritas de antihipertensivos alfa bloqueantes (15) con el número de pacientes que los utilizan en cualquiera de las modalidades de uso (**Tabla 107.2**), de estos, 11 presentan cifras de colesterol entre 200 y 239. Dado que de ellos solo 3 son diabéticos, cabe suponer que el nivel normal alto de colesterol es una consecuencia del tratamiento. El uso en monoterapia de este subgrupo presenta la proporción más baja (15%) (**Figura 3**).

3.1.3.- DIURÉTICOS C03.

Constituyen el segundo subgrupo mayoritario tanto en número de unidades consumidas (147), como de pacientes tratados (135) (**Figura 46**). De estas unidades la mitad (91) son diuréticos de alto techo (61,90%), seguidos de los ahorradores de potasio 29 (26,53%) y en último lugar los de bajo techo 21 (14,28%), donde están incluidas las tiazidas de las cuales se han consumido solo 5 unidades, mientras que el resto son indapamidas (16) (**Tabla 106.3**). No hay que olvidar que algunas guías como las JNC-VII (NHLBI/NHBPEP, 2003), y la SEMFYC (2003) recomiendan los diuréticos tiazídicos como terapia inicial en la mayoría de hipertensos, basándose fundamentalmente en el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack, Trial, 2002) en el que se demostró la capacidad preventiva de estos diuréticos sobre las complicaciones cardiovasculares de la HTA, al observarse una morbi-mortalidad por

cardiopatía isquémica y una mortalidad total similar en los casos tratados con clortalidona que en los casos tratados con lisinopril o con amlodipino.

Sin embargo las guías conjuntas de la OMS y la Sociedad Internacional de Hipertensión (OMS/SIH, 2003) y de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología (SEH-SEC, 2003), han establecido que cualquier fármaco de los grupos principales puede ser válido para el inicio del tratamiento antihipertensivo. Siendo para estas sociedades el objetivo fundamental del tratamiento del paciente hipertenso la máxima reducción posible del RCV global.

La reciente “Guía Europea para la Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares en la Práctica Clínica” y su correspondiente adaptación española (2004) también indican que cualquier fármaco antihipertensivo de uno de los grupos principales puede ser útil para iniciar el tratamiento. La Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) en su Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España (2005) también adoptaron estas recomendaciones.

Cinco son los fármacos principales para el tratamiento de la HTA: diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas de calcio, inhibidores de la convertasa (IECA) y bloqueantes del receptor de angiotensina II (ARA II). Considerándolos a todos de la misma utilidad para el tratamiento inicial de la HTA (SEH-LELHA, 2005).

Del total de pacientes que utilizan estos fármacos 39 lo hacen en forma de monoterapia, mientras que 55 en asociación única, principalmente fármacos activos sobre SRAA-C09 (29), betabloqueantes-C07 (9) y fármacos de terapia cardíaca-C01 (8). Solo 6 pacientes se asocian con bloqueantes de canales de calcio-C08 y 3 con vasodilatadores periféricos-C02, por lo tanto son 41 quienes lo emplean en asociaciones múltiples (**Tabla 107.3**).

3.1.4.- BETABLOQUEANTES ADRENERGICOS C07.

De los 95 fármacos prescritos, la mayoría (65) son cardioselectivos frente a los 30 no selectivos ya que estos últimos presentan más acusadamente algunos efectos metabólicos negativos (diabetes) (**Tabla 106.4**).

El número de pacientes a los que se prescribieron medicamentos de este subgrupo ha sido de 93; de ellos 37 en monoterapia (39,78%) proporción muy importante, mientras que 28 los han utilizado en asociación única, principalmente con fármacos activos sobre SRAA (11), otros 9 con diuréticos, 5 con terapia cardíaca y solo 3 con bloqueantes de canales de calcio a pesar de ser esta última una combinación farmacológica recomendada por la Guía Europea de Hipertensión y Cardiología (SEH-SEC, 2003) por su eficacia y buena tolerancia. Los 28 pacientes restantes los han utilizado en asociaciones múltiples donde han intervenido todos los grupos cardiovasculares C0 (**Tabla 107.4**). En dos metaanálisis (Pahor et al., 2000; Neal et al., 2000) donde se estudiaron la relación entre los distintos tipos de fármacos antihipertensivos y los resultados obtenidos en términos de prevención de cardiopatía y enfermedad cerebrovascular, se concluyó que, los betabloqueantes junto con los diurético tiazídicos son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA, sin embargo como se ha comentado anteriormente, algunas sociedades en sus guías clínicas como las citadas SEH-SEC (2003), señalan que probablemente esté anticuado empeñarse en identificar un fármaco de primera elección y afirman que los calcio antagonistas, IECAs y ARAII son, de igual modo, adecuados para el inicio y mantenimiento del tratamiento antihipertensivo.

3.1.5.- BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO C 08.

Este subgrupo muestra una prescripción más moderada que el anterior con 75 especialidades, de las cuales el 68% son principalmente dihidropiridínicos (51 unidades) (**Tabla 106.5**), las cifras de consumo coinciden con el número de pacientes tratados (75); de ellos 21 en monoterapia y 34 en diferentes asociaciones, principalmente con diuréticos y fármacos activos sobre SRAA (14 y 11 respectivamente) y en menor medida con fármacos, de terapia cardíaca (4), beta bloqueantes (3) y antihipertensivos (2). En 20 pacientes se han utilizado en asociaciones múltiples principalmente betabloqueantes adrenérgicos (C07) y fármacos activos sobre SRAA, junto a otros fármacos cardiovasculares del grupo C0 (**Tabla 107.5**). Su menor utilización puede ser debida a la polémica surgida sobre la seguridad de estos fármacos y su relación con un aumento de las complicaciones cardiovasculares, especialmente infarto de miocardio, sin embargo estudios comparativos de estos fármacos muestran un mayor beneficio en la reducción de la enfermedad

cerebrovascular (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 2000) y también en la prevención de la cardiopatía isquémica pero con menor eficacia. Un documento de consenso reciente avalado por la Sociedad Europea de Cardiología refrenda el uso de los betabloqueantes como fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA especialmente en la cardiopatía isquémica (López-Sendón et al., 2004).

3.1.6.- FÁRMACOS ACTIVOS SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA C09.

Este es el subgrupo con mayor número de prescripciones (206), de las que 149 son de tipo inhibidores de la convertasa (IECA) y 47 de tipo bloqueante del receptor de angiotensina II (ARA II) (**Tabla 106.6**). Este menor consumo de ARA II puede atribuirse a su reciente aparición y por ello al insuficiente número de estudios sobre los posibles problemas que puedan presentarse en pacientes con enfermedades asociadas. Un dato que puede corroborar esta hipótesis, es el aumento, a nivel nacional, en las prescripciones de ARA (3,72%) en el último año de este estudio (2004), en contraposición con el número de IECAS consumidos (2%) en este mismo año.

Una nueva indicación, autorizada recientemente, para los ARAII es su empleo en la hipertensión de diabéticos tipo 2, donde se han convertido en tratamiento de elección en caso de microalbuminuria ya que tras los estudios IRMA II (Parving et al., 2001) y RENAAL (Brenner et al., 2001) ha quedado demostrado claramente su papel renoprotector en estos casos (Pugsley, 2005). El estudio COPARENAL (Marín et al., 2006) que se está llevando a cabo en nuestro país, puede aportar nuevos datos sobre el papel renoprotector de estos fármacos en el control de la hipertensión en pacientes con insuficiencia renal.

Los fármacos de este subgrupo han sido prescritos en 203 pacientes, de ellos 87 eran diabéticos e hipertensos. Habiéndose empleado en monoterapia en 107 pacientes (52,71%), lo que supone la proporción más elevada de esta forma de administración en este grupo. En asociación a un solo fármaco 59, de los cuales 29 se combinaron con diuréticos, 11 con betabloqueante y otros 11 con bloqueantes del canal del calcio, el resto se asoció a fármacos de terapia cardíaca y antihipertensiva en 6 y 2 casos respectivamente. Al igual que el grupo C07 y simultáneamente con él, este grupo aparece en todas las asociaciones de más de dos fármacos cardiovasculares en los 37 pacientes restantes (**Tabla 107.6**).

Resumiendo todo lo anterior, en cuanto al uso del conjunto de medicamentos para la terapia CV (C0), observamos que son los fármacos activos sobre SRAA-(C09) los que de forma destacada ocupan el primer lugar en cuanto a número de pacientes tratados en el grupo C0, y no solo en el cómputo global sino también de forma específica en monoterapia y asociaciones únicas, seguidos de los diuréticos-C03 y betabloqueantes- C07. En combinaciones múltiples los diuréticos superan a los fármacos activos sobre SRAA (**Figura 47**). Hay que destacar también que los bloqueantes de canal de calcio-C08 superan a los betabloqueantes cuando son empleados en monoterapia. Siendo los grupos menos utilizados los de terapia cardíaca-C01, y los antihipertensivos-C02, estos últimos se utilizan más frecuentemente en combinación múltiples. (**Tabla 107**).

Como se ha comentado anteriormente, la monoterapia en el mejor de los casos controla el 50% de los hipertensos, por lo que la mayoría de los pacientes necesitan un tratamiento combinado, especialmente si el riesgo es alto o bien se presentan enfermedades asociadas como, la diabetes, la enfermedad renal o la enfermedad vascular, y solo en un 25% de los hipertensos se necesitara el empleo de mas de 2 fármacos. Los pacientes de nuestro estudio reproducen los porcentajes anteriormente reseñados e incluso superándolos en algunos casos.

En cuanto a los tipos de fármacos antihipertensivos mas utilizados, el comportamiento de nuestra muestra difiere de la tendencia general de consumo a nivel nacional al compararlo con las cifras dadas por el Sistema Nacional de Salud (MSC, 2004). Así, de los 206 fármacos activos sobre el sistema renina-angiotensina C09 que suponen el 10,08% del consumo total, 149 (7.30%) son del tipo IECA y 47 (2,79%) del tipo ARA II, mientras que a nivel nacional son los ARAII quienes se anteponen a los IECAs con un 3,72% frente al 2% de estos últimos.

En cuanto a la prescripción de diuréticos cifrada en 147 unidades y que se estiman en un 7,20 % del total de la misma, mas de la mitad de las especialidades de este grupo 87 (4,26 %) son diuréticos de alto techo, seguidos por ahorradores de potasio 29 (1,91%) y en ultimo lugar los de bajo techo 21 (1,02%), hecho que se reproduce a nivel nacional donde los diuréticos mas consumidos son también los de alto techo (0,75%) pero en proporciones bastante menores que IECAs y ARAII.

3.1.7.- ASOCIACIONES DE FARMACOS CARDIOVASCULARES.

Las asociaciones alargan la duración del efecto antihipertensivo, permiten la utilización de dosis más reducidas que en monoterapia, lo que minimiza la incidencia de efectos secundarios, y mejora el cumplimiento terapéutico (Ruilope y Suárez, 1995; Materson et al., 1995; JNC, 2003; SEH/SEC, 2003;). En, los últimos informes de las sociedades Americana y Europeas sobre la hipertensión (JNC y SEH/SEC) también se indica la posibilidad de iniciar un tratamiento con una asociación de dos fármacos a dosis bajas.

El estudio de las combinaciones se ha realizado contabilizando aquellos pacientes tratados con la asociación correspondiente y los polimedicados en cuyo tratamiento se incluyan los dos fármacos de la asociación en cuestión. (**Tabla 107**)

a).- **Diuréticos (C03) con Betabloqueantes Adrenérgicos (C07).**

Es una de las asociaciones mas recomendadas por la guías clínicas de las diferentes sociedades médicas (SEH/SEC, 2003; JNC-7, 2003; SEH/LELHA, 2005)

En nuestro estudio es utilizada por 26 pacientes en los que la cifra media de colesterol es de 203mg/dl, de los cuales 14 tienen un nivel de colesterol normal-alto (200-239), 4 alto (>239), y a pesar del tratamiento, la media de tensión arterial es de 143/87, encontrándose que 18 de ellos son hipertensos, y 10 presentan hipertensión sistólica aislada característica en la arteriosclerosis. Estos datos nos llaman poderosamente la atención ya que existe contraindicación para esta combinación en las hiperlipidemias (Morales et al., 2004), dada la sinergia del efecto sobre los niveles de c-HDL que presentan tanto diuréticos como betabloqueantes.

b).- **Diuréticos (C03) con Bloqueantes de Canales de Calcio (C08).**

Se han prescrito en 28 pacientes que presentaban cifras de tensión arterial superiores a las normales por lo tanto se trata de un grupo de pacientes poco controlados. Las guías terapéuticas recomiendan esta asociación como muy eficaz lo cual justifica la frecuencia encontrada en su uso, aunque no, el deficiente resultado farmacológico (SEH-LELHA, 2005).

c).- Diuréticos (C03) con Fármacos activos sobre el Sistema Renina-Angiotensina (C09).

Es la combinación más frecuente en cualquiera de las modalidades, ya que se emplea en 58 pacientes de los cuales 42 eran hipertensos y 13 han padecido enfermedad cardiovascular. **(Fig.48)** La bibliografía recoge esta asociación como una de las más eficaces tanto si se trata de IECAs como de ARA II, ya que se reducen los efectos adversos metabólicos de los diuréticos y se potencia el efecto antihipertensivo (SEH/SEC, 2003; SHE/LELHA, 2005).

En nuestros pacientes la asociación con IECAs se da en 40 de ellos y con ARA IIs en 16, a pesar de la tendencia al aumento del uso de estos en el último año, de nuestro estudio, como se comentó anteriormente, lo cual puede estar justificado por la falta de evidencias en pacientes con comorbilidades.

d).- Betabloqueantes adrenérgicos (C07) con bloqueantes de canales de calcio (C08).

Esta combinación solo se da en 16 pacientes, de los cuales 10 son hipertensos. A pesar de estar recogida en las guías como una asociación muy eficaz (SEH-SEC, 2003), este uso tan bajo puede justificarse por los efectos adversos atribuidos tanto a los betabloqueantes como a los calcioantagonistas.

e).- Bloqueantes de canales de calcio (C08) con fármacos activos sobre el sistema renina-angiotensina (C09).

Es otra de las asociaciones más frecuentes **(Fig. 48)** y la encontramos en 29 pacientes, concretamente 22 de ellos utilizan IECAs y solo 7 emplean ARA IIs, en este caso, además de la tendencia que hemos justificado con anterioridad, se ha descrito una menor eficacia para esta asociación (SEH/SEC, 2003). Entre estos pacientes 20 presentan cifras tensionales elevadas y 6 de ellos han sufrido alguna enfermedad cardiovascular con anterioridad.

f).- **Alfa-bloqueantes (C02) con Betabloqueantes (C07).**

Esta combinación se ha encontrado únicamente en 4 pacientes, debido posiblemente a que el uso de los alfa-bloqueantes tiene indicaciones muy precisas como es el caso de las hiperlipidemias, situación en la que se encuentran 11 de los 15 pacientes que los utilizan.

3.2.- TERAPIA ANTIDIABETICA A10

La diabetes en el estudio que nos ocupa, presenta una importante prevalencia con un 33,46% del total de la muestra, con predominio de la DM2.

Los 465 fármacos prescritos para el tratamiento de la diabetes suponen un 22,78% del total de fármacos (**Figuras 45 y 46**) siendo los antidiabéticos orales el grupo de mayor número de prescripciones con 285 unidades que constituyen el 14% del total prescrito y un 61,3 % de la terapia antidiabética, seguido de las insulinas que con 180 prescripciones, cifran un 8,8% del total y un 38,7% del grupo A10. (**Tabla 106.7**).

En los datos reseñados en este grupo a diferencia del anterior (C0) no se ha separado la forma de empleo de estos fármacos (monoterapia o asociación).

3.2.1.- INSULINAS A10A.

Las 180 insulinas prescritas corresponden al tratamiento de 153 pacientes, lo que supone un 50,33% de la población diabética tratada en este estudio (**Figura 49 y Tabla 106.7**), lo que se justifica, desde nuestro punto de vista, por estar en línea con lo recomendado, en caso de no alcanzarse el objetivo de tratamiento para la DM2, de insulinizar en caso de pacientes normopesos, o asociar a antidiabéticos orales, si éste es obeso (Picó y Orozco, 2006). El estudio pormenorizado de este consumo ha sido difícil de realizar dado los problemas surgidos a la hora de identificar el tipo de insulina utilizada en nuestros pacientes.

3.2.2.- ANTIDIABETICOS ORALES A10B.

Dentro de este subgrupo son las sulfonilureas los antidiabéticos orales más empleados, con 131 prescripciones que suponen un 28,17% del total de antidiabéticos,

seguida por las biguanidas entre las que se encuentra la metformina, de la que se prescribieron 97 unidades que resultan un 20,86% del total del grupo. (**Figura 49**) Otros antidiabéticos utilizados en menor proporción fueron los inhibidores de la alfa-glucosidasa, de los se prescribieron 32 unidades (6,9%) (**Tabla 106.7**) y las tiazolidindionas o glitazonas con una sola prescripción por lo que la proporción respecto al grupo es inapreciable.

Hay que tener en cuenta que la selección de los fármacos hipoglucemiantes debe realizarse según las alteraciones fisiopatológicas que predominan en cada fase (resistencia a la insulina o déficit de secreción). En nuestra muestra la obesidad tiene una prevalencia del 74,24% y dentro de la población diabética es del 66,48% pero si consideramos también el sobrepeso la prevalencia alcanza casi al total de los diabéticos con un 89,9%.

Las Sulfonilureas se han prescrito en 123 pacientes que constituyen el 40,46% de los diabéticos tratados, siendo 78 de ellos obesos (63,41%), porcentaje muy elevado si consideramos que están indicadas en el control del paciente delgado pero que se justifica como puede verse mas adelante, por el uso que se hace de ellas en asociación tanto con insulina como con otros antidiabéticos orales, mientras que las Biguanidas se prescribieron a 93 diabéticos de los cuales 80 eran obesos lo que supone solo un 31,58% del tratamiento y por el contrario un 83,3% de obesidad (**Figura 49**) que en este caso esta justificada ya que la metformina es el antidiabético oral indicado para el control glucémico de la DM2 en pacientes obesos (UKPDS, 1998).

3.2.3.- ASOCIACIONES DE FARMACOS ANTIDIABETICOS.

a).- Sulfonilureas con Metformina.

