

2ª Monografía de la Sociedad Española de
Epidemiología

**MONITORIZACIÓN
EPIDEMIOLÓGICA DE LAS
ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES EN ESPAÑA
Y ESTRATEGIAS PREVENTIVAS**



Jaume Marrugat
Coordinador



Monitorización Epidemiológica de las Enfermedades Cardiovasculares en España y Estrategias Preventivas

**Jaume Marrugat
Coordinador**

**Esteve Fernández
Editor**

© Sociedad Española de Epidemiología
Edita: EMISA
Impresión: Gráficas Enar, S.A.
Depósito Legal: M-7363-2005
ISBN: 84-689-0889-4

Índice de Capítulos

Presentación	5
<i>Jaume Marrugat.</i>	
Autores	9
Capítulo 1	11
Relevancia epidemiológica de la enfermedad coronaria. Razones para la monitorización. Usos de la monitorización. <i>María José Medrano, Raquel Boix Martínez y Elena Cerrato Crespán.</i>	
Capítulo 2	39
Posibles aplicaciones preventivas en Salud Pública de los resultados de los sistemas de monitorización de la cardiopatía isquémica. <i>Jaume Marrugat, Joan Sala e Izabella Rolhfs.</i>	
Capítulo 3	59
¿Qué hemos aprendido de los registros de infarto agudo de miocardio hospitalarios y poblacionales? <i>Roberto Elosua.</i>	
Capítulo 4	79
Riesgo cardiovascular atribuible a los principales factores de riesgo en la población española. <i>José R. Banegas, Fernando Villar, Fernando Rodríguez-Artalejo.</i>	
Capítulo 5	93
El futuro de la prevención de la enfermedad coronaria: oportunidades dentro de la complejidad. <i>Roberto Elosua, Mariano Sentí.</i>	

Presentación

Jaume Marrugat. *Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular, Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona.*

En las tres últimas décadas el conocimiento suministrado por la epidemiología sobre la incidencia y el manejo de los pacientes que presentan la enfermedad coronaria ha aumentado sustancialmente. La estandarización de métodos propuesta por los investigadores del estudio MONICA ha sentado las bases para la comparabilidad internacional de tasas. Los métodos de estudio de las enfermedades cardiovasculares propuestos por Geoffrey Rose mantienen su vigencia que sólo ha sido matizada por la poderosa capacidad diagnóstica de la cardiología actual. La aproximación descriptiva se ha visto firmemente complementados por los hallazgos sobre las desigualdades que producen las diferencias socioeconómicas en la incidencia y pronóstico de estas enfermedades en el Reino Unido y en otras comunidades observadas por autores como Michael Marmot. En un entorno sanitario envuelto en la discusión de hasta dónde hay que llevar la indicación de hipolipemiantes en la prevención primaria, las últimas recomendaciones norteamericanas sugieren que hay que bajar el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad por debajo de 100 mg/dl en sujetos asintomáticos y con riesgo cardiovascular moderado.

El paradigma de la prevención que proponía Rose a principios de los 80 de desplazar la distribución poblacional del colesterol hacia la izquierda para reducir la incidencia de la enfermedad coronaria se ha llegado a convertir en objetivo prioritario de los implicados en la prevención primaria, guiados por el entusiasmo que proporcionan los resultados de los ensayos clínicos que se proponen objetivos de reducción de colesterol cada vez más exigentes. Las zonas de baja incidencia de enfermedad coronaria como la nuestra aplican la extrapolación de resultados de estudios realizados en países de elevada incidencia: actualmente, se utilizan en la práctica clínica funciones de riesgo cardiovascular que lo sobreestiman al menos en un 200%. Se hace difícil transmitir el mensaje de que el hecho de que en nuestra zona habría que tratar a una proporción de población mucho mayor que en los países de alta incidencia para reducir un acontecimiento. Para acabar de confundir a los colegas de atención primaria, los primeros responsables de la prevención primaria de la enfermedad coronaria, reciben la avalancha de guías de práctica clínica que nos llegan traducidas, eso sí, de consensos europeos y norteamericanos, pero nunca adaptadas a las necesidades reales de nuestra población.