Se han utilizado en 28 pacientes es decir en un 9,21% de los diabéticos tratados, de los cuales 19 eran obesos, lo que supone el 67,86% de obesidad de este grupo (**Figura 49**) lo que se justifica porque para lograr el control glucémico se recomienda en primer lugar esta asociación tanto en pacientes obesos como en no obesos (CDA, 1998). De todas formas el número de pacientes obesos que utiliza esta asociación no justifica la anterior prevalencia del 63,41% en el uso de sulfonilurea.

b).- Antidiabético oral con Insulina

Ha sido la asociación mas utilizada, prescribiéndose a 67 pacientes que representan el 22,04% de los diabéticos tratados, 50 eran obesos por lo tanto presentaban un 74,63% de obesidad. (**Figura 49**). Al igual que en el caso anterior, la obesidad esta justificada ya que dificulta el control glucémico, siendo este el objetivo de la asociación. Como se observó al principio, el elevado uso de insulina en una población diabética mayoritariamente de tipo 2 esta justificado con esta asociación. El uso de ella es muy elevado lo cual nos indica un dificultoso control glucémico de estos pacientes.

c).- Sulfonilureas o/ Metformina con Inhibidores de la alfa-glucosidasa

La asociación de un inhibidor de la alfa-glucosidasa como la Acarbosa puede aumentar la eficacia de estos fármacos. En nuestro grupo de estudio hemos constatado esta combinación en 15 pacientes en el caso de Sulfonilurea y en 6 en el de la Metformina, lo cual es lógico si tenemos en cuenta que esta ultima asociación presenta mayores efectos adversos y problemas de absorción.

En la muestra, la población diabética está suficientemente tratada ya que el 88,37% de los individuos que la padecen tienen prescrito tratamiento (**Tabla 109**), a pesar de ello presentan el control más deficiente de los factores de riesgo, que pudiera deberse a la importante prevalencia de la obesidad en este grupo (**Fig. 50**). Es de destacar el escaso uso del subgrupo de las glitazonas, estos fármacos aunque de reciente aparición en el mercado, tienen autorizado actualmente su uso en monoterapia para el paciente obeso que presente contraindicaciones a la metformina (Boletín terapéutico andaluz, 2004), siendo uno de los grupos de mayor expansión (Hetzl et al., 2005). En términos generales podemos decir que la prescripción de antidiabéticos se ajusta bastante a los consensos actuales que preconizan la asociación precoz de fármacos orales sinérgicos o insulinización precoz asociada o no a fármacos orales antes que agotar las dosis máximas de cada fármaco (Alfonso y Orozco, 2006)

3.3.- TERAPIA HIPOLIPEMIANTE C10.

La dislipemia presenta en este estudio una prevalencia del 32,9%, muy similar a la presentada por la diabetes mellitus (33,5%). Sin embargo solo 112 de estos pacientes dislipémicos han sido tratados con terapia hipolipemiantes, lo que supone únicamente el 31,11% del grupo y el 5,59% del total de fármacos prescritos (114) (**Figuras 45 y 46**). A pesar de los bajos porcentajes de pacientes dislipémicos tratados, hay que resaltar el buen control del grupo, dado que estos fármacos presentan el más alto grado de eficacia (41,96%).

En este apartado solo dos tipos de fármacos merecen ser considerados por su importante consumo, por un lado las Estatinas que constituyen el grupo mayoritario, ya que se han prescrito de ellas 99 unidades, y por otro lado los Fibratos con 13 fármacos.

La elevada prescripción de Estatinas, con un 86,84% del grupo C10, se debe a la eficacia de estos fármacos en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria y cerebrovascular, como ha quedado demostrado en varios ensayos clínicos (WOSCOP, AFCAPS, PROSPER, ALLHAT, ASCOT,) y metaanálisis (Pignone) (Shepherd et al., 1995; Downs et al., 1998; Pignone, Phillips y Mulrow, 2000; ALLHAT, 2002; Server et al., 2003). Aunque una reciente revisión sobre estos estudios concluye en que las evidencias actuales muestran que las estatinas no son eficaces en prevención primaria en mujeres y en mayores de 70 años, por tanto el tratamiento con estos fármacos para la prevención de la enfermedad cardiovascular en personas sin cardiopatía isquémica previa en nuestro medio debería restringirse a personas seleccionadas con alto riesgo cardiovascular (Miguel García F, García Ortiz A y Montero Alonso MJ, 2005).

Los consensos más influyentes (NCEP-ATP y PAPPS) realizan recomendaciones que no se corresponden con las evidencias disponibles. Su aplicación estricta conduciría a que un 35% de la población adulta española no diabética tendría que tomar estatinas. Técnicamente, esto se debe a que estos consensos recomiendan tratar a personas con riesgo cardiovascular bajo y moderado.

En nuestro caso se han tratado con Estatinas a 97 pacientes que representan solo el 26,94 % de los pacientes dislipémicos, sin embargo el grado de control logrado alcanza el 67,01% lo que confirma las observaciones ya expuestas (**Figura 51**). También hay que

recordar que las Estatinas se recomiendan en el tratamiento del paciente hipertenso ya que las indicaciones actuales del tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante farmacológico se basan en el riesgo cardiovascular individual del paciente y no sólo en los valores tensionales y bioquímicos, estando indicado fundamentalmente en el caso de RCV alto y muy alto. En nuestro grupo algo más de la mitad de los pacientes hiperlipidémicos (64,95%) presentaban HTA.

Los **Fibratos** han supuesto el 11,40% de las prescripciones del grupo y se han utilizado en el 3,61% de los pacientes con dislipemia. El control conseguido ha sido un 46,15% lo que nos confirma la menor eficacia de estos (**Figura 51**).

4. ESTUDIO ECONÓMICO.

En este apartado se procede al análisis económico que supone el tratamiento farmacológico, en la muestra estudiada, tomando en consideración los diferentes modelos de valoración de riesgos y los criterios farmacoterapéuticos seguidos.

Como se expone en el capítulo de metodología, para la valoración económica hemos contado con el precio medio del grupo terapéutico definido por cada uno de los fármacos utilizados, sin contar con los envases de uso hospitalario en aquellos en los que esa forma era una opción. Dividiendo el precio medio por el número de unidades dispensables promedio del grupo, pudimos obtener el coste por unidad dispensable de cada fármaco utilizado. Multiplicado éste por la dosis diaria de cada paciente, según prescripción, se calcula, finalmente, el coste por dosis individual de cada fármaco utilizado el cual, sumado al conjunto de otros los fármacos que constituyen el tratamiento de cada enfermo, nos ha permitido conocer el coste de tratamiento diario individual (CTD). En los estudios de farmacoeconomía se recomienda la utilización del coste por DDD (dosis diaria definida) que se obtiene considerando la dosis terapéutica recomendada, por principio activo. Nosotros no hemos podido llegar a este nivel, sin embargo si podíamos conocer los valores promediados descritos y, con ello, obtener el coste de tratamiento día, seguido por nuestros pacientes, muy próximo al real.

4.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL COSTE DIARIO DE TRATAMIENTO.

En la **Tabla 110** se recogen los diferentes grupos terapéuticos, y su desglose en subgrupos, que corresponden a la totalidad de fármacos que componen el tratamiento diario, de los pacientes de nuestra muestra. En la columna de unidades (uds.), se indican el número de dosis que corresponden a cada uno de ellos y, en la de Coste de Dosis Diario (CTD), el precio estimado de ellas. Un total de 2.043 prescripciones diarias obedecen al tratamiento de los pacientes incluidos en este estudio, alcanzando un CTD de 1.675,70 euros. De todas estas prescripciones, 1.269 (62,1%) corresponden a fármacos destinados a la terapia antidiabética, cardiovascular e hipolipemiante, razón por la cual las hemos considerados como específicos para el tratamiento en la prevención del riesgo CV. En la **Tabla 111** y **Figura 52** se presenta este conjunto de fármacos, organizados por grupos terapéuticos, número de unidades dispensadas y CTD. El total de CTD de los fármacos específicos asciende a un total de 1.386,89 euros/día lo que representa el 82,8% del total. De ellos destacan, en primer lugar, los antidiabéticos con 1.128,27 euros/día; que acumulan el 67,3% del coste general y el 81,4% del considerado específico. Le siguen, el grupo de fármacos activos sobre el sistema Renina-Angiotensina (C09), con un CTD de 87,8 euros/día, el grupo de Hipolipemiantes (C10) con 75,2 euros/día, los diuréticos (C03), con 28,9 euros/día, los bloqueantes de canales de calcio (C08) con 25,1 euros/día, betabloqueantes adrenérgicos (C07) con un CTD de 14,3 euros/día, los fármacos para la terapia cardíaca (C01) y, finalmente, los antihipertensivos (C02) que suman 6,4 euros/día.

De los fármacos no relacionados directamente con la terapia CV y antidiabética, destacamos los indicados para alteraciones relacionadas con acidez (A02), que suman 53,3 euros/día; bifosfonatos destinados al tratamiento de enfermedades óseas con un total de 38,9 euros/día y una relación precio/dosis de las más altas (3,5 euros); los citostáticos del grupo L01 con una CTD de 10,9 euros/día y la más alta relación precio/dosis que llega a 7,9 euros/día; entre otros.

Entre los subgrupos que se han destacado por su CTD más elevado, merecen ser reseñados, por orden de importancia, las insulinas y análogos de acción intermedia con 481,83 euros/día, y las asociaciones de insulinas y análogos de acción rápida e intermedia con 392,28 euros/día, ambos del grupo A10. A considerable distancia se sitúan, el subgrupo

de hipolipemiantes inhibidores de la HMG CoA reductasa que alcanza 72,55 euros/día, antidiabéticos con insulinas y análogos, 57,84 euros/día, antiulcerosos inhibidores de la bomba de protones, con 42,97 euros/día y, dentro de los fármacos activos sobre el sistema renina-angiotensina, sobresalen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, que suman 36,49 euros/día, y los antagonistas de la Angiotensina II solos, con 32,74 euros/día.

Resulta obvio que el mayor impacto económico lo producen los fármacos antidiabéticos que acumulan el mayor número de dosis, 465, con una relación precio por unidad dispensable de 2,43 euros/unidad; con gran diferencia respecto a los demás. Le siguen los fármacos correspondientes a terapia cardiovascular, del grupo C0, sumando un total de 690 prescripciones y un CTD de 183,41 euros/día, lo que hace una relación de 0,27 euros/unidad, y los hipolipemiantes del grupo C10 con 114 dosis y una relación de 0,66 euros/unidad. El consumo de fármacos no relacionados directamente con patología CV y antidiabética supone el 17,2 % del CTD general.

4.2.- COSTE DE TRATAMIENTO DÍA SEGÚN LOS DISTINTOS FRCV.

Hemos creído interesante analizar como se distribuye el coste de tratamiento en función de los diferentes factores de riesgo CV. En todos los casos, se han considerado el CTD total y el específico de fármacos relacionados con las patologías cardiovascular, dislipémica y diabética. Para cada uno se muestra el total acumulado y el promedio por individuo.

4.2.1.- CTD SEGÚN SEXO.

El CTD total resulta superior en mujeres (**Tabla112**), como corresponde al hecho de su mayor presencia en la muestra, sin embargo, el CTD medio, tanto total como específico, es menor en ellas, siendo la diferencia significativa ($p<0,001$), en ambos casos. En efecto, el coste específico es casi 2 veces menor que en hombres, lo que es coherente con el menor riesgo que manifiestan las pacientes, en las diferentes estimaciones, tanto absoluto a 10 años como proyectado, diferencia que es estadísticamente significativa ($p<0,001$). En el caso del CTD total, la diferencia es ligeramente menor (1,5 veces), pero también es

consistente con el hecho del menor coste de tratamiento diario promedio entre las mujeres. Si se consideran sólo los pacientes diabéticos, las diferencias entre sexos dejan de ser significativas, lo que implica que en ambos casos se aplica un esfuerzo terapéutico similar, lo mismo que cuando se consideran los pacientes hipertensos y los hipercolesterinémicos, en los que tampoco las diferencias resultan significativas. Estos datos sugieren que las diferencias de coste de tratamiento entre sexos residen, en realidad, en la distinta incidencia de los FRCV, porque cuando ambos sexos se encuentran en situaciones similares, tales diferencias dejan de ser significativas.

4.2.2.- CTD SEGÚN HÁBITOS: FUMAR Y BEBER:

Como ya se ha indicado anteriormente, el 54% de los hombres y el 20% de las mujeres son fumadores lo que, traducido a porcentajes sobre el conjunto de la muestra, representarían el 13,7 y 14,9%, respectivamente. Contrariamente a lo que cabría esperar los datos de CTD medio, tanto total como específico (**Tabla 112**), revelan un coste de tratamiento menor en los fumadores que en los no fumadores ($p < 0,05$). Por su parte, las diferencias en lo que respecta al hábito de consumo de bebidas alcohólicas no resulta significativa (**Tabla 112**).

Con respecto al comportamiento paradójico del hábito de fumar, cabe una explicación considerando que, en el grupo de fumadores, el 52% son mujeres cuya edad promedio es inferior a la de hombres casi en 10 años y, por tanto, la mayor juventud como el hecho de pertenecer al sexo femenino, aportan un menor nivel de riesgo, como ha quedado ampliamente constatado a lo largo de este trabajo. Por el contrario, en el grupo de no fumadores, no existe tal diferencia de edad promedio y, además, es de suponer que en él se encuadren exfumadores recientes, que abandonaron el hábito por criterios clínicos. En consecuencia, el hecho de que, precisamente, el grupo de fumadores demanden un menor coste de tratamiento diario puede ser el resultado de la intervención de variables de confusión, tales como sexo, edad de los individuos, tiempo desde que dejaron el hábito, entre otras.

4.2.3.- CTD SEGÚN DESARROLLO PONDERAL.-

En la Tabla 113 se presentan los CTD total y específico, correspondientes a los tres niveles ponderales considerados, Normal, Sobrepeso y Obesidad. Como cabía esperar, los costes acumulados, en ambos casos, muestran valores aumentados en las categorías de sobrepeso y obesidad, como consecuencia de las características distintivas de los tratamientos y, sobre todo, por el número creciente de pacientes en ellas. En efecto, de 113 pacientes con IMC normal y CTD total de 207,61 y específico de 181,95 euros/día, se pasa a 165 con sobrepeso, en los que los costes pasan a ser 424,65 y 365,59 euros/día, respectivamente. Por último, en la categoría de obesidad figuran 801 pacientes con CTD total de 1.043,81 euros/día y específico de 839,49.

Si consideramos los valores de coste individual, los resultados requieren una explicación porque las cifras más altas se sitúan en sobrepeso, 2,57 euros/día para el CTD total y 2,22 para el específico, y descienden en la categoría de obesidad, de forma significativa ($p < 0,001$), en tanto que la diferencia de costes individuales entre las modalidades normal y obesidad, no difieren significativamente. Para explicar este comportamiento hay que considerar la composición de cada uno de los grupos, en cuanto a sexos y prevalencia de diabetes. En efecto, en el grupo de IMC normal se clasifican 3 veces más mujeres que hombres y la prevalencia de diabetes se sitúa en el 32,7%, muy parecido a lo que sucede en el grupo de obesos, donde las mujeres son 3,3 veces más y el porcentaje de diabéticos es del 30%. Por el contrario, en la modalidad de sobrepeso, las mujeres alcanzan a ser solo 1,7 veces más que hombres y los diabéticos representan el 51% del grupo. Este hecho justifica el mayor CTD individual encontrado en el grupo de sobrepeso y viene a subrayar la importancia de la sobrecarga ponderal en el desarrollo de la DM.

4.2.4.- CTD SEGÚN NIVELES DE COLESTEROL.

En el caso del colesterol (**Tabla 113**), los mayores valores del CTD total y específico acumulados, corresponden a la categoría Normal-Alto, por ser el grupo más numeroso. Sin embargo, los correspondientes a costes individuales presentan un comportamiento diferente que, como en el caso anterior, influenciado por las características de los pacientes que los integran. Con relación al CTD total individual, el valor más elevado corresponde a la

categoría de nivel de colesterol Alto, con 1,98 euros/día, cifra que difiere significativamente de las obtenidas en las otras categorías. Por su parte, en el CTD específico individual alcanza su valor más alto en el grupo colesterol deseable, con 1,64 euros/día, cifra que también difiere significativamente de las de los otros niveles. Es decir, paradójicamente, parece ser que el coste del tratamiento diario individual, en medicamentos relacionados con los FRCV, es decir orientados al tratamiento de enfermedades CV y diabetes, es mayor en las personas con colesterol situado en cifras inferiores a 200 mg/dL. Si analizamos la composición de cada uno de los niveles, encontramos que, en el ‘Deseable’ hay 2,4 veces más mujeres que hombres y un 41,5% de diabéticos; en el ‘Normal-Alto’, las mujeres son 3,4 veces más y el porcentaje de diabéticos disminuye al 27,2%; y, por último, en el nivel de colesterol ‘Alto’, las mujeres son 2,9 veces más que los hombres y los diabéticos son el 40,4%. Estos datos pueden justificar, en parte, el hecho de que, considerando el uso de medicamentos específicos, el mayor CTD individual recaiga donde el porcentaje de diabéticos es mayor y el de mujeres menor, que coincide en este caso con el nivel Deseable, en tanto que, en el conjunto de medicamentos, el consumo de fármacos distintos a los grupos considerados como específicos A10, C0 y C10, pueden haber elevado el CTD total, en el nivel de colesterol Alto.

4.2.5.- SEGÚN PRESIÓN ARTERIAL.

En los hipertensos (**Tabla 114**), el CTD de todos los medicamentos y el de los específicos, tanto acumulado como individual, se eleva de forma significativa ($p < 0,001$). En ambos grupos el porcentaje por sexos se mantiene, siendo mayoritarias las mujeres; pero los diabéticos son más en el grupo de HTA y, sobre todo, como es lógico, el porcentaje de pacientes que siguen tratamiento específico del grupo C0, el cual pasa del 25,6% en normotensos al 44,1% en el grupo de hipertensos. Estas diferencias pueden justificar el mayor coste de tratamiento – día, en éstos.

Considerados los pacientes hipertensos controlados (110), en nuestra muestra, es decir, aquellos que registran cifras normales, pero que se encuentran bajo tratamiento específico, el CTD acumulado, para el total de fármacos, asciende a 297,98 euros/día, lo que supone un coste individual de 2,71 euros/día. En lo que respecta al consumo de fármacos específicos para el control del riesgo CV, se sitúan, respectivamente, en 234,36 y

2,13 euros/día. Se ha comunicado que un control estricto de la HTA, basado en un tratamiento intensivo con objetivo P.A. < 135/80 mmHg, es una medida que aunque aumenta los costes iniciales, disminuye la aparición de complicaciones, lo que se traduce en un ahorro de 700 dólares por paciente (The CDC Diabetes Cost Effectiveness Group, 2002). Según nuestros resultados, en el grupo de hipertensos controlados, la media de presión arterial se sitúa en 122/78 mmHg, valor que cumple con el objetivo del tratamiento intensivo y, por tanto, cabe esperar en ellos una menor incidencia de complicaciones y, en definitiva, un ahorro a medio plazo.

Por el contrario, en 287 pacientes tratados, se mantiene una situación de HTA, a pesar de que el CTD de todos los fármacos, acumulado, asciende a 734,81 euros/día, con un coste individual de 2,6 euros/día, muy próximo al hallado en el grupo anterior; y los costes en fármacos específicos alcanzan un total de 604,75, situándose su promedio individual en 2,1 euros/día, también un valor sensiblemente igual al de los normotensos. Todo ello pone de manifiesto que un esfuerzo terapéutico similar, repercute en un incremento del coste acumulado de tratamiento-día, debido al mayor número de pacientes que se halla en estas condiciones, y un promedio individual, tanto en el conjunto de todos los grupos farmacológicos como en los específicos en prevención de ECV, muy similar al observado en los que tienen una presión arterial normal; pero, a pesar de ello, los promedios tensionales se mantienen fuera de los objetivos terapéuticos, elevándose en nuestro caso a 158/94 mmHg. Entre otras características, este grupo de pacientes presenta, un 49% de diabéticos, obesidad en el 80% de los casos, edad igual o superior a 60 años en el 63,4% y, en cuanto a la estimación de riesgo, alrededor del 30% es clasificado como tratable por las ecuaciones de Framingham y adaptadas, en tanto que por Score resultarían señalados como tales el 53,7% y según las recomendaciones de la CEIPC, un 72%. A nuestro juicio, estas características justificarían, en gran medida, la dificultad para el control tensional, en estos pacientes.

4.2.6.- SEGÚN PATOLOGÍA DIABÉTICA.

Cómo ha quedado reflejado anteriormente, el coste de tratamiento-día de la diabetes es, con absoluta diferencia, el más elevado de todos. Esto se refleja de forma nítida cuando contrastamos el coste total y específico, de los pacientes diabéticos frente a los que no lo

son (**Tabla 114**). En efecto, considerado el CTD total, los 718 no diabéticos suponen 328,04 euros/día, frente a los 1.348,03 en el caso de las 361 personas que sí la padecen, es decir, cuatro veces más, diferencia a todas luces significativa ($p < 0,001$), máxime si se tiene en cuenta que los primeros duplican en número a estos últimos. Los datos del CTD de fármacos específicos son aún más llamativos, pues pasan de 133,61 euros/día a 1.253,42; lo que supone multiplicarlos por 9,4.

Con referencia al gasto farmacológico promedio por persona, los resultados son, si cabe, más categóricos. EL CTD individual, para el total de fármacos utilizados, se sitúa en 0,46 euros/día, en los pacientes no diabéticos y se multiplican por 8 en los diabéticos; y en el consumo de fármacos específicos para control del riesgo CV, el coste de tratamiento-día de un paciente no diabético asciende a 0,19 euros pero se multiplica por 18,3 veces en el caso del paciente diabético, pasando a 3,47 euros/día; diferencias que obviamente resultan significativas ($p < 0,001$). En el estudio CODE-2 (Smithkline Beecham Labs., 1999), realizado en 8 países europeos, entre ellos España, se ha estimado para nuestro país un coste medio anual por paciente diabético de 1.304,2 euros, lo que supone 3,57 euros/día, generalmente debido al mayor consumo de fármacos.

Si se tiene en cuenta que, por el simple hecho de ser diabético, se multiplican por 3 los gastos sanitarios (Monereo S et al., 1999), resulta justificada la adopción de medidas preventivas de la propia enfermedad y de sus complicaciones que, aunque supongan incrementos actuales de los costes sanitarios, redunden, a medio y largo plazo, en una efectividad que aminore el gasto futuro. En este sentido, la ‘penalización’ en la estimación del riesgo, en caso de ser diabético, que se incluye en las tablas de Score, puede que sea menos arbitraria de lo que pueda parecer en un principio. Y, en la misma dirección se orienta la recomendación de la CEIPC, que considera paciente de riesgo alto al diabético, por el mero hecho de serlo, independientemente de la estimación calculada.

4.3.- COSTE DE TRATAMIENTO-DÍA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL RIESGO CV.

Un aspecto que nos ha parecido especialmente interesante es comprobar como se distribuye la asignación del CTD, en función de la estimación del riesgo CV a 10 años, efectuada con las diferentes ecuaciones consideradas en este estudio. Se presenta en primer lugar el análisis del coste de tratamiento farmacológico según la clasificación del riesgo en

modalidades y, en una segunda parte, trataremos el coste de tratamiento farmacológico en función de la clasificación como pacientes tratables o no tratables.

4.3.1.- CTD Y CLASIFICACIÓN DEL RIESGO C.V, POR MODALIDADES.

En la **Tabla 115** se presentan los costes de tratamiento-día, según la clasificación en modalidades de riesgo Bajo, Moderado, Alto y Muy Alto, obtenida por las ecuaciones de Framingham-Anderson, Framingham Wilson, Regicor, Dorica y Score, consignando como Coste Bruto el correspondiente al tratamiento farmacológico general y como Específico, el que corresponde exclusivamente al tratamiento de índole cardiovascular, hipolipemiente y anti diabético. Asimismo, se indican los costes acumulados que representan la cantidad total de euros por día asignada a cada una de las modalidades, y los promedios que indican el coste de tratamiento-día por individuo. Estos resultados se representan en las **Figuras 53 a 56**.

En la categoría de Riesgo Bajo, el mayor CTD acumulado, tanto en el tratamiento general como en el específico, se produce en la ecuación de Framingham-Anderson, con cantidades que suponen el 52,7% y 47,8% del CTD total. Framingham-Wilson, en segundo lugar destina, para estos mismos conceptos, un 45,6% y 40,7% del total, Score, tercera, emplea un 36,0% y 32,3%; seguidamente se situaría Regicor cuyo coste se cifra en el 33,3% y 30,7% respectivamente; finalmente, Dorica, con el menor número de pacientes en esta categoría, asigna unos porcentajes del 29,7% y 27,5%.

Si se considera el CTD por individuo, el orden anterior se altera en parte. Los valores mayores seguirían correspondiendo a las ecuaciones de Framingham- Anderson y Wilson, por ese orden; en tercer lugar aparecería Regicor, cuarto Dorica y, con el menor CTD promedio específico, la ecuación de Score.

En el Riesgo Moderado aparece una gran diferencia entre las ecuaciones de Framingham y adaptadas con la de Score. En tanto que en las primeras, el CTD acumulado oscila entre los 655 euros/día bruto y 528,6 específico, de la ecuación Regicor y los casi 300 y 250, para uno y otro, de Wilson; en el modelo Score, el CTD bruto es 51,5 euros/día y el específico 39,7. Con el coste promedio, también es en Score donde figuran las cifras más bajas, 1,39 euros/día para el coste total y 1,07 para el específico. El efecto del punto de

corte de esta ecuación concede una franja muy estrecha a la categoría de riesgo moderado, cosa que no sucede en las anteriores.

Un tanto de lo mismo pasa con el Riesgo Alto, de forma que, mientras en las ecuaciones de Framingham y sus adaptadas, el CTD acumulado bruto oscila entre 278,8 y 465,7 euros/día, y entre 258 y 435 euros/día, el específico; en el modelo de Score, uno es 183,2 euros/día y el otro 142,8. Los correspondientes Costes de Tratamiento por persona y día, 2,18 bruto y 1,70 específico, constituyen las cifras más bajas de todas. Nuevamente, el punto de corte limita el contenido de esta categoría, desplazando la clasificación hacia el nivel superior y, con ello, el gasto de tratamiento farmacológico.

Con respecto a Riesgo Muy Alto, sucede justamente lo contrario, ahora es Score el que muestra el CTD acumulado, tanto bruto como específico, más elevado, debido al mayor número de pacientes clasificados en esta modalidad. Sin embargo, el CTD por paciente no es el más alto; se cifra en 3,64 euros/día el bruto y 3,29 el específico, superado por Regicor en ambos y por Dorica en el específico.

Así pues, los criterios terapéuticos seguidos en nuestra muestra arrojan un coste de tratamiento-día que se ajusta más a la clasificación de riesgo realizada por la función de Score que a las de Framingham y adaptadas, en las cuales más del 50% del coste se destina a los niveles bajo y moderado, llegando a casi el 75% en la ecuación de Framingham-Anderson. Por el contrario, según el criterio de Score, sólo un 35% representa el CTD de los riesgos bajo y moderado. Estos resultados son corroborados por los valores de correlación entre las categorías asignadas por las ecuaciones y las cantidades que corresponden al CTD. Así, en el CTD específico por paciente, la mayor correlación corresponde a Score, $r = 0,54$ ($p < 0,01$) y después, Dorica, $r = 0,49$ ($p < 0,01$); Regicor $r = 0,47$ ($p < 0,01$); Framingham-Wilson, $r = 0,46$ ($p < 0,01$) y, por último, la de Anderson con $r = 0,44$ ($p < 0,01$).

4.3.2.- CTD SEGÚN EL CRITERIO DE DISCRIMINACIÓN EN PACIENTES TRATABLES Y NO TRATABLES.

Como puede suponerse, la discriminación en pacientes tratables y no tratables es consecuencia de lo anterior y viene directamente determinada por el punto de corte asumido para diferenciar los pacientes que tienen riesgo alto y muy alto, de los demás.

En la **Tabla 116** y **Figuras 57 a 60**, se recogen los datos correspondientes a los CTD acumulados y promediados por individuo, pertenecientes al consumo farmacológico general y específico, como ya se ha reiterado. En esta clasificación podemos incluir el resultado de considerar las recomendaciones de la CEIPC, que aparecen bajo el término ‘Guía CEIPC’.

En las ecuaciones de Framingham y adaptadas, los costes acumulados más elevados corresponden a pacientes clasificados como No Tratables, destacando Anderson con 1.300,25 euros/día por tratamiento general y 1.041,80 cuando se trata del específico, lo que es consecuencia del mayor número de individuos clasificados en estas categorías. Si se consideran los costes por individuo, los mayores valores se trasladan, como es lógico, al grupo de pacientes Tratables, tanto en consumo general como específico. En el caso del consumo general de fármacos, el coste de tratamiento-día por paciente Tratable es entre 2,1 y 2,7 veces superior al No Tratable; y en consumo específico, el grupo Tratable incrementa su coste de tratamiento-día entre 2,4 y 3,3 veces, con respecto al No Tratable, resultando significativas todas las diferencias ($p < 0,001$). En ambos casos son los modelos de Framingham-Wilson y Dorica los que más incremento acusan, entre grupo no tratable y tratable.

El modelo Score y el ajustado a la guía del CEIPC marcan una diferencia importante con respecto a lo anterior, de forma que, en el CTD acumulado general y específico, las cantidades que corresponden al grupo No Tratable son inferiores a las del grupo Tratable. En el CTD por paciente, la diferencia entre ambos grupos es mayor que la de los modelos de Framingham. En Score, el CTD general del grupo Tratable es 3,8 veces mayor que el No Tratable y, en el caso de fármacos específicos, llega a 4,5 veces más. Por su parte, las mayores diferencias se producen en el caso de la Guía CEIPC, en las que el CTD general, del grupo Tratable, es 8 veces mayor que el No Tratable y, en el coste de tratamiento de fármacos específicos, la diferencia se hace aún más considerable, llegando a ser 17 veces mayor el que corresponde al grupo Tratable. También en este caso todas las diferencias constatadas resultan estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

La relación entre los CTD específicos calculados y los criterios de las diferentes ecuaciones que delimitan a los pacientes como No Tratables y Tratables, quedan reflejados en los coeficientes de correlación obtenidos. El mayor valor corresponde a la Guía CEIPC

con $r=0,57$; a la que siguen Score, $r= 0,51$; Framingham-Wilson, $r=0,40$; Dorica, $r=0,38$; Regicor, $r= 0,35$ y, en último lugar, Framingham-Anderson con $r=0,29$. Todos los coeficientes resultan significativos al nivel $p<0,001$.

Todos estos resultados vienen a corroborar lo que ya se advertía en el análisis de los costes de tratamiento-día, clasificados por modalidades de riesgo. Aquí se constata nuevamente que son los modelos de Score y la guía CEIPC los que coinciden, de forma más ajustada, con los criterios clínicos seguidos por los profesionales de Atención Primaria, de forma que el gasto se ha dirigido preferentemente al conjunto de pacientes considerados, por ambos modelos, como Tratables, especialmente en el caso de la Guía, lo que, por otra parte, es lógico puesto que en esta última se incluyen criterios eminentemente clínicos, que modifican la estimación obtenida mediante un algoritmo matemático. En el caso de Score, podemos suponer que la consideración de multiplicar el riesgo por el hecho de ser diabético es también un criterio clínico, que viene a modificar el resultado del modelo matemático, y esto ha tenido una importante repercusión, en nuestro caso, habida cuenta de la importante presencia de diabéticos en la muestra. La cuestión por aclarar es en qué medida, unos modelos sobreestiman el riesgo y otros lo subestiman. Hay que tener muy presente que las actuaciones que se inician ahora, en base a unos u otros criterios, no van a ver sus resultados hasta pasados un cierto número de años y, es entonces, cuando se tendrá una verdadera dimensión de la efectividad de los programas en la prevención de las enfermedades CV y sus complicaciones. Es el momento de traer aquí la opinión generalizada, la cual suscribimos plenamente, de que la última decisión, en la adopción de cualquier estrategia terapéutica, corresponde al médico en base a criterios clínicos, pero al mismo tiempo es necesario que se asuman principios de racionalización del gasto, como un pilar clave del sostenimiento del sistema sanitario. Nosotros estamos persuadidos de la importancia de consolidar modelos objetivos que contribuyan a la toma de decisiones y que se perfilen esquemas de procedimiento ampliamente contrastados y consensuados por las diferentes sociedades científicas, competentes en la materia. Y una forma de contribuir a esto es incrementar el esfuerzo investigador, en el ajuste, validación o desarrollo de nuevos modelos que respondan a estas expectativas, a lo cual este trabajo pretende haber contribuido.

4.4.- COSTE DE TRATAMIENTO-DÍA DEL NNT, SEGÚN LOS DIFERENTES MODELOS ANALIZADOS.

El último aspecto que se trata, en esta sección, es aproximarnos al coste económico que supone considerar el NNT obtenido por cada uno de los modelos de predicción utilizados. Como ya se ha explicado ampliamente, una vez conocido el RAR o Riesgo Atribuible a la exposición a un conjunto de factores, en la adquisición de una enfermedad, se puede considerar su inverso, conocido como NNT, que representa el número de individuos a los que es necesario tratar, para evitar un evento.

Nosotros hemos obtenido el valor del NNT a partir del riesgo estimado por las diferentes ecuaciones, para cada uno de los pacientes, y le hemos aplicado el CTD de fármacos específicos que le corresponde, de forma que el producto del coste por el NNT, nos da el monto total del coste de tratamiento-día necesario para evitar un evento CV, según el modelo considerado. Con ello hemos confeccionado la **Tabla 117** y la **Figura 61** para el CTD de NNT medio, por cada ecuación. Puesto que el NNT es muy sensible al nivel de riesgo, si se mezclan pacientes con riesgo muy dispar, el valor se desvirtúa, obteniéndose cantidades desproporcionadas. En tal sentido, hemos ajustado el cálculo sólo a los pacientes catalogados como de riesgo Tratable, por la ecuación que mayor número de ellos establecía, es decir, Score.

Los resultados ponen de manifiesto un rango de 21,7 a 51,2 euros/día como Coste de Tratamiento-Día del NNT, necesario para evitar un evento CV, correspondiendo el mayor valor a lo estimado por Regicor, como consecuencia de su menor valoración del riesgo absoluto. En efecto, cuanto menor sea éste, más próximo resulta al Riesgo Comparativo y, en consecuencia, más pequeño es el RAR, con lo que su inverso, el NNT, tiende a ser alto. En el otro extremo se sitúa el de la ecuación de Framingham-Wilson con un CTD de 21,7 euros/día, consecuencia en este caso de la mayor diferencia entre el RA y el RC estimados por esta ecuación y, por tanto, de un RAR grande. Entre ambos, y por orden creciente de CTD aparece, la estimación de Dorica con un valor de 23,8 euros/día, Score con 28,5 euros/día y, finalmente, Framingham-Anderson que estima un CTD de 37,7 euros/día.

Con respecto a lo determinado por la ecuación de Score, resultan diferencias significativas ($p < 0,001$) las que se producen con Framingham-Wilson y Dorica, por exceso, y con Regicor, por defecto.

En cualquier caso, la interpretación de estos resultados ha de hacerse con prudencia, porque el valor NNT es un dato estimativo que debe ir acompañado de su intervalo de confianza (Molinero L.M.; 2004). Como se indicó en el apartado de análisis cuantitativo de la estimación del riesgo, en el caso de la ecuación de Score, el intervalo de confianza plantea una incertidumbre sobre el límite superior, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de extraer conclusiones. Otra importante salvedad, es que nuestras observaciones proceden de una muestra con características patológicas evidentes, lo que con toda probabilidad incrementa el CTD para la prevención de eventos CV, frente al que podría estimarse en la población general, cuestión que también debe valorarse a la hora de su interpretación. Asumiendo estas restricciones, estos resultados pueden considerarse indicativos del esfuerzo económico que podría suponer una intervención encaminada a la prevención de enfermedades cardiovasculares, pero también, visto desde otra perspectiva, constituyen una referencia del ahorro que supondría la evitación de un evento de esta naturaleza, mediante prevención y control de factores de riesgo modificables, con la promoción de estilos de vida saludable, control del peso, abandono de hábitos perjudiciales como el tabaco, sedentarismo, etc.

VII.- CONCLUSIONES

VII.- CONCLUSIONES.

CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE ESTUDIADA.

El grupo estudiado derivado desde Atención Primaria a una consulta de Endocrinología, lo constituyen un 25,4% de hombres y un 64,6% de mujeres, en rango de edad de 25 a 75 años. El 52,6% de hombres y el 22% de mujeres se encontraban dentro del ámbito considerado como edad de riesgo .

El sobrepeso y la obesidad, afectan al 89,5% de los pacientes, siendo mayor la proporción de mujeres con obesidad y de hombres con sobrepeso..

El 57,3% de hombres y el 61,2 % de mujeres son hipertensos. El 33,4% de la muestra.es diabética.correspondiendo, el 55,8% a hombres y el 25,8% a mujeres, de los que un 85,3% estarían a riesgo de complicaciones arteriales, y un 72% estaría expuesto a microangiopatías. De los diabéticos, un. 82% son hipertensos de los cuales, un mayor porcentaje corresponde a hombres.

En relación con niveles de colesterol, un 14,2 % de hombres y un 13,9% de mujeres, se sitúa en el margen alto, igual o superior a 240 mg/dL, con una distribución similar entre hombres y mujeres. Un 16,9% de los diabéticos tienen nivel de colesterol Alto.

El hábito de fumar se extiende al 28,6% de los pacientes.que repartido por sexos corresponde a un 54% de hombres y un 20% de mujeres.

En este grupo, de acuerdo con los análisis realizados, se obtienen las conclusiones:

Primer análisis, características operativas de las ecuaciones aplicadas, en la estimación del Riesgo Cardiovascular.