Vivimos los peores efectos de la globalización científica, o pseudocientífica, ya que se siguen utilizando reuniones de expertos para formular estas guías y recomendaciones de consenso, y sólo raramente se emplean los métodos de la revisión sistemática basada en pruebas científicas como los propuestos por la Colaboración Cochrane para adaptar las guías de práctica clínica a la realidad local. Recientemente se ha puesto en duda la independencia de algunos de los participantes en los mencionados consensos. Se promueve sin ningún rubor la idea de una “polipastilla” que contuviera una combinación de fármacos usados en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, o bien el uso masivo de los hipolipemiantes que se desprende de la reducción constante del dintel de colesterolemia necesario para iniciar su empleo.

En este contexto el método observacional cobra una vida propia en el estudio de las enfermedades cardiovasculares. Recordemos que las hipótesis sobre el efecto de los factores de riesgo se fundamentan en su inicio en estudios de cohorte y la teoría lipídica de la arteriosclerosis en estudios ecológicos.

En esta monografía sobre métodos epidemiológicos de estudio de las enfermedades cardiovasculares se ha procurado incluir distintas perspectivas complementarias que van desde el conocimiento extraíble de los análisis de mortalidad por las causas relacionadas con la patología arteriosclerótica (capítulo 1 de María José Medrano, Raquel Boix y Elena Cerrato) hasta las hipótesis más avanzadas sobre los factores genéticos y moleculares relacionados con ella (Capítulo 5 de Roberto Elosua y Mariano Sentí). Entre dichos capítulos encontrarán los lectores la descripción de los métodos de registro de enfermedades cardiovasculares más conocidos y contrastados, y sus posibles usos, sus ventajas e inconvenientes. Se discuten también los objetivos de evaluación de la efectividad en las condiciones asistenciales reales, la monitorización de tasas de acontecimientos y la evolución del manejo de la enfermedades cardiovasculares y su impacto sobre la letalidad para los que pueden ser útiles (Capítulo 2 de Jaume Marrugat, Joan Sala e Izabella Rohlf). En la monografía se discuten y analizan las consecuencias que han tenido los registros hospitalarios y poblacionales más importantes realizados en las últimas décadas en España. El conocimiento que de ellos se desprende y la evolución que debería experimentar su formulación para hacerlos aún más útiles también se discute en profundidad (Capítulo 3 de Roberto Elosua). También se aborda el interesante reto de evaluar del papel de los factores de riesgo en la aparición de las enfermedades cardiovasculares. El peso efectivo de cada factor de riesgo en la aparición de la enfermedad cardiovascular depende de su entorno: el paradigma del análisis multinivel de los problemas de salud propuesto por Mervyn Susser. En esta monografía se analiza para España con rigor y proporcionando datos precisos (Capítulo 4 de José Ramón Banegas, Fernando Villar y Fernando Rodríguez Artalejo).

Como ya he anunciado, el capítulo 5 de Elosua y Sentí nos abre una ventana a lo que puede suceder en las próximas décadas con la medicina molecular y genética. Una ventana que, para darnos una visión enfocada de la realidad, precisará de mucho esfuerzo de análisis de interacciones gen-ambiente invertido en estudios de asociación a gran escala con base poblacional que tendrán que coliderar grupos multidisciplinares de investigadores.

Es difícil imaginar cómo será la evaluación del riesgo cardiovascular cuando mejore el conocimiento de la combinación de factores genéticos necesaria para incrementar la probabilidad de enfermedad cardiovascular y la relación que tienen estas circunstancias genéticas con los factores ambientales. Los factores de riesgo clásicos en su conjunto explican alrededor del 50% de la variabilidad interindividual en la aparición de la enfermedad coronaria, aunque recientemente se ha demostrado que al menos 90% de los pacientes con infarto de miocardio presentan al menos uno de ellos. Datos aun más recientes indican, sin embargo, que con un conjunto de 9 factores de riesgo, incluidos los clásicos, sería posible predecir el 90% de los casos de infarto de miocardio". Los métodos disponibles para identificar sujetos de riesgo elevado tienen por este mismo motivo una sensibilidad baja y una peor especificidad. Lo cual conduce a una situación casi obvia: se tratan preventivamente muchos pacientes que no lo necesitan y dejan de tratarse muchos (probablemente más de la mitad) de los que van a presentar un acontecimiento coronario. Todo intento de aumentar la sensibilidad del sistema se traduce en tasas de tratamiento poblacional inaceptables desde el punto de vista económico y, probablemente, ético. El perfeccionamiento de los sistemas actuales de clasificación de riesgo cardiovascular se traducirá fácilmente en una mejora de la relación coste/beneficio. Este perfeccionamiento vendrá seguramente asociado al conocimiento del sistema poligénico que determina la arteriosclerosis. Mientras llega ese momento, las políticas preventivas deberían diseñarse mediante metodologías contrastadas en el marco de la salud pública y no sólo desde el ámbito asistencial.