1.- La mayor sensibilidad la ha mostrado la ecuación de Score con un valor del 69%. que supone de 2 a 2,5 veces más que las demás. Sin embargo, su especificidad, 74% es ligeramente inferior a la de las otras ecuaciones. Con ello la probabilidad de Falsos negativos se reduce a un 31%, pero, contrariamente, se eleva la de falsos positivos, situándose en torno al 26%. En cuanto a la capacidad predictiva, el Valor del resultado

positivo es del 17%, a pesar de ser el más alto de todos; y el Valor predictivo del resultado negativo se eleva al 97%.

2.- La menor sensibilidad ha correspondido a la ecuación adaptada de Regicor, con un 27% y la especificidad ha resultado del 88%. Con estas características, la probabilidad de falsos positivos se reduce al 12% a costa de elevar la de falsos negativos al 73%. En cuanto a los valores predictivos, el resultado positivo de esta ecuación tiene un 14% de capacidad predictiva y el negativo un 94%, cifras ligeramente inferiores a la anterior.

3.- Las ecuaciones de Framingham-Wilson y Dorica han resultado con características muy similares. La sensibilidad es algo mayor del 30% y la especificidad se sitúa entre el 83 - 86%. Los valores predictivos son iguales en las dos, 14% para el del resultado positivo y 94% para el del negativo.

4.- La ecuación Framingham-Anderson manifestó unas características muy parecidas a las de de Regicor, con valores de sensibilidad y especificidad del 28 y 89% respectivamente. El valor predictivo positivo, 16%, resultó ligeramente mayor que el de la ecuación adaptada y el predictivo negativo fue el mismo que el de las otras, 94%.

5.- Por su parte, las características obtenidas de la Guía según recomendaciones de la CEIPC, han mostrado una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100%, pero a costa de elevar la probabilidad de falsos positivos al 44%, al descender la especificidad a 56%. El Valor predictivo positivo se mantiene en un discreto 15%.

Segundo análisis, aplicación de las diferentes ecuaciones predictoras de riesgo y de la Guía según recomendaciones de la CEIPC.

1.- Hay un riesgo absoluto promedio muy parecido entre las ecuaciones de Framingham y sus derivadas, distinto al estimado por la de Score. En las primeras, el RA en hombres ha sido Alto (20,1%) según Framingham-Wilson y moderado en las otras, lo

que confirma la opinión de que la ecuación de Wilson sobrevalora el riesgo. Todas las estimaciones de estas ecuaciones, en mujeres, han resultado RA bajo.

La ecuación de Score ha estimado un promedio de RA para hombres, Muy Alto (9%), y para mujeres un valor en el límite de riesgo Alto (4,8%). Al aplicar los criterios de la Guía CEIPC resultaron catalogados como de riesgo tratable 515 personas.

2.- Los R Proyectados estimados suponen un incremento considerable del Riesgo Absoluto en el grupo de edad equivalente, especialmente en mujeres, entre un 40 y un 60%, excepto en Framingham-Anderson, que se sitúa alrededor del 17%.

3.- El menor Número de Pacientes a Tratar (NNT) estimado por los distintos modelos ha correspondido al de Wilson, con un valor de 6,5 (IC 4-8), y el mayor al calculado según la ecuación de Regicor con una cifra de 19 pacientes (IC: 9-19).

4.- La correlación mostrada entre los modelos de Framingham ha resultado elevada ($r \geq 0,93$) y con relación a Score disminuye (0,74-0,66), como consecuencia de que están estimando diferentes forma de manifestación del mismo fenómeno.

Los mayores índices de concordancia, se produjeron entre las ecuaciones de Framingham y sus adaptaciones. Con respecto a Score, el valor del índice baja.

La clasificación según la Guía de la CEIPC, muestra una discordancia notable con las ecuaciones de Framingham, habiendo clasificado entre 2,7 y cuatro veces más que las otras, reflejo de la falta de concordancia. Con respecto a la ecuación de Score, el índice muestra una concordancia moderada.

5.- El perfil de FRCV en pacientes tratables por los modelos derivados de Framingham sería, diabéticos (90%), hipertensos (90%); obesos (76%) y, en menor proporción, pacientes con colesterol alto (25%) y fumadores (40%). En el caso de Score, la prevalencia de estos factores es menor, aunque se mantienen en cifras elevadas.

Tercer análisis, uso de medicamentos.

1.- El grupo terapéutico que más se utiliza es el (C0) es decir, los medicamentos para la Terapia Cardiovascular seguido por los Antidiabéticos (A10) y los Hipolipemiantes (C10.)

2.- La alta prevalencia de la hipertensión en los pacientes de la muestra, cifrada en un 70,4%, justifica la mayor utilización de fármacos cardiovasculares (C0) frente al resto de prescripciones. A pesar de ello, su eficacia resulta escasa (27,7 %), y los pacientes están poco tratados (52,2 % respecto al total de hipertensos).

El subgrupo de Fármacos Activos sobre Sistema Renina Angotensina (C09) es el más utilizado, especialmente en monoterapia, seguido de los Diuréticos (C03) que se prescriben sobretodo en asociación. Respecto a la tendencia de uso a nivel nacional, en el año 2004, último de nuestro estudio, la utilización del principio activo, se invierte en el caso de los C09 (7,30% de IECAs y 2,79% de ARA II), frente al 2% de IECAs y 3,72% de ARAII, en el consumo nacional. En tanto que, en los diuréticos (C03), siguen primando los de alto techo, pero con un consumo muy inferior (4,26 % frente a 0,75% respectivamente).

Los Betabloqueantes (C07) son el tercer subgrupo más frecuente, seguido por los Bloqueantes de Canales de Calcio (C08). Finalmente los fármacos destinados a Terapia Cardíaca (C01) y los Antihipertensivos (C02), son los menos utilizados.

Las asociaciones más frecuentes se han dado entre fármacos Activos sobre Sistema Renina Angotensina (C09) con Diuréticos (C03) o con Bloqueantes de Canales de Calcio (C08), seguidos de los Diuréticos (C03) asociados con Bloqueantes de Canales de Calcio (C08), o con Betabloqueantes (C07). Las asociaciones menos frecuentes han sido, los Betabloqueantes adrenérgicos (C07) con Bloqueantes de Canales de Calcio (C08) y los Alfa-bloqueantes (C02) con Betabloqueantes (C07) por tener indicaciones muy precisas como es el caso de las hiperlipidemias.

3.-El 88,4 % de los diabéticos están tratados pero presenta un control muy deficiente. De los fármacos prescritos para el tratamiento de la diabetes, los Antidiabéticos orales (A10B) constituyen el subgrupo con mayor número de prescripciones seguido de las

Insulinas (A10A). Dentro del primero, las Sulfonilureas son las más utilizadas en general, y les siguen las Biguanidas, a pesar de la elevada prevalencia de obesos. En cuanto a las Insulinas, se utilizan conjuntamente con Antidiabéticos orales en diabéticos obesos lo que justifica su elevado uso en esta población de tipo 2. Igualmente la asociación de Antidiabéticos orales entre si, se emplea con mas frecuencia en pacientes obesos, especialmente la asociación Sulfonilureas y Biguanidas.

4.-A pesar de su frecuencia similar a la DM, el porcentaje de pacientes dislipémicos tratados es muy bajo, aunque los tratados consiguen buen control y presentan el más alto grado de eficacia (41,96%).

Las Estatinas, constituyen la mayoría del grupo (86,84%) con un grado de control superior a los Fibratos (67,01% frente a 46,15%).

Cuarto análisis, Coste de Tratamiento-Día.

1.- El mayor impacto económico lo producen los fármacos antidiabéticos que suman 465 dispensaciones, y una CTD acumulada de 1.675,70 euros/día, lo que hace una relación precio por unidad dispensable de 2,43 euros/unidad; con gran diferencia respecto a los demás. Le siguen los fármacos correspondientes a terapia cardiovascular, del grupo C0, sumando un total de 690 prescripciones y un CTD de 183,41 euros/día, lo que hace una relación de 0,27 euros/unidad, y los hipolipemiantes del grupo C10 con 114 dosis y una relación de 0,66 euros/unidad. El consumo de fármacos no relacionados directamente con patología CV y antidiabética supone el 17,2 % del CTD general.

2.- Considerado el CTD según FRCV, nuestros resultados ponen de manifiesto un valor mayor, tanto en el consumo general fármacos como en el específico, en hombres frente a las mujeres; en los pacientes con sobrepeso; en hipertensos y en los diabéticos. En relación con niveles de colesterol, el CTD acumulado ha resultado mayor en la categoría Normal-Alto, pero por individuo, los mayores Costes de Tratamiento-Día se dieron en pacientes con colesterol Alto.

Con respecto al tabaco, paradójicamente, el CTD, tanto acumulado como individual, ha resultado superior en no fumadores, probablemente porque, en cifras absolutas, el

número de mujeres fumadoras es mayor que el de hombres y en estas el CTD tiende a ser menor.

3.- Considerando la clasificación en modalidades de riesgo, la correlación mas alta entre las categorías asignadas por las ecuaciones y el CTD corresponde a Score, ($r= 0,54$)

En relación con la clasificación en pacientes Tratables y No Tratables, son los modelos de Score y la guía CEIPC los que coinciden de forma más ajustada, con los criterios clínicos seguidos por los profesionales de Atención Primaria, de forma que el gasto se ha dirigido preferentemente al conjunto de pacientes considerados, por ambos modelos, como Tratables, especialmente en la Guía. En el caso de Score, podemos suponer que la consideración de multiplicar el riesgo por el hecho de ser diabético es también un criterio clínico, que viene a modificar el resultado del modelo matemático, y esto ha tenido una importante repercusión, en nuestro caso, habida cuenta de la importante presencia de diabéticos en la muestra.

4.- Finalmente, en relación con el Número de Pacientes a Tratar (NTT), nuestros resultados ponen de manifiesto un rango de 21,7 a 51,2 euros/día como Coste de Tratamiento-Día del NNT, necesario para evitar un evento CV, correspondiendo el mayor valor a lo estimado por Regicor, como consecuencia de su menor valoración del riesgo absoluto.

5.- Indudablemente, la última decisión en la adopción de estrategias terapéuticas corresponde al médico, en base a criterios clínicos, pero al mismo tiempo es necesario asumir principios de racionalización del gasto, como un pilar clave del sostenimiento del sistema sanitario. En base a todo lo expuesto en esta Tesis, reafirmamos la importancia de consolidar modelos objetivos que contribuyan a la toma de decisiones y que perfilen esquemas de procedimiento ampliamente contrastados y consensuados, a lo cual este trabajo pretende haber contribuido.

VIII.- BIBLIOGRAFÍA

-
1. Abate N, Vega GL, Grundy SM. Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis* 1993; 104:159-171.
 2. Abraira V. Medidas del efecto de un tratamiento (I): reducción absoluta del riesgo, reducción relativa del riesgo y riesgo relativo. *SEMERGEN* 2000;26:535-536.
 3. Abraira V. Medidas del efecto de un tratamiento (II): odds ratio y número necesario para tratar. *SEMERGEN* 2001;27:418-420.
 4. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36) prospective observational study. *Br Med J.* 2000;321:412-419.
 5. Albert Cuñat V. Diabetes Mellitus: Epidemia silenciosa. *Semergen* 2001;27(3): 115-115.
 6. Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;5:539-553.
 7. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome: a new world-wide definition from the International Diabetes Federation consensus. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
 8. Alexander CM, Antonello S. NCEP ATP III guidelines. Cholesterol management in the patient with diabetes. *Pract Diabet.* 2002;21:21-28.
 9. Álvarez Cosmea A, Díaz González L, López Fernández V, Prieto Díaz MA, Suárez García S. Comparación de los modelos SCORE y Framingham en el cálculo de alto riesgo cardiovascular para una muestra de varones de 45 y 65 años de Asturias. *Rev Esp Salud Pública* 2005;79:465-473.
-

-
10. Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120:172-4.
 11. Álvarez Luna F. Fármaco epidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. *Seguim Farmacoter* 2004;2(3):129-136.
 12. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome: American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9:236-252.
 13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl 1):S37-42.
 14. American Diabetes Association. Management of Dyslipidemia in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(suppl 1):S74-S77.
 15. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(suppl 1):S33-S50.
 16. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(suppl 1):S80-S82.
 17. Anderson DK, Svardsudd K. Long-term glycemic control relates to mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:1534-1543.
 18. Anderson KM, Castelli WP, Levy DL. Cholesterol and mortality: 30 years of followup from the Framingham Study. *JAMA* 1987;257:2176-2180.
 19. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB, (1990). Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*.1990;121:293-298.
 20. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. Un update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-362.
 21. Aranceta Bartrina J, Serra Majem LL, Foz Sala M, Moreno Esteban B. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clíin*. 2005;125(12):460-466.
-

-
22. Aranceta J, Pérez C, Amela C, García R. Encuesta de Nutrición de la Comunidad de Madrid. Documentos Técnicos de Salud Pública nº 18. Madrid: Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud; 1994.
 23. Aranceta J, Pérez C, Marzana I, Eguileor I, González de Galdeano L, Sáenz de Buruaga J. Encuesta de Nutrición de la Comunidad Autónoma Vasca. Tendencias de consumo alimentario, indicadores bioquímicos y estado nutricional de la población adulta de la Comunidad Autónoma Vasca. Vitoria: Gobierno Vasco; 1994.
 24. Aranceta, J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala, M, Mantilla T, Serra Majem LL, Moreno B, Monereo S, Millán J, y Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase II. Tablas de Evaluación del Riesgo Coronario adaptadas a la población española. Estudio Dorica. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(18):686-91.
 25. Armitage J, Collins R. Need for large randomised evidence about lowering LDL cholesterol in people with diabetes mellitus: MRC/BHF heart protection study and other major trials. *Heart* 2000; 84:357-360.
 26. Arnau JM, Ballano A. Estudios de utilización de medicamentos. *Medicamentos y salud* 2000;2:72-77.
 27. Arner P. Not all fat is alike. *Lancet* 1998;351:1301-1302.
 28. Ascaso JF, Fernández-Cruz A, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Millán J, Pallardo LF, Pedro-Botet J, Pérez-Jiménez F, Pía G, Pintó X, Plaza I y Rubiés-Prat J. Importancia del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en la prevención del riesgo cardiovascular. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4(5):299-314.
 29. Ascaso JF. Control de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus. *Clin Invest Arterioscler* 2001;13(supl 3):43-46.
 30. Ashton W, Nanchahal K, Wood D. Body mass index and metabolic risk factors for coronar y heart disease in women. *Eur Heart J*. 2001;22:46-55.
 31. Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A, et al. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience
-

-
- and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124(Supp 1):S11-20.
32. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol.* 1996;77:1179-1184.
33. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J.* 1988; 116:1713-1724.
34. Atkinson AB, Ritchie CM. Diabetes mellitus and raised blood pressure. En: Stout RW (ed.). *Diabetes and Atherosclerosis*. Dordrecht: Kluwer AP, 1993;141-164.
35. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett KC, Krauss RM. Lowdensity lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917-1921.
36. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 1998;81(Suppl 4):B7-12.
37. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-506.
38. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerosis lesions by HDL plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest.* 1990;85:1234-41.
39. Baena Díez JM, Del Val García JL, Alemany Vilches L, Martínez Martínez JL, Tomás Pelegrina J, González Tejón I, Raidó Quintana EM, Rovira España M. Riesgo de presentación de eventos cardiovasculares según la agrupación de los factores de riesgo modificables en la población mayor de 15 de años de un centro de salud de Barcelona. *Rev Esp Salud Pública* 2005;79:365-368.
40. Baena Díez JM, Del Val García JL, Héctor Salas Gaetgens L, Sánchez Pérez R, Altes Vaques E, Deixens Martínez B, Amatller Corominas M, Núñez Casillas D.
-

-
- Comparación de los modelos SCORE y REGICOR para el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular atendidos en un centro de salud de Barcelona. *Rev Esp Salud Pública* 2005;79:453-464.
41. Baena Díez JM, Del Val García JL, Tomas Pelegrina J, Martínez Martínez JL, Martín Penacoba R, González Tejon I, Raido Quintana EM, Pomares Sajkiewicz M, Altes Boronat A, Álvarez Pérez B, Pinol Forcadell P, Rovira España M, Oller Colom M. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:367-373.
 42. Baena Díez JM, González Tejón I, Pomares Sajkiewicz M, Rovira España M, Martínez Martínez JL, Tomàs Pelegrina J. Episodios cardiovasculares asociados a las nuevas categorías diagnósticas de la diabetes mellitus propuestas por la Asociación Americana de Diabetes. *Aten Primaria* 2002;29:343-7.
 43. 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 (cartas al Editor). *Med Clin (Barc).* 2004;122(15):595-9.
 44. Balaguer Vintó I, Muñiz García J. Epidemiología de la HTA y la cardiopatía hipertensiva. En: Palma Gámiz, Alegría Ezquerro, Lombera Romero, editores. Sociedad Española de Cardiología. Hipertensión y cardiopatía hipertensiva. Madrid: Mosby-Doyma Libros S.A. 1996;3-11.
 45. Banegas Banegas JR, Villar Álvarez F, Pérez de Andrés C, Jiménez García-Pascual R, Gil López E, Muñiz García J et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub.* 1993;67:419-445.
 46. Banegas J, Villar F, Rodríguez-Artalejo F. Evaluación del riesgo cardiovascular en la población española. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid 2004.
 47. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Cruz JJ, Guallar P, Rey J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension.* 1998;32:998-1002.
-

-
48. Banegas JR, Rodríguez F, Graciani A, Villar F, Guallar P, Cruz J. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Prevalencia, conocimiento y control. *Hipertensión* 1999;16:315-322.
 49. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Cruz JJ, de Andrés B, Rey J. Mortalidad relacionada con la presión arterial y la hipertensión en España. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:489-94.
 50. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002;20:2157-64.
 51. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, Cruz JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002;20:2157-64
 52. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev Clin Esp*. 2002;202:12-5.
 53. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension* 2004;43:1338-44.
 54. Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities. *Obes Rev*. 2001;2:73-86.
 55. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectivelydesigned overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
 56. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effect of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;355:1955-64.
 57. Boix Martinez R, Aragonés Sanz N, Medrano Alberó MJ. Tendencias en la mortalidad por cardiopatía isquémica en 50 provincias españolas. Centro Nacional
-

-
- de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(9):848-9.
58. Boizel R, Benhamou PY, Lardy B, et al. Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. *Diabetes Care* 2000;23:1679-85.
59. Boletín informativo del Instituto Nacional de Estadística (INE). Censos de población y viviendas 2001. Online: http://www.ine.es/revistas/cifraine/cifine_cen01.pdf. Madrid 2005.
60. Bonadonna R, Bonora E. Glucose and free fatty acid metabolism in human obesity. Relationships to insulin resistance. *Diabetes Rev* 1997;5:21-51.
61. Bonet P. Evidencias de cuanto mas agresivo mejor. *Cardiovascular Risk Factors* 2001;10(3):156-161.
62. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(5):525-7.
63. Brenner BM, Cooper ME, Dick de Zeew, Keane WF, Micht et al. Effect of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Eng. J Med.* 2001; 345: 861-9.
64. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80:S1-S29.
65. Brotons C, Casanovas J, Iruela A, Vinyeta R, Bartés A, Martínez M, Fornasini M. Utilización del cálculo del riesgo cardiovascular para el control y tratamiento de las dislipemias en atención primaria. *Clin Invest Arterioscl.* 2004;16(6):240-6
66. Brotons C, Cascant P, Ribera A, Moral I, Permanyer G. Utilidad de la medición del riesgo coronario a partir de la ecuación del estudio de Framingham: estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc).* 2003;121:327-30.
-

-
67. Brotons C, Maiqués A. ¿Debe administrarse terapia farmacológica hipolipemiante en normolipémicos o hiperlipémicos leves con factores de riesgo coronario? Argumentos en contra. *Rev Esp Cardiol.* 1997;49:486-91.
 68. Brotons C. Control de los factores de riesgo cardiovascular en atención primaria. ¿Controlamos los factores o controlamos el riesgo?. *Méd Clin.* 2005;124 (11):415-6.
 69. Brotons C. Evaluando la aplicación de las tablas del modelo SCORE para el cálculo del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Rev Esp Salud Pública* 2005;79(4):439-442.
 70. Brotons C. Prevalence of patients eligible for lipid lowering treatment according to ATPIII and European Guidelines. 17th World Conference of Family Doctors. Orlando, October 13-17; 2004.
 71. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. In *Proceedings of the Conference on Therapeutic Approaches to Type 2 Diabetes.* *Diabetes Care* 1999;22:10-13.
 72. Burchfiel CM, Reed DM, Marcus EB, Strong JP, Hayashi T. Association of diabetes mellitus with coronary atherosclerosis and myocardial lesions: an autopsy study from the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol.* 1993;137:1328-1340.
 73. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heat CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. *N Engl J Med.* 1999;341:15
 74. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2004;33:351-75.
 75. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willet WC, Rosner BA, Speizer FE, Manson JE. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *The Nurses' Health Study.* *Am J Epidemiol.* 1997;145:614-619.
 76. Carmena R, Ascaso JF, Serrano S, Martinez-Valls J, Soriano P. Serum HDL concentrations in patients with type I and type II diabetes mellitus. *Atheroscler.* 1985;13:115-20.
-

-
77. Carmena R, Ascaso JF. La dislipidemia como factor de riesgo en la diabetes mellitus. *Med Clin*. 2002;118(supl 1):41-46.
 78. Carmena R, Ordovás JM. Hiperlipoproteinemia tipo III (Disbetalipoproteinemia). En: Carmena R y Ordovás JM "Hiperlipemias, Clínica y Tratamiento". Ediciones Doyma, SA, Barcelona 1999;117-125.
 79. Carmena R, Roederer G, Mailloux H, Lusier-Cacan S, Davignon J. The response to lovastatin treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia is modulated by apolipoprotein E polymorphism. *Metabolism*. 1993;42:895-901.
 80. Carson JL, Scholz PM, Chen AY et al. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:418-423.
 81. Casado Marín D. Los efectos del envejecimiento demográfico sobre el gasto sanitario: mitos y realidades. *Gac Sanit*. 2001;15:154-163.
 82. Casasnovas JA, Lapetra A, Puzo J, Guallar E, Blasco E, Garza F, Del Rio A, Giner A, Ferreira IJ. "Prevalencia del hábito tabáquico y niveles sanguíneos de carboxihemoglobina". XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Bilbao, 10-12 de Octubre de 1.988. Publicado en *Rev Esp Cardiol*. 1988;41 (supl 1):85 (abst).
 83. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson W, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham study. *JAMA* 1986;256:2835-8.
 84. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. (CNE.ISCIII). Área de epidemiología aplicada. Servicio de epidemiología de enfermedades cardiovasculares. Online: <http://193.146.50.130/htdocs/cardiov/cardiovasculares.htm>. Madrid 2005.
 85. Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por Capítulo, Causas y Sexo. España 2001. Online: http://193.146.50.130/htdocs/mortal/mortal2001/ww01_cap_cau.htm. Madrid 2005.
-

-
86. Ceriello A, Falletti E, Bortolotti N, Motz E, Cavarape A, Russo A, Gonano F, Bartoli E. Increased circulating intercellular adhesion molecule-1 levels in type II diabetic patients: the possible role of metabolic control and oxidative stress. *Metabolism* 1996;45:498-501.
 87. Ceriello A, Quatraro A, Marchi E, Barbanti M, Giugliano D. Impaired fibrinolytic responseto increased thrombin activation in type 1 diabetes mellitus, effects of the glycosami-noglycan sulodexide. *Diabete Metab* 1993;19:225-229.
 88. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein atherogenic phenotype pattern. *Br Am J Méd.* 1993;94:350-356.
 89. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289:2560-72.
 90. Chong Do Lee, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL, Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular Events in Diabetic and No Diabetes Adults With or Without History Of Myocardial Infarction. *Circulation* 2004;109:855-60.
 91. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión* 2005;22:5-14.
 92. Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Arky RA, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol.* 1990;132:501-13.
 93. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol-Lowering With Simvastatin in 5963 People With Diabetes: A Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet* 2003;361(9374):2005-2016.
-

-
94. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
 95. Comité de Expertos de la OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de Informes técnicos, nº 615. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1977. 23:10.
 96. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:435-8.
 97. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) *Diabet Med*. 1999;6:442-3.
 98. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:528-35.
 99. 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.
 100. Consenso Grupo de Trabajo de Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes (SED). La resistencia a la Insulina y su implicación en múltiples factores asociados a Diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:458-63.
 101. COPARENAL (COntrol de la hiPertension Arterial en Pacientes con Insuficiencia RENAL) study investigators Marin R, Fernandez-Vega F, Gorostidi M, Ruilope LM, Diez J, Praga M, Herrero P, Alcazar JM, Laviades C, Aranda P. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain: a cross-sectional study. *J Hypertens*. 2006;24(2):395-402.
 102. Corella D, Ordovás JM. The metabolic syndrome: a crossroad genotype-phenotype associations in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6:186-196.
 103. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, et al. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA* 1995;274:539-44.
-

-
104. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: An analysis of published data. *Br Med J.* 1989;298:784-788.
 105. Criqui MH, Golomb BA. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. *Am J Med.* 1998;105(Suppl 1A):S48-57.
 106. Cristóbal J, Lago F, de la Fuente J, González-Juanatey J.R, Vázquez-Bellés P. Vila M. Ecuación de Framingham de Wilson y ecuación de REGICOR. Estudio comparativo. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(8):910-5
 107. Cullen P, Schulte H, Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J.* 1998;19:1632-41.
 108. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Sudden death, impaired glucose tolerance and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995;91:2591-2595.
 109. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A on behalf of the APROS Investigators. Role of echocardiography in stratifying in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Study. *J Hypertens.* 2002;20:1307-14.
 110. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination?. *Ital Heart J.* 2001;2:702-706.
 111. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. *JAMA* 2001;286:180-7.
 112. Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Modulation of plasma TG levels by apo E phenotype: a metaanalysis. *J Lipid Res* 1992;33:447-454.
-

-
113. Daviglius ML, Liu K, Greenland P, Dyer AR. Benefit of favorable cardiovascular risk factor profile in middle age with respect to Medicare cost. *N Engl J Méd.* 1998; 339:1122-1129.
 114. Davis C, Rifkind B, Brenner H, Gordon D. A single cholesterol measurement underestimates the risk of CHD. An empirical example for the Lipid Research Clinics mortality follow-up. *JAMA* 1990; 264:3044-3046.
 115. Dawber TR. *The Framingham Study, The epidemiology of atherosclerotic disease.* Cambridge Mass, Harvard University Press 1980.
 116. De Abajo FJ. El medicamento como solución y como problema para la salud pública. Una breve incursión a los objetivos de la Fármaco epidemiología. *Rev Esp Salud Pública* 2001;75:281-284.
 117. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2003;24:1601-10.
 118. De Meyer GRY, Herman A. Vascular endothelial dysfunction. *Progress in Cardiovascular Disease* 1997;39:325-342.
 119. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;5:539-53.
 120. Del Cañizo Gomez FJ, Aguilar Diosdado M, Carral San Laureano F, Conget Donlo I, Costa Ferrer A, Esteve La Fuente E, et al. *Diabetes Mellitus Tipo 2 y Factores de Riesgo Cardiovascular.* Madrid: Novo Nordisk Pharma, S.A. 2003.
 121. Diabetes Drafting Group: The World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics: prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centers. *Diabetologia* 1985;28:615-640.
-

-
122. Díaz JA, Castro M, Liem A. Utilidad de la medición de la apolipoproteína B en la práctica clínica. *Clin Invest Arterioscl.* 2005;17(3):142-6.
 123. Donahue RP, Abbot RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. *Honolulu Heart Program. Diabetes* 1987;36:689-692.
 124. Downs JR, Clarfield M, Weis S, Withney E, Shapiro D, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA* 1998;279:1615-22.
 125. Dukes MNG, ed. *Studies in drug utilization. Methods and uses.* Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1993.
 126. Durrington PN. *Hyperlipidaemia: diagnosis and management.* 2nd edn. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1995.
 127. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:415-28.
 128. Engeli S, Sharma AM. Emerging concepts in the pathophysiology and treatment of obesity associated hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17:355-9.
 129. ERICA Research Group. Prediction of coronary heart disease in Europe. The 2nd report of the WHO-ERICA Project. *Eur Heart J.* 1991;12:291-7.
 130. Estadísticas vitales de Andalucía y Provincias en el período 1992-2003. Online: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/library/plantillas/externa.asp?pag=\salud\contenidos\estadisticas/morta/ev\2003.xls>. Madrid 2005.
 131. Estudio DRECA-2: evolución del riesgo cardiovascular en una cohorte de población andaluza en los últimos 12 años (1992-2004). Disponible en: <http://www.sas.junta-andalucia.es>. Madrid 2005.
 132. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002;28:364-76.
-

-
133. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens (SHE-SEC)*; 2003;21:1011-53.
 134. Evans J, Wang J, Morris A. Comparación del riesgo vascular entre pacientes con Diabetes tipo II y los que han tenido Infarto de Miocardio: Estudio cruzado y de cohortes. *BMJ*. 2002;324:939-942
 135. Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull*. 1971;27:37-42.
 136. Everhart JE, Pettit DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia* 1988;31:16-23.
 137. Executive Summary of the Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. From the Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Arch Intern Med* 1998;158:1855-1867.
 138. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
 139. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26: 3160-3167.
 140. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of TheThird 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.
 141. Feener EP, King GL Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350 (suppl 1):9-13.
-

-
142. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T, Giese J, Christensen NJ, Bent-Hansen L, Nielsen MD. Central role for sodium in the pathogenesis of blood pressure changes independent of angiotensin, aldosterone and catecholamines in type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987;30:610-617.
 143. Ferreira Montero IJ. Síndrome Metabólico: Retos y esperanza. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2005;5: 1D-2D
 144. Figueiras A, Caamaño FJ, Gestal Otero J. Metodología de los estudios de utilización de medicamentos en atención primaria. *Gac Sanit.* 2000;14 (Suplemento 3):7-19.
 145. Figueras A, Vallano A, Narváez E, eds. En: Fundamentos metodológicos de los estudios de utilización de medicamentos. Una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario. Managua, MINSA, 2003.
 146. Fiol M, Cabadés A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:443-452.
 147. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess Deaths Associated With Underweight, Overweight, and Obesity. *JAMA.* 2005;293:1861-1867
 148. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions.* (2nd edition). Wiley: New York 1981.
 149. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, Prineas RJ. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 1993;269: 483-487.
 150. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289:187-93.
 151. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or
-

-
- diabetes. Results from the 11 year followup of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989;32:300-4.
152. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
153. Forey B, Hamling J, Lee P, Wald N. International smoking statistics. Oxford: The Wolfson Institute of Preventive Medicine, 2002.
154. Fornasini M, Brotons C, Casanovas J, Iruela A, Vinyeta R, Martinez M, Bartés A. Cardiovascular risk assessment using different equations: comparison of high risk prevalence in dyslipemic patients. *Atherosclerosis* 2004;5:118.2.7.
155. Fox R. Statins: the new aspirin?. *Circulation* 2001;104: 9051.
156. Frick MH, Elo MO, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Méd*. 1987; 317: 1237-1245.
157. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
158. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall Study. *Lancet* 1980;1:1373-1376.
159. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-93.
160. Gallardo Lara V, Ruiz Martínez A. Manual de introducción a la Farmacia Clínica. Ed Universidad de Granada. 2003. Granada.
161. Garcés C, De Oya M. Genética y aterosclerosis. Capítulo 10. (2002). Constitución genética y factores ambientales en medicina. Serie científica. Farmaindustria. Madrid. 2005.
-

-
162. Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13:153-169.
 163. Gil M, Marrugat J, Sala J, Masiá R, Elosua R, Albert X, et al. Relationship of therapeutic improvements and 28-day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993 in the REGICOR study, Gerona, Spain. The REGICOR Investigators. *Circulation* 1999;99:1767-1773.
 164. Gil, B, Avilés J, Maldonado A, Fernández M. Factores de riesgo en ancianos. Un estudio de 143 pacientes. *An Med Interna* 1997;14:495-499.
 165. Ginsberg NH. Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states: Relationship to atherosclerosis. *Diabetes Care* 1991;14:839-855.
 166. Ginsberg NH. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27: 503-19.
 167. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA* 1995;273:1407.
 168. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:657-670.
 169. Goldberg IJ, Semenkovich CF, Ginsberg HN. Diabetes mellitus y riesgo de enfermedad vascular. En: Wilson WF (ed.). *Atlas de Aterosclerosis. Factores de Riesgo y Tratamiento. Tomo 2.* Jarpyo Editores SA 2001. 2ª edition, 193-212.
 170. Goldberg IJ. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:965-71.
 171. Goldenberg I, Jonas M, Tennenbaum A, Boyco V, Shotan A, Behar S, Reicher-Reiss H. Smoking cessation and the risk of sudden death in patients with coronary heart disease. *JACC* 2002; 39: 448.
 172. González Albarrán O, García Robles R. Obesidad como factor de riesgo cardiovascular. *Obesidad, la epidemia del siglo XXI.* Madrid: Internacional de Ediciones y Publicaciones 1999:cap 12:191-209.
-

-
173. González Juanatey JR, Alegría E, Lozano JV, Llisterri JL, García Acuña JM, González Maqueda I. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:139-49.
 174. González P, Herrera JL, Ascaso JF, Escobar F, Gómez-Gerique JA, Jiménez-Perepérez JA, et al. Dislipemia diabética: Documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes y la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Av Diabetol* 1998;14:33-43.
 175. González-Santos P, Abarca M, Aguado F, et al. Hiperlipidemia y enfermedad coronaria en la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). En: De Oya M, Garcés C, editores. *Metabolismo Lipídico*. Madrid: IDEPSA, 1997; 22-35.
 176. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison JR, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
 177. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death: The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1981;141:1128-1131.
 178. Gray RP, Yudkin JS Cardiovascular disease in diabetes mellitus. En: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Science 1997; 57.1-57.22.
 179. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134-1146.
 180. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C, for the Conference Participants. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
 181. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *An American Heart*
-

-
- Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752.
182. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith Jr S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1281-1292.
183. Grundy SM. Low density lipoprotein, non-high density lipoprotein and apolipoprotein B as a target of lipid-lowering therapy. *Circulation* 2002; 106:2526-9.
184. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease. Integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999; 100: 988-998.
185. Grupo de Dislipemias de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria semFYC. Recomendaciones semFYC dislipemias. Disponible en: www.semfyce.es/uploads/entradas/entrada/99765/recomendaciones.doc. Madrid 2005.
186. Grupo de Estudio de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud (GedapS). Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la atención primaria. Madrid: Harcourt. 2000.
187. Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Guía de prevención cardiovascular. Madrid: SERSA, 1996.
188. Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Guía de prevención cardiovascular. Madrid: SERSA, 2003.
189. Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, De Andrés Manzano B, Rey Calero J. Factores ambientales en la vida temprana y nivel socioeconómico en la actualidad: ¿Cuál es más importante para la mortalidad cardiovascular en España?. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:444-446.
-

-
190. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-53.
 191. Gutiérrez Fuentes JA, Gómez Gerique J, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2000; 115:726-729.
 192. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-234.
 193. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes?. *JAMA* 1990;263:2893-2898.
 194. Haheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren R. Nonfasting serum glucose and the risk of fatal stroke in diabetic and non-diabetic subjects. 18-years follow-up of the Oslo Study. *Stroke* 1995;26:774-777.
 195. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Méd.* 1999;340:920.
 196. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr.* 1965;17:281-295.
 197. Herranz de la Morena L. Diabetes y aterosclerosis. El corazón diabético. *Medicine* 2000;8:1017-1023.
 198. Hetzel J, Balletshofer B, Rittig K, Walcher D, Kratzer W, Hombach V, Haring HU, Koenig W, Marx N. Rapid Effects of Rosiglitazone Treatment on Endothelial Function and Inflammatory Biomarkers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1665-1670.
-

-
199. Hill Golden S. Prevention of coronary heart disease in the metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Adv Stud Med.* 2002;2:364-370.
 200. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3: 213-9.
 201. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J lipid Res.* 1987;28:613-628.
 202. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo NC, Peltonen M, Jousilahti P. The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all cause mortality among 47 212 middle-aged Finnish men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2005;29:894-902.
 203. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977.
 204. Hunt JV, Dean RT, Wolff SP. Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation: glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes and ageing. *Biochem J.* 1988;256:205-212.
 205. Infante C, Rubio-Colavida JM. La prevalencia del consumo de tabaco. *Adicciones,* 2004;16(Supl 2);66-73.
 206. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2004. 2005;29(2):49-53.
 207. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 1998. Tomo I. Resultados Básicos. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2001.
 208. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 1999. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2002.
-

-
209. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 2001. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2004.
 210. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria 2001. Disponible en: <http://www.ine.es>. Madrid 2005.
 211. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria 2003. Online: <http://www.ine.es/inebase/cgi/um?M=%2Ft15%2Fp414%2Fa2003%2F&O=pcaxis&=&L=0>. Madrid. 2005
 212. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide definition of the Metabolic Syndrome. Apr 14, 2005. Disponible en: www.idf.org/webcast.
 213. IOTF. The global challenge of obesity and the International Obesity Task Force. Disponible en: <http://www.iuns.org/features/obesity/tabfig.htm>.
 214. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
 215. Jackson CA, Yudkinis, Forrest RD. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community: the Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 1992;17:111-123.
 216. Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ.* 2000;320:659-61.
 217. Jarret R. Type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease: chicken, egg or neither? *Diabetología* 1984;26:99-102.
 218. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year followup in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029-1036.
 219. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V). *Arch Int Med.* 1993;153:154-183.
-