*Jaume Marrugat
Barcelona, 20 de Julio de 2004*

Autores

Raquel Boix Martínez es Doctora en Medicina y Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública (Universidad Autónoma de Madrid). Trabaja como Jefe de Sección de Epidemiología de Enfermedades Cardiovasculares en el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III. Ha trabajado en diversos proyectos de investigación relacionados con la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares.

José R. Banegas es Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid y Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Su trabajo se centra principalmente la epidemiología y prevención de las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo, en especial hipertensión, obesidad, diabetes, dislipidemia y tabaquismo.

Elena Cerrato Crespán es Diplomada en Enfermería. Es miembro del equipo Epidemiología de Enfermedades Cardiovasculares en el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III. Ha trabajado en diversos proyectos de investigación relacionados con la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares.

Roberto Elosua es Licenciado en Medicina (Universidad de Navarra), Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública, y Doctor en Medicina (Universitat Autònoma de Barcelona). Actualmente trabaja como Investigador en la Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular en el Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona. Ha participado como investigador en registros poblacionales y hospitalarios de infarto agudo de miocardio realizados en España, en estudios sobre los efectos de la actividad física sobre la salud cardiovascular, y en estudios sobre epidemiología genética de las enfermedades cardiovasculares. Es investigador del estudio REGICOR (Registre Gironí del Cor).

Esteve Fernández es Investigador del Institut Català d'Oncologia, Profesor Asociado de la Universidad de Barcelona y director de Gaceta Sanitaria.

Jaume Marrugat es Doctor en Medicina, Responsable de la Unidad de Investigación en Lípidos y Epidemiología Cardiovascular del Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona, y profesor asociado de Medicina Preventiva y Salud Pública en la Universidad Autónoma de Barcelona. Es investigador principal del estudio REGICOR (Registre Gironí del Cor).

M^a José Medrano Albero es Doctora en Medicina, especialista en Medicina Preventiva, Master en Salud Pública y Médico de Sanidad Nacional. Trabaja como Jefa del Servicio de Epidemiología de las Enfermedades Cardiovasculares en el Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, de Madrid. Ha sido Directora de la Escuela Nacional de Sanidad y ha realizado diversos proyectos de investigación relacionados con la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares.

Fernando Rodríguez Artalejo es Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Su trabajo se centra principalmente en la epidemiología y prevención de las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo, en especial hipertensión, obesidad, diabetes, dislipidemia y tabaquismo.

Izabella Rohlf es Doctora en Medicina, especialista en Ginecología y Obstetricia, e investigadora del estudio REGICOR (Registre Gironí del Cor) en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Dr. Josep Trueta de Girona.

Joan Sala es Doctor en Medicina, especialista en Cardiología, Jefe de la Unidad Coronaria del Hospital Universitario Dr. Josep Trueta de Girona e investigador principal del estudio REGICOR (Registre Gironí del Cor).

Mariano Sentí es Doctor en Medicina, especialista en Bioquímica Clínica, investigador de la Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular en el Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona, y profesor asociado del Departament de Ciències Experimentals y de la Salut de la Universitat Pompeu Fabra. Es investigador del estudio REGICOR (Registre Gironí del Cor).

Fernando Villar es Director del Departamento de Programas de Salud de la Salud de la Escuela Nacional de Sanidad en el Instituto de Salud Carlos III y Profesor Asociado de Medicina Preventiva y Salud Pública en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Su área de trabajo se centra en la epidemiología y prevención de las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo, en especial hipertensión, obesidad, diabetes, dislipidemia y tabaquismo. y director de Gaceta Sanitaria.

CAPÍTULO 1

Relevancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares. Razones para la monitorización. Usos de la monitorización.

*María José Medrano, Raquel Boix Martínez, Elena Cerrato Crespán.
Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.*

Introducción

España disfruta en la actualidad de una de las mejores expectativas de vida del mundo y de las tasas de morbilidad por enfermedades cardiovasculares más favorables de los países de nuestro entorno. Si bien estas enfermedades continúan siendo la primera causa de muerte, en los últimos 20 años la mortalidad cardiovascular ha disminuido de forma continuada hasta el punto de que muy probablemente en poco tiempo deje de ocupar esta posición, siendo superada por la mortalidad a causa de tumores. De hecho, en hombres este cruce ya ha ocurrido.