-
220. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). *Arch Int Med.* 1997;157:2413-2446.
221. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7). *Hypertension* 2003;42:1206
222. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand.* 1987;221:253-260.
223. Junta de Andalucía, Consejería de Salud. Riesgo Vascular: Proceso Asistencial Integrado. Consejería de Salud. Sevilla 2003.
224. Kagan A, Harris BR, Winkelstein W Jr, Johnson KG, Kato H, Syme SL, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Demographic physical dietary and biochemical characteristics. *J Chron D.* 1974;27:345-364.
225. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
226. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience. *Ann Intern Méd.* 1961;55:33-50.
227. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1976;38:46-51.
228. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979;241:2035-2038.
-

-
229. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59:8-13.
 230. Kannel WB, Wilson WF. An update on coronary risk factors. *Med Clin of North America* 1995;79:951-971.
 231. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol.* 1976;37:269-282.
 232. Kannel Wg. Higgins M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens* 1990;8(5):S3-S8.
 233. Karathanasis SK, McPherson J, Zannis VI, Breslow JL. Linkage of human apolipoproteins A-I and C-III genes. *Nature* 1983;304:371-373.
 234. Kelley DE, Mintun MA, Watkins SC, Simoneau JA, Jadali F, Fredrickson A, Beattle J, Theriault R. The effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity on glucosetransport and phosphorylation in skeletal muscle. *J Clin Invest.* 1996;97:2705-2713.
 235. Key TJ, Schatzkin A, Willet WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr.* 2004; 7: 187-200.
 236. Keys A, Anderson JT, Grande F. Prediction of serum cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet* 1957;2:959-966.
 237. Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet, IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965;14:776-787.
 238. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R et al. The Seven Countries Study: 2289 deaths in 15 years. *Prev Méd.* 1984;13:141-154.
 239. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed 15 years. *Circulation.* 1963;28:381-395.
 240. Keys A. Seven countries: a multivariate analysis on death and coronary heart disease. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press 1980.
-

-
241. Kim KS, Owen WL, Williams D, Adams-Campbell LL. A comparison between BMI and Conicity index on predicting coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol.* 2000;10:424-31.
242. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.
243. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-268.
244. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, et al. Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine (UKPDS 60). *Stroke* 2002;33:1776-81.
245. Kowal RC, Herz J, Weisgraber KH, Mahley RW, Brown MS, Goldstein JL. Opposing effect of apo E and C on lipoprotein binding to low density lipoprotein receptor related protein. *J Biol Chem.* 1990; 265:10771-10779.
246. Koya D, King GL. Protein-Kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47:859-866.
247. Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LM, Chistlieb AR. Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am J Méd.* 1991;90:56-61.
248. Kullo IJ, Cassidy AE, Peyser PA, Turner ST, Sheedy PF 2nd, Bielak LF. Association between metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic adults. *Am J Cardiol.* 2004;94:1554-1558.
249. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, Evans A, Tuohimilehto J, for the WHO MONICA Project. Estimating the contribution of changes in classical risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:675-687.
250. Kuusi T, Nieminen MS, Ehnholm C, Yki-Jarvinen H, Valle M, Nikkila EA et al. Apo E polymorphism and coronary artery disease: increased prevalence of E4 in angiographically verified coronary patients. *Atherosclerosis* 1989;9:237-241.
-

-
251. Laakso M, Edelman SU, Breditel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. *J Clin Invest.* 1990;85:1844-1852.
252. Laclaustra Gimeno M, Cuenca Campillo JA, González García P, Portero Pérez P, Serrano Aísa PJ, Luengo Fernández E, Casasnovas Lenguas JA, Ferreira Montero I, Cía Gómez P. “Relación entre tensión arterial y medidas ponderales en una cohorte de varones estudiada durante 15 años”. VII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión. Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, Madrid 2002. *Hipertensión* 2002;19 supl 2):1-34.
253. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia, En *Principios de epidemiología del medicamento* 2ª ed. Barcelona, Masson-Salvat, 1993,1-15.
254. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Méd.* 1988;318:1728-1733.
255. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J.* 2006; 22 Feb. (Epub ahead of print).
256. Lean ME, Han TS, Deurenberg P. Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:4-14.
257. Ledet T, Heickendorff L, Rasmussen LM Cellular mechanisms of diabetic large vessel disease. En: Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus.* Chichester: J. Wiley & Sons, 1992; 1435-1446.
258. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-age patients with NIDDM. *Diabetes* 1997;46:1354-1359.
259. Lenzen HJ, Assman G, Buchwalsky R, Schulte H. Association of apo E polymorphism, LDL and CAD. *Clin Chem.* 1986;32:778-781.
-

-
260. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results: I. Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-364.
261. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results: II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-374.
262. Liu S, Manson JE. What is the optimal weight for cardiovascular health?. *BMJ* 2001;322:631-632.
263. Llisterri JL, Rodríguez G, Alonso FJ, Lou S, Divisón JA, Santos JA, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:165-71.
264. Lloyd-Jones DM, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, Massaro J, Silbershats H, Wilson PWF. Applicability of cholesterol-lowering primary prevention trials to a general population. The Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2001;161:949-954.
265. Lobos-Bejarano JM, Royo-Bordonada MA y Brotons-Cuixart C. Uso de tablas de riesgo cardiovascular en personas mayores. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(11):436-9
266. Lopes-Virella MF, Virella G. Cytokines, modified lipoproteins and arteriosclerosis in diabetes. *Diabetes* 1996;45(suppl 3):40-44.
267. López García-Aranda V, García Rubira JC. Tabaco y enfermedad coronaria. *Rev Lat Cardiol*. 2001; 22:242-8.
268. López Miranda J, Ordovás JM, Pérez Jiménez F. Interacción genes-dieta como determinante de las concentraciones plasmáticas de colesterol. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:546-551.
269. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. The Task Force on betablockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-62.
-

-
270. Luscher TF. The endothelium and cardiovascular disease a complex relation. *N Engl J Med.* 1994;330:1081-1083.
271. MacCance Dr, Dyer Dg, Dunn JA, Baiilie KE, Thorpe SR, Baynes JW, et al. Maillard reaction products and their relation to complications in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993; 91:2470-2478.
272. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
273. Maiques Galán A, Morales MM, Franch M, Alfonso MD, Moreno-Manzanaro P, García JM. Cálculo del riesgo coronario de los pacientes incluidos en el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. *Aten Primaria* 1995;15:86-92.
274. Maiques Galán A. Valoración del riesgo cardiovascular. ¿Qué tabla utilizar?. *Aten Primaria* 2003;32(10):586-9.
275. 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.
276. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45.
277. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995;333(11):677-85.
278. Marín R, De la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR y Gorostidi M, en representación de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía sobre el diagnóstico y
-

-
- tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125(1):24-34.
279. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary risk function to southern Europe Mediterranean areas. *J Epidemiol Comm Health*. 2003;57:1-6
280. 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.
281. Marrugat J, Fiol M, Sala J, Tormo MJ, Segura A, Muñoz J, et al. Variabilidad geográfica en España en las tasas de incidencia y mortalidad poblacionales por infarto agudo de miocardio en el estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(Supl 2):71.
282. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-261.
283. Martin JL, Wilson JR, Ferraro N, Laskey WK, Kleaveland JP, Hirshfeld JW Jr. Acute coronary vasoconstrictive effects of cigarette smoking in coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1984;54:56-60.
284. Martínez Larrad MT, Fernández Pérez C, González Sánchez JL, López A, Fernández Álvarez J, Reviriego J, et al, por el Grupo de Estudio de Atención Primaria de Segovia. Prevalencia del síndrome metabólico (Criterios ATP-III). Estudio de base poblacional realizado en áreas rural y urbana de la provincia de Segovia (España). *Med Clin (Barc)*. En prensa 2005.
285. Masana L. ¿Por qué no calculamos el riesgo cardiovascular global de nuestros pacientes?. *Clin Invest Arterioscl*. 2004;16(6):247-9.
286. Masana Marín LL. Cálculo del riesgo cardiovascular global. ¿Una utopía? *Med Clin (Barc)*. 2004;123:702-3.
-

-
287. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila JS, Pavesi M, et al, and the REGICOR Investigators. High prevalence of cardiovascular risk factors in Girona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Comm Health* 1998;52:707-15.
288. Mata I, López Bescós L, Heras M, Banegas JR, Marrugat J, Villar F, Muñiz J. *Cardiopatía isquémica en España. Análisis de la situación*. Centro de publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2001. ISBN: 84-7670-596-4. Online: http://www.msc.es/planificacion_sanitaria/totalplasan.htm.
289. Mataix Verdú J, Llopis González J, Martínez de Victoria E, Montellano Delgado MA, López Frias M, Aranda Ramírez P. *Valoración del estado nutricional de la Comunidad Autónoma de Andalucía*. Granada: Dirección General de Salud Pública y Participación de la Junta de Andalucía, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos de la Universidad de Granada, Escuela Andaluza de Salud Pública; 1999.
290. Materson B, Reda D, Preston R, Cushman W, Massie BM, Freis ED, et al. Response to a second single antihypertensive agents use as monotherapy for a hipertensión after failure of the initial drug. *Arch Intern Med*. 1995;155:1757- 62.
291. Mayoral Sanchez E. Framingham está en Massachussets. *Aten Primaria*. 2005; 35(8):392-401.
292. McClain DR, Crook ED. Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes* 1996; 45: 1003-1009.
293. McGee DL; Diverse Populations Collaboration. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol*. 2005;15:87-97.
294. Meco JF, Pintó X. Cálculo del riesgo cardiovascular. *Clin. Inves. Arteriosclerosis* 2002;14(Sup 4):198-208.
295. Menotti A, Lanti M, Puddu E, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European population: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000;84:238-4.
-

-
296. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J*. 2000;21:365-70.
 297. Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, Sarna S. Baseline serum cholesterol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. *BMJ* 1998;316:1127-1130.
 298. Miguel F, García Ortiz A, Montero MJ. Prevención primaria con estatinas, consensos y tablas de riesgo. *Aten Primaria*. 2005;36:31-8.
 299. Millan Nuñez-Cortes J. Cálculo del riesgo cardiovascular en la población española según el modelo del estudio DORICA. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(17): 678-9
 300. Miller GJ, Esnouf MP, Burgess AI, Cooper JA, Mitchell JP. Risk of coronary heart disease and activation of factor XII in middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2103-6.
 301. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Control de la Hipertensión Arterial en España, 1996. Madrid: MSC; 1996.
 302. Ministerio de Sanidad y Consumo. Control de la colesterolemia en España 2000: un instrumento para la prevención cardiovascular. Madrid: MSC; 2000.
 303. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España 2003. Madrid MSC. Online: [www.msc.es /salud/epidemiología/ies/encuesta_2003/encuesta.htm](http://www.msc.es/salud/epidemiología/ies/encuesta_2003/encuesta.htm) (2005).
 304. Ministerio de Sanidad y Consumo. Indicadores de Salud. Cuarta evaluación en España del Programa Regional Europeo Salud para Todos. Dirección General de Salud Pública. Madrid: MSC; 1999. Online: www.msc.es/sns/sistemas_informacion/estadisticasSanitarias/indicadoresSalud/cont_indicadoresSalud.htm (2005).
 305. Ministerio de Sanidad y Consumo. Información y Estadística Sanitaria. Mortalidad por causa de muerte 1991-2002 España y comunidades autónomas. Madrid: MSC. Online: <http://www.msc.es/Diseno/sns/snssistemasinformacion.htm> (2005).
-

-
306. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Nacional de Prevención del tabaquismo. 2003. Madrid: MSC. Disponible en: www.msc.es.
307. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286:1195-200.
308. Montes A, Pérez M, Gestal JJ. Impacto del tabaquismo sobre la mortalidad en España 2004; *Adicciones*, 16 (Supl. 2).
309. Moreno Esteban B, Lopez de la Torre M: La Diabetes Mellitus y sus complicaciones. Ediciones Lilly. Madrid. 2000.
310. Mostaza JM, Vicente I, Taboada M, Laguna F, Echaniz A, García-Iglesias F, Lahoz C. La aplicación de las tablas del SCORE a varones de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo en comparación con la función de Framingham. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(13):487-90
311. Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248:1465-1477.
312. Muñiz J, Gabriel R, Castro A. Naturaleza e intensidad de la relación de la HTA con la enfermedad cardiovascular. En M. De la Figuera, J. Arnau y C. Brotons (Eds.), *Hipertensión Arterial en Atención Primaria: evidencia y práctica clínica 2002*; (pp. 3-10). Barcelona: EUROMEDICE. Ediciones Médicas, SL.
313. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002;143(6): 961-5.
314. Muros M, Rodríguez-Ferrer C. *Atherosclerosis* 1996;121:13-21.
315. Mykkanen L, Kuusisto J, Haffner, S.M, Pyorala K, Laakso M. Hyperinsulinemia predicts multiple atherogenic changes in lipoproteins in elderly subjects. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1994;14:518-526.
316. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction. *Circulation* 1991; 83: 2154.
-

-
317. Neal B, Mac Mahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists's Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
 318. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam C A, Fox KAA, Boon NA, Webb DJ. Endothelial Dysfunction, Impaired Endogenous Fibrinolysis, and Cigarette Smoking a Mechanism for Arterial Thrombosis and Myocardial Infarction. *Circulation* 1999;99:1411-1415.
 319. O'Callaghan P, Meleady R, Fitzgerald T, Graham I, and the European COMAC group. Smoking and plasma homocysteine. *Eur Heart J.* 2002;23:1580-6.
 320. O'Keefe, JH Miles JM, Harris WH, Moe RM, Mc Callister BD. Improving the adverse cardiovascular prognosis of type 2 diabetes. *Mayo Clinic Proc.* 1999;74: 171-180.
 321. O'Rourke MF. From theory into practice. Arterial hemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens.* 2002;20:1901-1915.
 322. Observatorio Español sobre Drogas. Encuesta Domiciliaria sobre Consumo de Drogas en España. 2001. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas, Ministerio del Interior. 2002.
 323. Observatorio Español sobre Drogas. Encuesta sobre drogas a población escolar. 2002. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas, Ministerio del Interior. 2003.
 324. Observatorio Español sobre Drogas. Informe nº 6. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas, Ministerio del Interior. 2003.
 325. O'Donnell CJ. Family history, subclinical atherosclerosis, and coronary heart disease risk. Barriers and opportunities for the use of family history information in risk prediction and prevention. *Circulation.* 2004;110:2074-6.
-

-
326. Olalla MT, Medrano MJ, Sierra MJ, Almazán J. Time trends, cohort effect and spatial distribution of cerebrovascular disease mortality in Spain. *Eur J Epidemiol.* 1999;15:331.
327. Onat A, Hergenc G, Turkmen S, Yazici M, Sari I, Can G. Discordance between insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. *Metabolism.* 2006;55:445–452.
328. Organización Mundial de la Salud. Promoción del Uso Racional de Medicamentos: Componentes Centrales. Ginebra. OMS 2002.
329. Organización Mundial de la Salud. The Rational Use of Drugs. Report of the Conference of Expert. Ginebra. OMS 1985.
330. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini Ch et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-1954.
331. Pardell Alenta H, Armario García P, Hernández del Rey R. Tabaco, presión arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2003;20:226-33.
332. Pardell H, Tresserras R, Salto E, Armario P, Hernandez del Rey R. Management of hypertensive who smokes. *Drugs* 1998;56: 177-87.
333. Parving HH., Lehnert H, Bröchner-Montensen J, Gomis R, Andersen S y Arner P. The effect of Ibersartan on the development of diabetic nephropathyc in patients with type 2 diabetes. *N. Eng. J Med.* 2001; 345: 870-8
334. Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Análisis comparativo de indicadores en los Estudios de Utilización de Medicamentos. *Medifam* 2002;12:7-12.
335. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the athobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990;264:3018-3024.
-

-
336. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masià R, Marrugat J, and the REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol.* 1998; 27:599-604.
 337. Picó Alfonso A, Orozco Beltrán D. Guía Clínica de actuación en Diabetes y Riesgo Cardiovascular. Escuela Valenciana de Estudios de la Salud. 2006.
 338. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2000;321:1-5.
 339. Pinto X, Ros E. Lípidos séricos y predicción del riesgo cardiovascular: importancia de los cocientes colesterol total/colesterol HDL y colesterol LDL/colesterol HDL. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2000;12:267-284.
 340. Plan Integral de Atención a las Cardiopatías de Andalucía 2005-2009. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Sevilla, 2005.
 341. Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007. Madrid: MSC 2003.
 342. Plaza Pérez I, Villar Alvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez F, Maiquez Galán A, Casanovas Lenguas JA, et al. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:815-837.
 343. Poulriot MC, despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nedeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-468.
 344. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J.* 1998;19:1434-1503.
 345. Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998. *Hypertension* 2001;38: 827-832.
-

-
346. Prospective Studies Collaboration, Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647-1653.
 347. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
 348. Pugsley MK. The angiotensin-II (AT-II) receptor blocker olmesartan reduces renal damage in animal models of hypertension and diabetes. *Proc West Pharmacol Soc.* 2005;48:35-8
 349. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiological view. *Diabetes Metab Rev.* 1987;3:463-524.
 350. Ramos R, Solanas P, Cerdón F, Rohlfed I, Elosua R, Sala J, Masiá R, Faixedas MT, Marrugat J. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(14): 521-6
 351. Rauh G. Familial defective apolipoprotein B 100: clinical characteristics of 54 cases. *Atherosclerosis* 1992;92:233-241.
 352. Reardon MF, Nestel PJ, Craig H, Harper RW. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. *Circulation* 1985;71:881-888.
 353. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286–288.
 354. Reaven G: Banting Lecture 1998. Role of insulin-resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
 355. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-397.
 356. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363–369.
-

-
357. Rigotti NA, Pasternak RC. Cigarette smoking and coronary heart disease. *Cardiol Clin North*. 1996;14:51-68.
358. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585-91.
359. Roca-Cusachs A, Merino J, Aranda P, Gil V, Guayta R, Abellán J, et al. La observancia terapéutica en el paciente hipertenso. Madrid: Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial; 1996.
360. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GL. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest*. 1996;97:2859-2865.
361. Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR, García Colmenero C, Rey Calero J. Lower consumption of wine and fish as a possible explanation for higher ischaemic heart disease mortality in Spain's Mediterranean region. *Int J Epidemiol*. 1996;25:1196-1201.
362. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Graciani MA, Hernández Vecino R, Rey Calero J. El consumo de alimentos y nutrientes en España en el período 1940-1988. Análisis de su consistencia con la dieta mediterránea. *Med Clin (Barc)*. 1996;106:161-168.
363. Rodríguez Artalejo F, Graciani MA, Banegas JR, Martín-Moreno JM, Sabaté J, Rey Calero J. El consumo de alimentos y nutrientes en España en el período 1940-1988 (II). Un estudio comparativo de las principales fuentes de información sobre consumo alimentario. *Med Clin (Barc)*. 1996;107:446-452.
364. Rodríguez Artalejo F, Guallar Castellón P, Banegas Banegas JR, Gutiérrez-Fisac JL, Rey Calero J. The association between mortality from ischaemic heart disease and mortality from leading chronic diseases. *Eur Heart J*. 2000;21:1841-1852.
-

-
365. Rodríguez Artalejo F, Guallar Castellón P, Banegas Banegas JR, Rey Calero J. Variación geográfica en las hospitalizaciones y la mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva en España, 1980-1993. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:776-782.
366. Rodríguez Artalejo F, López García E, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas Banegas JR, Lafuente Urdinguio PJ, Domínguez Rojas V. Changes in the prevalence of overweight and obesity and their risk factors in Spain, 1987-1997. *Prev Med.* 2002;34:72-81.
367. Rodríguez Artalejo, F., Banegas Banegas, J.R., Guallar-Castillón, P. La mortalidad cardiovascular disminuye, ¡pero los muertos aumentan!. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001;13:68-69.
368. Rodríguez-Artalejo F, Banegas J. De la ecuación de Framingham a la prevención cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121: 334-336.
369. Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar P, Rey-Calero J. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y “emergentes”: implicaciones para la investigación y la prevención. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001;13(supl 1):15-22
370. Ros Rahola E, Fisac C, Pérez-Heras A. ¿Qué es realmente la dieta mediterránea? *FMC* 1998;5:557-571.
371. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981;30:219-225.
372. Rubiés-Prat J, Botet JP. Hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular. ¿Fin de la controversia? *Med Clin (Barc)*. 2003;120(8):303-7.
373. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:218–225.
374. Ruilope LM, Suárez C. Las asociaciones de fármacos: alternativa en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Med Clin*. 1995;104:620-2.
-

-
375. Ruíz Villaverde G. Predicción de riesgo cardiovascular y su importancia en la prescripción terapéutica de una cohorte de pacientes hipertensos derivados desde atención primaria a endocrinología. Granada. 2005.
376. Sacks FM. The role of high density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. The Expert Group on HDL Cholesterol. *Am J Cardiol.* 2002;90:139-43.
377. Salonen JT, Salonen R, Seppanen K, et al. HDL, HDL2 and HDL3 subfractions and the risk of acute myocardial infarction: a prospective population study in eastern Finnish men. *Circulation* 1991;84:129-39.
378. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D on behalf of the Task Force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. *Eur Heart J.* 1997;18:1231-48.
379. Sanz Granda A. Impacto económico y sanitario de las intervenciones en diabetes tipo 2: base económica de la intervención. *El Farmacéutico* 2005;337: 76-84.
380. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Johnson S et al. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1105-1113.
381. Schillaci G, De Simone G, Reboldi G, Porcellati C, Devereux RB, Verdecchia P. Change in cardiovascular profile by echocardiography in low-or-medium risk hypertension. *J Hypertens.* 2002;20:1519-25.
382. Scott M. Grundy; James I. Cleeman; C. Noel Bairey Merz; H. Bryan Brewer, Jr; Luther T. Clark; Donald B. Hunninghake; Richard C. Pasternak; Sidney C. Smith, Jr; Neil J. Stone; for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
-

-
383. Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. Recommendations of the Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J.* 1998;19:1434-503.
384. Sedgwick JEC. Absolute, attributable, and relative risk in the management of coronary heart disease. *Heart.* 2001;85:491-2.
385. Seidel" JC, Bouchard C. Visceral fat in relation to health: is it a major culprit or simply aninnocent bystander?. *Int J Obes.* 1997;21:626-631.
386. Semenkovich CF, Heinecke JW. The mystery of diabetes and atherosclerosis. *Diabetes* 1997;46:327- 334.
387. Serra Majem L, Ribas Barba L, García Closas R, Ramon Torrell JM, Salvador Castell G, Farran Codina A, et al. *Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana (1992-93). Avaluació dels hàbits alimentaris, el consum d'aliments, energia i nutrients, i de l'estat nutricional mitjançant indicadors bioquímics i antropomètrics.* Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social; 1996.
388. Serra Majem L. Evaluación del estado nutricional de la población canaria (ENCA, 1997-1998). *Arch Latinoam Nutr.* 2000;50(Supl 1):1-70.
389. Serra-Majem L, Ribas L, Lloveras G, Salleras L. Changing patterns of fat consumption in Spain. *Eur J Clin Nutr.* 1993;47(Supl 1):13-20.
390. Serrano Ríos M. El síndrome metabólico: ¿una versión moderna de la enfermedad ligada al estrés?. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(7):768-71.
391. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronay and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT- LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1149-58.
-

-
392. Shaw JE, Hodge AM, Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999; 42:1050-1054.
393. Shelburne F, Hanks J, Myers W, Quarfordt S. Effect of apoproteins on hepatic uptake of triglyceride emulsions in the rat. *J Clin Invest.* 1980;65:652-658.
394. Shepherd J, Cobb 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.
395. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.* 1989;298:789-794.
396. Siles Gutiérrez M, AvilaMuñoz L, Gomez Juanes V. Sistema de codificación de principios activos y Dosis Diarias Definidas del INSALUD. 2ª Ed. Madrid: MSC 2002.
397. Siles Gutierrez M, Goldaracena Tanco M, Avila Muñoz L, Crespo Sánchez-Eznarriaga B, Consumo de hipolipemiantes en España, 1987-2000. *Rev Esp Salud Publica* 2001;75:129-142.
398. Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988;11:821-827.
399. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses-sometimes informative, usually misleading. *Br Med J.* 1999;318:1548-1551.
400. Smith SC, Jackson R, Pearson TA, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O, et al. Principles for National and Regional Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. A scientific statement from the world heart and stroke forum. *Circulation* 2004;109:3112-21.
401. Smith W (1977). Epidemiology of hypertension. *Med Clin North Am* 1997;61: 604-608.
-

-
402. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. Rev Hipertensión 2005;22 (Supl 2):3-8.
403. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). (Consultado 28/11/2005). Guía de Prevención Cardiovascular en Atención Primaria. Grupo de Trabajo de Prevención Cardiovascular. Disponible en: <http://www.papps.org/publicaciones/cardio.pdf>.
404. Sowers JR, FACP, FAHA. Obesity as a cardiovascular risk factor. Am J Med. 2003; 115:37S-41S.
405. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. J Hypertens. 2003;21:1055-76.
406. Stafford RS, Becker CG. Cigarette smoking and atherosclerosis. En Fuster V, Ross R, Topol EJ eds. Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia 1996; Lippicott-Raven: 303-325.
407. Stamler J, Stamler E y Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: U.S. Population data. Archives of Internal Medicine 1993; 153:598-615.
408. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16:434-444.
409. Stamler J, Wentworth DN, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) JAMA 1986;256:2823-2828
410. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. JAMA 1996;276:882-8.
-

-
411. Stein O y Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999;144:285-301.
 412. Stern M. Diabetes and cardiovascular disease: the common soil hypothesis. *Diabetes* 1995;44:369-374.
 413. Stern MP, Peterson JK, Haffner SM, Hazuda HP, Mitchell BD. Lack of awareness and treatment of hyperlipidemia in type 2 diabetes in a community survey. *JAMA* 1989;262:360-364.
 414. Stern MP. Glycemia and cardiovascular risk. *Diabetes Care* 1997;20:1501-1502.
 415. Stevens J, Cain J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998; 338:1-7.
 416. Stevens RJ, Kothari V, Alder AI, et al. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci. (Lond)* 2001;101:671-679.
 417. Stiko-Rahm A, Wiman B, Hamsten A, Nilsson J. Secretion of PAI-1 from cultured human umbilical vein endothelial cells is induced by very low density lipoprotein. *Arteriosclerosis* 1990;10:1067-1073.
 418. Stout RW. Glucose inhibits replication of cultured human endothelial cells. *Diabetologia* 1982;2:436-439.
 419. Stout RW. Insulin and atheroma. 20 year perspective. *Diabetes Care* 1990;13:631-654.
 420. Szczech R, Hering D, Narkiewicz K. Smoking and cardiovascular risk: new mechanisms and further evidence for a 'guilty' verdict. *J Hypertens.* 2004;22:31-34.
 421. The 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.
-

-
422. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-7.
 423. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality. Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-621.
 424. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-67.
 425. The Hypertension in Diabetes Study Group (HDS). II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypert* 1993;11:319-325.
 426. The Hypertension in Diabetes Study Group (HDS). Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypert* 1993; 11:309-317.
 427. The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight, ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final report of the Pooling Project. *J Clin Epidemiol.* 1978;31:201-306.
 428. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2003; 10(suppl 1):S1-S78.
 429. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) Final report. *Circulation.* 2002;106:3143-421.
 430. Tojo Sierra R, Leis Trabazo R. Estudio Galinut. Santiago de Compostela: Conselleria de Sanidad-Departamento de Pediatría; 1999.
-

-
431. Tomás Abadal L, Puig T, Balaguer Vintó I. Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:15-20.
432. Tomás Abadal L, Varas Lorenzo C, Perez I, Puig T, Balaguer Vintó I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1146-1154.
433. Tormo Díaz MJ, Navarro Sánchez C, Chirlaque López MD, Pérez Flores D. Cardiovascular risk factors in the region of Murcia, Spain. *Rev Esp Salud Publica* 1997;71:515-29.
434. Traub O, Van Bibber R. The role of nitric oxide in insulin-dependent diabetes mellitus-related vascular complications. *West J Med*. 1995;162:439-445.
435. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999;353:1547-1557.
436. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Butpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med*. 1999;340:677-684.
437. Tur JA, Obrador A. Estudio de Nutrición de las Islas Baleares. (ENIB, 1999-2000). Libro blanco de la alimentación y la nutrición en las Islas Baleares. Vol. 1. *Rev Cien IEB*. 2002; 27:1-120
438. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *Br Med J*. 1998;316:823-828.
-

-
439. Tybjaerg-Hansen A, Humphries SE. Familial defective apolipoprotein B.-100: a single mutation that causes hypercholesterolemia and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1992;96:91-107.
440. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
441. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J*. 1998;317:713-720.
442. Valdez R. Second thoughts. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:955-956.
443. Van der Hoogen P, Feskens EJM, Nagelkerke L, Menotti A, Nissinen A y Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *Journal Medical* 2000; 342:1-8.
444. Varela G, Moreiras O, Carbajal A, Campo M. Estudio Nacional de Nutrición y Alimentación 1991. Tomo I. Encuesta de Presupuestos Familiares 1990-91. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 1995.
445. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto Pedro E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de DM tipo 2. *Med Clin*. 2000;115:534-539.
446. Vega GL, Grundy SM. In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *J Clin Invest*. 1986;78:1410-1414.
447. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the Seven Countries study. *JAMA* 1995;274:131-6.
-

-
448. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Del Rey Calero J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)*. 1998;110:321-7.
449. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR. Reducir las enfermedades cardiovasculares. En: Álvarez Dardet C, Peiró S, editores. *La Salud Pública ante los Desafíos de un Nuevo Siglo. Informe SESPAS 2000*. Madrid: SESPAS, 2000.
450. Villar Álvarez F, Banegas JR, Donato Campos J.M, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: Hechos y cifras. *Informe SEA 2003*. Madrid 2004.
451. Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Lorenzo Piqueras J, Vilaseca Canals J, et al. Prevención cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria* 2001;28 (Supl 2):13-27.
452. Villar Álvarez F, Mata López P, Plaza Pérez I, Pérez Jiménez F, Maiques Galán Antonio, Casanovas Lenguas JA, Banegas Banegas JR, Tomás Abadal L, Rodríguez Artalejo F, Gil López E. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(6): 815-837.
453. Vioque J, Quiles J. Encuesta de nutrición y salud de la Comunidad Valenciana, 1994. Alicante: Departamento de Salud Pública.Universidad Miguel Hernández; 2003.
454. Wajchenberg BL. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21:697-738.
455. Walker SP, Rimm EB, Aschiero A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fatdistribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol*. 1996;144:1143-1150.
456. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effect of diabetes and level of glycemia on all cause and cardiovascular mortality: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1995;18:258-268.
-

-
457. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint FAO/ WHO Expert consultation. WHO Technical report series 916. WHO: Geneva; 2003.
458. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Technical report series 894. Geneva: WHO; 2000.
459. WHO. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva WHO, 1998
460. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 1980;46:649-54.
461. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
462. Wilson PWF, Kannel WB, Anderson KM. Lipids, glucose intolerance and vascular disease: the Framingham study. En: Kritchevski D, Pollak OJ, editors. *Monographs on atherosclerosis.* Basel: Karger, 1985; p. 1-11.
463. Wilson PWF, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ. Apo E alleles, dyslipidemia and coronary Heart disease: The Framingham Offspring Study. *JAMA* 1994;272:1666-1671.
464. Windler E, Havel RJ. Inhibitory effect of C apolipoproteins from rats and humans on the uptake of TG-rich lipoproteins and their remnants by the perfused rat liver. *J Lipid Res.* 1985;26:556-565.
465. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.
-

-
466. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43:10-7.
467. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1983-92.
468. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999: 1-59. <http://www.who.int>.
469. World Health Organization. World Health Statistics Annual. 1995. Ginebra: WHO, 1996.
470. Xu CF, Talmud P, Schuster H, Houlston R, Miller G, Humphries S. Association between genetic variation at the apo AI-CIII-AIV gene cluster and familial combined hyperlipidemia. *Clin Genet*. 1994;46:385-397.
471. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, Pinsky D, Stern D. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem*. 1994;269(13):9889-9897.
472. Zamora A, Marrugat J. Pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:751-762.
473. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001;19:1149-1159.
474. Zimmet PZ, Alberti KGMM, Serrano Rios M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(12):1371-6
-

475. Zugasti A, Moreno B. Obesidad, factor de riesgo cardiovascular. Rev Esp Obes 2005; 3 (2): 89-94.

RELACIÓN DE TABLAS.-

Tabla 1.- Mortalidad por ECV por edad y sexo. España 2002. Tasas específicas por edad y sexo por 100.000. Tasas crudas anuales por 100.000. CNE.ISCIII.

Tabla 2.- Mortalidad proporcional según grupo de edad. España, 2001. Elaboración propia.

Tabla 3.- Incidencia estimada de infarto agudo de miocardio por sexo. España 2002. CNE-ISC III.

Tabla 4.- Clasificación del riesgo según Framingham y SCORE.

Tabla 5.- Estratificación del riesgo cardiovascular según la SEH-SEC, OMS/SIH. 2003 y Third Joint European Task Force.

Tabla 6.- Factores que influyen en el pronóstico y se utilizan en la estratificación del riesgo. Adaptada de SEH/SEC, 2003.

Tabla 7.- Métodos cuantitativos para calcular RCV.

Tabla. 8.- Concordancia entre alto y bajo riesgo, según diferentes estudios. Elaboración propia obtenida de Brotons, 2005.

Tabla 9.- ATP III. Nuevas metas para los niveles de cLDL y puntos de corte para cambios terapéuticos del estilo de vida (TLC) y farmacoterapia, en las diferentes categorías de riesgos, basadas en evidencia clínica reciente. Grundy et al., 2004.

Tabla 10.- Puntos de corte para los cocientes colesterol total/HDL-c y LDL-c/HDL-c.

Tabla 11.- Prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la HTA en España. Evolución en los últimos 25 años.

Tabla 12.- Definición y clasificación de la presión arterial.

Tabla 13.- Criterios diagnósticos DM, IFG y IGT.

Tabla 14.- Acción de la insulina en la pared arterial (Herranz, 2000).

Tabla. 15.- Causas de mortalidad en la diabetes (Gonzalez et al., 1999).

Tabla. 16.- Objetivos terapéuticos en la prevención y tratamiento de la ECV en la diabetes (SED, 2004).

-
- Tabla 17.- Diferencias de Criterios en el Diagnostico del Síndrome Metabólico. Elaboración propia obtenida de Grundy et al., 2005.
- Tabla 18.- Actualización de la definición ATP-III. American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. 2005.
- Tabla 19.- Criterios para definir la obesidad en grados, según IMC (OMS,1998).
- Tabla 20.- Clasificación y estratificación de la obesidad, según IMC (SEEDO, 2000).
- Tabla 21.- Valores de riesgo según la distribución de la grasa corporal (datos antropométricos).
- Tabla 22.- Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos.
- Tabla 23.- Factores de riesgo cardiovascular asociados a obesidad visceral.
- Tabla 24.- Codificación de los principios activos. (ATC).
- Tabla 25.- Niveles del código ATC.
- Tabla.- 26.- Valores límites para la clasificación cualitativa del Riesgo Cardiovascular, según los diferentes métodos analizados.
- Tabla 27.- Valores de los coeficientes β y prevalencias del estudio de Framingham (Wilson), para hombres y mujeres.
- Tabla 28.- Valores de los coeficientes β y prevalencias del estudio REGICOR (Marrugat et al.), para hombres y mujeres.
- Tabla 29.- Valores de los coeficientes β y prevalencias del estudio DORICA (Baena y col.), para hombres y mujeres.
- Tabla 30.- Características del grupo sometido a análisis de fiabilidad y validez. Los datos no difieren significativamente de los generales de la muestra en estudio.
- Tabla 31.- Valores de α de Cronbach obtenidos para cada una de las ecuaciones de estimación de riesgo CV. La corrección para diabéticos, en el modelo Score, provoca una disminución en la consistencia interna con respecto al valor calculado por un sistema de referencia.
- Tabla 32.- Valores de correlación y significación en el análisis de validez del método utilizado.
-

-
- Tabla 33.- Variables antropométricas. (pag. 173)
- Tabla 34.- Variables antropométricas según grupos de edad. (pag. 175)
- Tabla 35.- Clasificación Ponderal según IMC. (pag. 177)
- Tabla 36.- Presión Arterial. (pag. 182)
- Tabla 37.- Niveles de Presión Arterial. (pag. 184)
- Tabla 38.-Características antropométricas del grupo de Hipertensos. (pag. 187)
- Tabla 39.- Datos clínicos del grupo de HIPERTENSOS (N=760). (pag. 188)
- Tabla 40.- Datos clínicos de la muestra. (pag. 189)
- Tabla 41.- Clasificación por SEXO y GRUPOS DE COLESTEROL. (pag. 191)
- Tabla 42.- Clasificación por DIABETES y SEXO. (pag. 193)
- Tabla 43.- Grado de Control de la Diabetes en los Pacientes Diabéticos (N=361). (pag. 196)
- Tabla 44.- Prevalencia de la Patología Diabética en Hipertensos (N=760). (pag. 199)
- Tabla 45.- Clasificación de los pacientes por Patología Diabética y Nivel de Colesterol. (pag. 201)
- Tabla 46.-Estimación del Riesgo Absoluto. (pag. 202)
- Tabla 47.- Riesgo estimado por la ecuación original de Framingham-Anderson. (pag. 203)
- Tabla 48.- Análisis de las características operativas del modelo Framingham-Anderson. (pag. 207)
- Tabla 49.- Estimación del Riesgo Proyectado a 60 años. (pag. 208)
- Tabla 50.- Estimación del Riesgo Absoluto para edad \leq 60años. (pag. 209)
- Tabla 51.- Riesgo Comparativo para pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Anderson. (pag. 210)
- Tabla 52-a.-Riesgo Relativo para pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Anderson. (pag. 211)
-