Sin embargo, estos datos optimistas no deben ocultar que las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los mayores problemas de Salud Pública en nuestro país. Es más, dado el progresivo envejecimiento de la población española es previsible que en los próximos años, independientemente de su posición relativa en comparación con otras patologías, otros países y otras épocas, la patología cardiovascular continúe siendo uno de los mayores problemas sanitarios. Por ello, estas enfermedades siguen constituyendo una prioridad sanitaria que justifica y hace imprescindible su monitorización epidemiológica.

En este capítulo se comentan los datos más relevantes sobre la magnitud sanitaria de este problema en España; se describen las principales fuentes de datos disponibles para la monitorización epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares; y por último, se mencionan algunas aplicaciones de los indicadores de morbilidad más allá de los puramente descriptivos, como la evaluación de intervenciones, medición de efectos a nivel poblacional y estudios ecológicos.

Frecuencia de la enfermedad cardiovascular: incidencia, prevalencia, carga asistencial y mortalidad

Las enfermedades cardiovasculares incluyen un conjunto de afecciones. Según la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), aplicada por consenso internacional desde 1999 para el análisis de la mortalidad, el grupo I de la CIE-10 engloba los siguientes procesos: Enfermedad

María José Medrano, Raquel Boix Martínez, Elena Cerrato Crespán

Reumática Aguda (I00-I02), Enfermedad Reumática Crónica (I05-I09), Enfermedad Hipertensiva (I10-I15), Isquemia Cardíaca (I20-I25), Enfermedad Cardiopulmonar (I26-I28), Enfermedad del Corazón, otras (I30-I52), Enfermedad Cerebrovascular (I60-I69), Enfermedad de las Arterias (I70-I79), Enfermedad de las Venas (I80-I89), y otras (I95-I99)⁽¹⁾.

Si bien la incidencia exacta del conjunto de estas enfermedades a nivel poblacional no es conocida, sí se puede afirmar que la patología cardiovascular es muy frecuente. Solamente en el ámbito hospitalario, en el año 2000 se registraron 553.837 altas por enfermedades del aparato circulatorio, lo que supone un 12,3% del total y un 4% más que en el año 1992. De hecho, entre 1992 y 2000 las enfermedades del aparato circulatorio han pasado a originar el mayor número de ingresos hospitalarios. En los hombres, las enfermedades del aparato circulatorio suponen la primera causa de ingreso hospitalario –con el 14,5% del total, seguidas por las enfermedades del aparato digestivo (13,6%), las del aparato respiratorio (12,4%) y los tumores malignos (7,2%)– mientras que en las mujeres se sitúan en el segundo lugar (10,2%) tras las causas obstétricas.

En la **Tabla 1.1** se observa el fuerte incremento de estas patologías tanto en porcentaje sobre el total de altas como en las tasas, independientemente del envejecimiento de la población en esos años. Este incremento se observa en ambos sexos con un crecimiento porcentual en hombres del 46% y del 44,6% en mujeres.

Este aumento no significa necesariamente un aumento de la frecuencia de estas enfermedades, sino que es reflejo tanto de la morbilidad como de un

Tabla 1.1.— Evolución de la morbilidad hospitalaria por Enfermedades cardiovasculares en España, 1991-2000.

Años	Todas las causas	Enfermedades Cardiovasculares	%	Tasa cruda (por 10 ⁵ habitantes)	Tasa ajustada por edad (por 10 ⁵ habitantes)*
1991	3.781.453	319.277	8,44	820,34	749
1992	3.930.729	322.498	8,20	826,75	742
1993	4.017.010	363.623	9,05	930,31	821
1994	4.094.656	396.719	9,69	1.013,35	884
1995	4.183.827	433.268	10,36	1.105,00	946
1996	4.394.962	463.866	10,55	1.181,21	995
1997	4.403.072	483.782	10,99	1.230,27	1.018
1998	4.415.627	505.268	11,44	1.283,35	1.041
1999	4.479.678	537.120	11,99	1.355,47	1.077
2000	4.473.079	548.304	12,25	1.373,25	1.082

* Ajustada por la población estándar europea.

Relevancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares.
Razones para la monitorización. Usos de la monitorización

mejor acceso a servicios asistenciales, mejoras en la supervivencia o cambios en el patrón asistencial. Sin embargo, sí reflejan el creciente impacto que estas enfermedades están suponiendo para el sistema sanitario.

Existen diferencias geográficas en cuanto a la frecuencia de hospitalización por enfermedades cardiovasculares. El sur y el área mediterránea, con altas tasas de mortalidad cardiovascular, presentan las tasas más bajas de hospitalización por estas mismas causas. Esto es debido a la diferente estructura por edades de las poblaciones comparadas, ya que el patrón desaparece al ajustar por edad.

En cuanto a la mortalidad, el conjunto de enfermedades del aparato circulatorio supusieron en el año 2000 la primera causa de muerte en la población española (**Tabla 1.2**). De las cerca de 360.000 muertes registradas en nuestro país, 124.610 se debieron a enfermedades cardiovasculares con un 35% de todas las muertes (30% hombres y 40% mujeres). El peso relativo sin embargo ha disminuido mucho desde 1980, cuando se registraban cifras del 40,9% y del 51,3% respectivamente.

Tabla 1.2.— Principales causas de muerte en España. Año 2000. Tasas ajustadas por edad (población estándar europea), por 100.000 habitantes.

Hombres		Mujeres	
Tumores malignos	249,59	Enfermedades cardiovasculares	169,21
Enfermedades cardiovasculares	233,63	Tumores malignos	111,10
Cardiopatía isquémica	94,04	Enfermedad cerebrovascular	52,96
Cáncer de pulmón	69,76	Cardiopatía isquémica	42,28
Enfermedad cerebrovascular	60,44	Insuficiencia cardíaca	29,05
EPOC*	48,54	Cáncer de mama	20,87
Insuficiencia cardíaca	27,45	Diabetes	14,37

* Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

La tasa ajustada por edad de mortalidad cardiovascular en el año 2000 disminuyó un 7% con respecto al año anterior. Desde 1980 el descenso acumulado es del 45% para ambos sexos, fundamentalmente a expensas de la mortalidad cerebrovascular. La disminución acumulada ha producido que, a partir del año 1999, la mortalidad por las enfermedades del aparato circulatorio haya pasado a ser la segunda causa de muerte en hombres por detrás del grupo de tumores (**Figura 1.1**).

La mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio es mayor en hombres que en mujeres, con una razón de tasas ajustadas (hombres:mujeres) de 1,45. En ambos sexos las tasas crecen exponencialmente con la edad, y la edad media de defunción es mayor en las mujeres (83,5 años) que en los hombres (75,7 años). Desde 1998 la edad media de defunción por causa cardiovascular