Tabla 52 b.- Estimación del Riesgo Atribuible (RAR), en pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Anderson. (pag. 212)

Tabla 53.- Estimación del NNT, en pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Anderson. (pag. 213)

Tabla 54.- Riesgo estimado por la ecuación de Framingham-Wilson. (pag. 214)

Tabla 55.- Análisis de las características operativas del modelo Framingham-Wilson. (pag.217)

Tabla 56.- Riesgo Comparativo para pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Wilson. (pag. 219)

Tabla 57.- Riesgo Relativo para pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Wilson. (pag. 220)

Tabla 58.- Estimación del Riesgo Atribuible (RAR), en pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Wilson. (pag. 221)

Tabla 59.- Estimación del NNT, en pacientes con RA \geq Moderado, según Framingham-Wilson. (pag. 222)

Tabla 60.- Riesgo estimado por la ecuación adaptada de Regicor. (pag. 223)

Tabla 61.- Análisis de las características operativas del modelo REGICOR. (pag. 226)

Tabla 62.- Aplicación de las propiedades de los diferentes modelos de estimación de riesgo CV. (pag. 228)

Tabla 63.- Aplicación de la Capacidad Predictiva de los diferentes modelos de estimación de riesgo CV. (pag. 229)

Tabla 64.- Riesgo Comparativo para pacientes con RA \geq Moderado, según REGICOR. (pag. 230)

Tabla 65.- Riesgo Relativo para pacientes con RA \geq Moderado, según REGICOR. (pag. 231)

Tabla 66.- Estimación del Riesgo Atribuible (RAR), en pacientes con RA \geq Moderado, según REGICOR. (pag. 232)

-
- Tabla 67.- Estimación del NNT, en pacientes con RA \geq Moderado, según REGICOR. (pag. 233)
- Tabla 68.- Riesgo estimado por la ecuación adaptada de Dorica. (pag. 234)
- Tabla 69.- Análisis de las características operativas del modelo DORICA. (pag. 237)
- Tabla 70.- Riesgo Comparativo para pacientes con RA \geq Moderado, según DORICA. (pag. 239)
- Tabla 71.- Riesgo Relativo para pacientes con RA \geq Moderado, según DORICA. (pag. 240)
- Tabla 72.- Estimación del Riesgo Atribuible (RAR), en pacientes con RA \geq Moderado, según DORICA. (pag. 241)
- Tabla 73.- Estimación del NNT, en pacientes con RA \geq Moderado, según DORICA. (pag. 242)
- Tabla 74.- Riesgo estimado por la ecuación de Score. (pag. 243)
- Tabla 75.- Análisis de las características operativas del modelo DORICA. (pag. 246)
- Tabla 76.- Riesgo Comparativo para pacientes con RA \geq Moderado, según SCORE. (pag. 248)
- Tabla 77.- Riesgo Relativo para pacientes con RA \geq Moderado, según SCORE. (pag. 249)
- Tabla 78. Estimación del Riesgo Atribuible (RAR), en pacientes con RA \geq Moderado, según SCORE. (pag. 250)
- Tabla 79.- Estimación del NNT, en pacientes con RA \geq Moderado, según SCORE. (pag. 251)
- Tabla 80.- Riesgo estimado por las diferentes ecuaciones consideradas. (pag. 252)
- Tabla 81.- Características Operativas De La Guía (CEICP). (pag. 254)
- Tabla 82.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham- Anderson y Framingham- Wilson. (pag. 255)
- Tabla 83.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham- Anderson y la adaptación de Regidor. (pag. 256)
- Tabla 84.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham - Anderson y la adaptación de Dorica. (pag. 257)
-

Tabla 85.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham-Wilson y la adaptación de Regidor. (pag. 258)

Tabla 86.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham-Wilson y Dorica. (pag. 259)

Tabla 87.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Regicor y Dorica. (pag. 260)

Tabla 88.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham - Anderson y Store. (pag. 261)

Tabla 89.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham-Anderson y SCORE para edad ≤ 65 años. (pag. 262)

Tabla 90.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham-Wilson y Dorica. (pag. 263)

Tabla 91.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham-Wilson y SCORE. (pag. 264)

Tabla 92.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Regicor y SCORE. (pag. 265)

Tabla 93.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de REGICOR y SCORE para edad ≤ 65 años. (pag. 266)

Tabla 94.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de DORICA y SCORE. (pag. 267)

Tabla 95.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de DORICA y SCORE para edad ≤ 65 años. (pag. 268)

Tabla 96.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham - Anderson y la Guía Terapéutica de la CEIPC. (pag. 269)

Tabla 97.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de Framingham - Wilson y la Guía Terapéutica de la CEIPC. (pag. 270)

Tabla 98.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de REGICOR y la Guía Terapéutica de la CEIPC. (pag. 271)

Tabla 99.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de DORICA y la Guía Terapéutica de la CEIPC. (pag. 272)

Tabla 100.- Comparación del riesgo estimado entre las ecuaciones de SCORE y la Guía Terapéutica de la CEIPC. (pag. 273)

Tabla 101.- Características de los Pacientes clasificados como TRATABLES, por los diferentes Modelos utilizados. (pag. 274)

Tabla 102.- Clasificación de pacientes como Riesgo Tratable, en relación con FRCV. (pag. 275)

Tabla 103.- Características de los grupos discrepantes clasificados como NO TRATABLES frente a los clasificados por SCORE como TRATABLES. (pag. 276)

Tabla 104.- Características de los grupos discrepantes clasificados como NO TRATABLES frente a los clasificados por SCORE como TRATABLES En edad ≤ 65 años. (pag. 278)

Tabla 105.- Características de los pacientes clasificados como TRATABLES, según las ecuaciones de Framingham y sus adaptaciones. (pag. 279)

Tabla 106.- Número de prescripciones realizadas en los diferentes grupos y subgrupos terapéuticos. (pag. 280)

Tabla 107.- Número de pacientes a los que se prescribieron fármacos cardiovasculares en monoterapia y en asociación. (pag. 282)

Tabla 108.- Clasificación de los fármacos prescritos y pacientes tratados. (pag. 287)

Tabla 109.- Comparación de los diferentes factores de riesgo en cuanto a prevalencia, tratamiento, control y eficacia. (pag. 288)

Tabla 110.- Estadística de uso de medicamentos. Estudio Granada. (pag. 292)

Tabla 111.- Coste de Tratamiento-Día (CTD) de fármacos específicos. (pag. 298)

Tabla 112.- Coste de Tratamiento-Día (CTD) por Sexo y Hábitos. (pag. 299)

Tabla 113.- Coste de Tratamiento-Día (CTD) por FRCV. (pag. 300)

Tabla 114.- Coste de Tratamiento-Día (CTD) por FRCV. (pag. 301)

Tabla 115.- Coste de Tratamiento-Día, según las modalidades de Riesgo establecidas por las distintas ecuaciones. (pag. 302)

Tabla 116.- Coste de tratamiento Día de pacientes Tratables y No Tratables. (pag. 307)

Tabla 117.- Coste de Tratamiento Día según NNT (euros/día). (pag. 312)

RELACIÓN DE FIGURAS.-

Fig. 1- En el gráfico se representa la mortalidad general por todas las causas, en España (Adaptación de Villar et al. Evaluación del riesgo cardiovascular en la población española. 2002).

Fig. 2a- Evolución de la Mortalidad por Cardiopatía Isquémica por sexo. España 1951-2002. Tasas anuales ajustadas por edad (población estándar europea) por 100.000.

Fig. 2b.- Evolución de la Mortalidad por Enfermedad cerebrovascular por sexo. España 1951-2002. Tasas anuales ajustadas por edad (población estándar europea) por 100.000. CNE.ISCIII.

Fig. 3.- En el gráfico se representa la mortalidad general por las distintas ECV, en España (Adaptación de Villar et al. Evaluación del riesgo cardiovascular en la población española. 2002).

Fig. 4.- Mapa de la tasa de mortalidad cardiovascular en las diferentes CCAA, 1999. (Del Informe de la SEA, 2003.).

Fig. 5.- Evolución de la tasa de mortalidad cardiovascular en España entre 1975-1999. (Del Informe de la SEA, 2003).

Fig. 6.- Morbilidad hospitalaria por cardiopatía isquémica por sexo. España 1977-2002. CNE-ISCIII.

Fig. 7.- Morbilidad Hospitalaria por Enfermedad Cerebro-vascular por Sexo. España 1977-2002. CNE-ISCIII.

Fig. 8.- Fracción poblacional (%) atribuible a diferentes FRCV en España. (Adaptada de Banegas et al., 2002).

Fig. 9.- Alteraciones procoagulantes en la diabetes (Herranz, 2000).

Fig. 10.- Nexo de unión entre diabetes tipo 2 y aterosclerosis (Herranz, 2000).

Fig.11.- Grasa visceral y sensibilidad a la insulina. Papel de los ácidos grasos libres (Wajchenberg, 2000).

Figura 12.- Composición por sexos. (pag. 174)

-
- Figura 13.- Edad de Riesgo. (pag. 176)
- Figura 14.- Características antropométricas de la muestra. (pag. 178)
- Figura 15.- Características antropométricas según grupos de edad. (pag. 179)
- Figura 16.- Clasificación ponderal de la muestra. (pag. 180)
- Figura 17.- Valores porcentuales en clasificación ponderal de la muestra. (pag. 181)
- Figura 18.- Presión Arterial. (pag. 183)
- Figura 19.-Clasificación según niveles de P.A. (SEC/SEH). (pag. 185)
- Figura 20.- Clasificación porcentual, según niveles de P.A. (SEC/SEH). (pag. 186)
- Figura 21.- Niveles de colesterol (NECP-ATPIII) y Sexo. (pag. 190)
- Figura 22.- Clasificación porcentual por niveles de Colesterol y Sexo. (pag. 192)
- Figura 23.- Clasificación según patología diabética y Sexo. (pag. 194)
- Figura 24.- Clasificación porcentual de la muestra según Diabetes y Sexo. (Fig. 195)
- Figura 25.-Grado de Control de la Diabetes (N= 129). (Fig. 197)
- Figura 26.- Grado de Control de la Diabetes en Pacientes Diabéticos (N= 361). (Fig. 198)
- Figura 27.-Patología Diabética e Hipertensión (N=760). (Fig. 200)
- Figura 28.- Clasificación del Riesgo según la ecuación de Framingham-Anderson. (pag. 204)
- Figura 29.- Clasificación Porcentual del Riesgo según la ecuación de Framingham-Anderson. (pag. 205)
- Figura 30.- Curva Roc del modelo Framingham-Anderson. (pag. 206)
- Figura 31.- Clasificación Porcentual del Riesgo según la ecuación de Framingham-Wilson. (pag. 215)
- Figura 32.- Clasificación del Riesgo según la ecuación de Framingham-Wilson. (pag. 216)
- Figura 33.- Curva Roc del modelo Framingham-Wilson. (pag. 218)
-

Figura 34.- Clasificación Porcentual del Riesgo según la ecuación de REGICOR. (pag. 224)

Figura 35.- Clasificación del Riesgo según la ecuación de REGICOR. (pag. 225)

Figura 36.- Curva Roc del modelo REGICOR. (pag. 227)

Figura 37.- Clasificación Porcentual del Riesgo según la ecuación de DORICA. (pag. 235)

Figura 38.- Clasificación del Riesgo según la ecuación de DORICA. (pag. 236)

Figura 39.- Curva Roc del modelo DORICA. (pag. 238)

Figura 40.- Clasificación Porcentual del Riesgo según la ecuación de SCORE. (pag. 224)

Figura 41.- Clasificación del Riesgo según la ecuación de SCORE. (pag. 245)

Figura 42.- Curva Roc del modelo SCORE. (pag. 247)

Figura 43.- Resultado de la Estimación de Riesgo CV por los diferentes modelos utilizados. (pag. 253)

Figura 44.- Porcentaje de individuos con FR sobre el total de cada uno de ellos, catalogados como TRATABLES según las distintas ecuaciones y Guía de la CEIPC. (pag. 276)

Figura 45.- Comparación de los fármacos prescritos para el control del riesgo cardiovascular. (pag. 283)

Figura 46.- Numero de prescripciones realizadas de los diferentes grupos terapéuticos y numero pacientes tratados con ellos. (pag. 284)

Figura 47.- Esquema del uso en pacientes de los diferentes fármacos antihipertensivos. (pag. 285)

Figura 48.- Principales asociaciones de fármacos antihipertensivos y esquema de la frecuencia de utilización en los pacientes de la muestra. (pag. 286)

Figura 49.- Fármacos antidiabéticos. (pag. 289)

Figura 50.- Comparación de los diferentes factores de riesgo en cuanto a su prevalencia, tratamiento y eficacia del mismo. (pag. 290)

Figura 51.- Fármacos hipolipemiantes. (pag. 291)

Figura 52.- Composición del Coste Tratamiento-Día (CTD) de fármacos específicos del riesgo CV. (pag. 297)

Figura 53.- Composición del CTD acumulado (Consumo General) según clasificación de los pacientes. (pag. 303)

Figura 54.- Composición del CTD acumulado (Consumo Específico) según clasificación de los pacientes. (pag. 304)

Figura 55.- Composición del CTD por individuo (Consumo General) según clasificación de los pacientes. (pag. 305)

Figura - 56 Composición del CTD por individuo (Consumo Específico) según clasificación de los pacientes. (pag. 306)

Figura 57.-Composición del CTD acumulado (Consumo General) según clasificación de los pacientes. (Fig. 308)

Figura 58.- Composición del CTD por individuo (Consumo General) según clasificación de los pacientes. (Fig. 309)

Figura 59.- Composición del CTD acumulado (Consumo Específico) según clasificación de los pacientes. (pag. 310)

Figura 60.- Composición del CTD por individuo (Consumo Específico) según clasificación de los pacientes. (pag. 311)

Figura 61.- CTD del NNT en euros/día. (pag. 313)

ANEXO IPágina No. 1
20-05-2006ESTRUCTURA DEL FICHERO CLÍNICO

NOMBRE	TIPO	LONGITUD	POS.DECIMAL
-----	-----	-----	-----
REGISTRO	N	10	0
SEXO	N	1	0
EDAD	N	10	0
PESO	N	19	1
TALLA	N	19	1
IMC	N	10	2
TAS	N	19	1
TAD	N	19	1
GLUCOSA	N	10	2
COLESTEROL	N	10	0
HDL	N	10	0
LDL	N	10	0
VALHBA1C	N	10	2
DIABETES	N	1	0
ENFCARD	N	10	0
FUMADOR	N	5	0
BEEDOR	N	5	0
FRAMING	N	10	3
ANDERTAS	N	10	3
MARRUGAT	N	10	3
DORICA	N	10	3
ESCORE	N	10	3
ESC_PURO	N	8	3
RIESGO_FRA	N	8	0
RIESGO_AND	N	8	0
RIESGO_MAR	N	8	0
RIESGO_DOR	N	8	0
RIESGO_SCO	N	8	0
RIESGO_SCP	N	8	0
TABLA_FRAM	N	8	0
TABLA_AND	N	8	0
TABLA_MAR	N	8	0
TABLA_DOR	N	8	0
TABLA_SCOR	N	8	0
TABLA_SCPU	N	8	0
GRUPO_EDAD	N	8	0
TRIGL	N	10	0
RCL_LIP	N	2	0
RCL_HTA	N	2	0
RCL_DIAB	N	2	0
RCL_ANT	N	2	0
RCL_IMC	N	2	0
RCL_ACUM	N	2	0
RCL_GUIA	N	2	0
FRAM_RC	N	10	3
FRAM_RR	N	10	3
FRAM_AR	N	10	3
FRAM_NC	N	10	3
ANDER_RC	N	10	3

ESTRUCTURA DEL FICHERO CLÍNICO

NOMBRE	TIPO	LONGITUD	POS.DECIMAL
-----	----	-----	-----
ANDER_RR	N	10	3
ANDER_AR	N	10	3
ANDER_NC	N	10	3
MARRU_RC	N	10	3
MARRU_RR	N	10	3
MARRU_AR	N	10	3
MARRU_NC	N	10	3
DORICA_RC	N	10	3
DORICA_RR	N	10	3
DORICA_AR	N	10	3
DORICA_NC	N	10	3
ESCORE_RC	N	10	3
ESCORE_RR	N	10	3
ESCORE_AR	N	10	3
ESCORE_NC	N	10	3
FRAM_RP	N	10	3
ANDER_RP	N	10	3
MARRU_RP	N	10	3
DORICA_RP	N	10	3
ESCORE_RP	N	10	3
CONTR_DIAB	N	8	0
GRUPOS_COL	N	8	0
GRUPOS_HTA	N	8	0
DIABETESSN	N	8	2
GRUPO_IMC	N	8	2
FLAG_A02	C	5	0
FLAG_A10	C	5	0
FLAG_C01	C	5	0
FLAG_C02	C	5	0
FLAG_C03	C	5	0
FLAG_C07	C	5	0
FLAG_C08	C	5	0
FLAG_C09	C	5	0
FLAG_C10	C	5	0
FLAG_H03	C	5	0
FLAG_N02	C	5	0
FLAG_N05	C	5	0
IND_COSTE	N	10	2
COSTE_RIES	N	10	2
V92	N	1	0
GT_CN	N	1	0
GT_CLAVE	C	60	0
V95	N	1	0
NNT_FRAM	N	8	2
NNT_AND	N	8	2
NNT_REG	N	8	2
NNT_DOR	N	8	2
NNT_SCO	N	8	2
OTRACLV	N	12	0

ESTRUCTURA DEL FICHERO CLÍNICO

NOMBRE	TIPO	LONGITUD	POS.DECIMAL
-----	-----	-----	-----
SINTOMA_DI	N	8	2
FILTER__	N	1	0
HTA_LIMITE	N	8	2
SIT_TTTO	N	8	2
SM	N	8	0
HIPERCOL	N	1	0
GRUPO_TRIG	N	8	2
DISLIPEMIA	N	8	2
V107	N	1	0
GRUPO_HDL	N	8	2
GRUPO_LDL	N	8	2
TTO_HIPOLI	N	8	2
GRUPO_GLUC	N	8	2
*** Total ***		932	139

Página No. 1
20-05-2006

ESTRUCTURA DEL FICHERO DE MEDICAMENTO

NOMBRE TIPO LONGITUD POS.DECIMAL

REGISTRO N 10 0
GTERAP C 10 0
DOSIS N 5 2
EDAD N 3 0
CTRL1 N 1 0
UNIMEDIO N 10 2
PVPMEDIO N 10 2
GTERDEF C 70 0
FILTER__ N 1 0
*** Total ***
 120 6