María José Medrano, Raquel Boix Martínez, Elena Cerrato Crespán

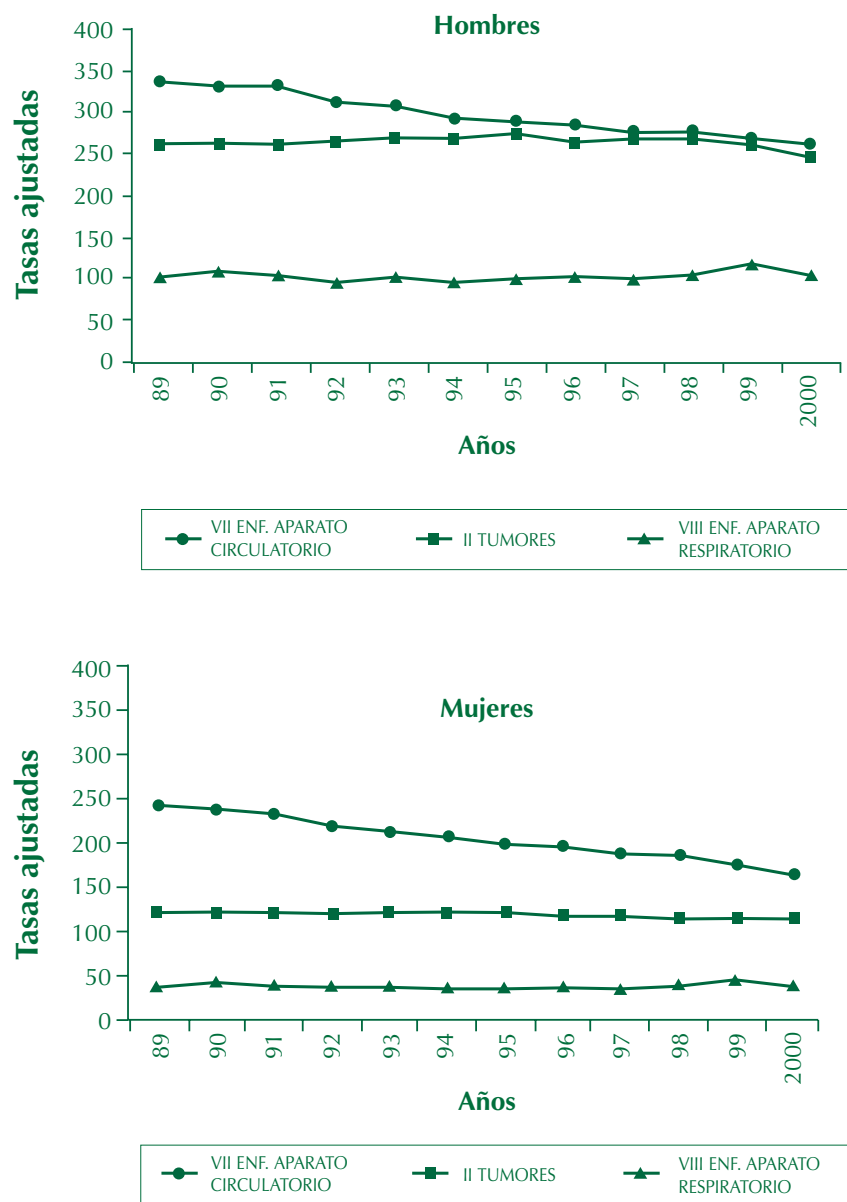


Figura 1.1

Evolución de la mortalidad por las principales causas de muerte en España 1989-2000. Tasas ajustadas por edad, por 100.000 habitantes. Hombres y Mujeres.

ha disminuido, fundamentalmente como consecuencia del muy importante descenso de la mortalidad cerebrovascular, que es propia de edades más avanzadas que el resto de las patologías cardiovasculares.

Por su frecuencia las principales enfermedades cardiovasculares son la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca. Las dos primeras son fundamentalmente de origen arteriosclerótico, y producen el 20% de las muertes en hombres y el 25% en mujeres. Constituyen por tanto la primera causa de muerte en España. La insuficiencia cardíaca en una proporción importante de los casos es una consecuencia tardía de la cardiopatía isquémica, aunque constituye un síndrome pluricausal de origen no siempre arterioesclerótico.

Cardiopatía isquémica

La incidencia poblacional de la cardiopatía isquémica no es conocida para el conjunto de todo el Estado español, aunque sí es conocida en algunas poblaciones específicas. En los últimos años se han publicado 5 estudios poblacionales de incidencia de cardiopatía isquémica en algunas zonas de España. Según estos trabajos, la incidencia de infarto agudo de miocardio en España oscila entre 135 y 210 casos por 100.000 personas-año en hombres de 25 a 74 años, y entre 29 y 38 casos por 100.000 personas-año en mujeres. Esta incidencia se multiplica por 10 a partir de los 75 años, e incluso por 20 en las mujeres, con cifras de 1.500 y 830/100.000 en el único estudio disponible que incluye a la población anciana (véase referencias en la **Tabla 1.3**). A partir de estas cifras se ha estimado la incidencia para el total nacional en 68.500 nuevos casos anuales en 2002⁽²⁾. En el contexto internacional estas cifras son de las más bajas del mundo, según se desprende de los resultados del estudio MONICA⁽³⁾, pero a nivel nacional la incidencia de infarto agudo de miocardio supera a la incidencia conjunta de cáncer de colon, recto, pulmón y mama⁽⁴⁾, lo que da una idea de la magnitud de esta patología.

Aún así, en algunas cohortes específicas las cifras son mucho mayores; en la cohorte de Manresa⁽⁵⁾ la incidencia de cardiopatía isquémica fue de 500/100.000, quizás debido a que se trata de una cohorte constituida por trabajadores varones de la industria petroquímica con una elevadísima proporción de fumadores y seguidos durante 28 años, lo que hace envejecer a la cohorte. De igual forma, el estudio DRECE⁽⁶⁾ encontró que la incidencia de cardiopatía isquémica en población de alto riesgo cardiovascular era de 690/100.000, cuatro veces superior a la de la población de bajo riesgo.

Debe señalarse que a pesar de la notable estandarización metodológica lograda en los estudios de incidencia de cardiopatía isquémica, los resultados publicados no son totalmente comparables, ya que en unos casos se publican tasas de incidencia y en otros tasas de ataque, en unos se presentan tasas crudas

María José Medrano, Raquel Boix Martínez, Elena Cerrato Crespán

Tabla 1.3.— Incidencia y prevalencia de Cardiopatía isquémica en España.

	Año	Ámbito	Edad	Hombres	Mujeres	Referencia bibliográfica
Ambos sexos						
Incidencia poblacional de infarto agudo de miocardio						
Estudio IBERICA	1997	7 CCAA	25-74	189 x 10 ⁵ p-a.	39 x 10 ⁵ p-a.	<i>Eur J Epidemiol.</i> 2004;19:831-9
Registro REGICOR (Girona)	1990-92	Local	25-74	135 x 10 ⁵ p-a.	29 x 10 ⁵ p-a.	<i>Int J Epidemiol.</i> 1998; 27: 599-604
Estudio MONICA (Área Barc)	1986	Local	25-74	210 x 10 ⁵ p-a.	35 x 10 ⁵ p-a.	<i>Lancet.</i> 1999;353: 1547-57
Registro REGICOR (Girona)	1997	Local	> 74	1.500 x 10 ⁵ p-a.	830 x 10 ⁵ p-a.	<i>Eur J Epidemiol.</i> 2004;19:231-237
Incidencia hospitalaria de cardiopatía isquémica						
CMBD	1999	Nacional	Todas	111.291 altas		http://www.msc.es
Encuesta Morbilidad Hosp	2000	Nacional	Todas	101.736 altas 167 x 10 ⁵ p-a.	44.284 altas 64 x 10 ⁵ p-a.	http://cne.isciii.es
Incidencia cohortes de cardiopatía isquémica						
Manresa	1968-96	Ocupacional	30-59	500 x 10 ⁵ p-a.	-	<i>Rev Esp Cardiol.</i> 2001;54:1146-54
Estudio ZACARIS-I	1994-99	Multic. At. 1 ^a	> 25	640 x 10 ⁵ p-a	400 x 10 ⁵ p-a	<i>Clin Drug Invest.</i> 2002;22:241-51
Estudio DRECE	1992-97	Multic. At. 1 ^a	5-60	Con riesgo CV: 690 x 10 ⁵ p-a. Sin riesgo CV: 170 x 10 ⁵ p-a.		<i>Med Clin (Barc).</i> 2000;115:726-9
Prevalencia pobl. angina						
Estudio PANES	1995-96	Nacional	45-74	7,3%	7,7%	<i>Rev Esp Cardiol.</i> 1999;52:1045-56

Abreviaturas: CCAA: Comunidades Autónomas. CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos. Multic. At 1^a: Multicéntrico Atención Primaria. p-a: personas-año.

y en otros ajustadas por edad y, dentro de estos últimos, se emplean diferentes poblaciones para la estandarización.

Según los datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, la cardiopatía isquémica causó cerca de 145.000 altas hospitalarias en el año 2000, con tasas de hospitalización ajustadas por edad de 167 y 64 casos por 100.000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente, tasas que son un 50-60% mayores a las de 1991. Este incremento es independiente del efecto del envejecimiento de la población española. Este incremento ha causado que, en relación a otras patologías, la cardiopatía isquémica haya aumentado su peso en la presión asistencial en un 270% desde 1980 (**Figura 1.2**).

Como ya se ha comentado, la frecuencia de asistencia hospitalaria por cardiopatía isquémica informa sólo de forma relativa sobre la frecuencia de esta patología, ya que los factores que influyen sobre la probabilidad de ingresar en un hospital no son sólo la incidencia de enfermedad, sino también factores como la letalidad inmediata que hace que una proporción de los casos no llegue al hospital (26% en hombres y 29% en mujeres)⁽⁷⁾, o la supervivencia que hace que aumente la probabilidad de reingreso. Por ello, las tasas de incidencia hospitalaria no deben compararse con las de incidencia poblacional. Por otro lado, factores relativos al propio sistema sanitario, como son la progresiva mejora en la disponibilidad y accesibilidad al mismo, hacen que el incremento en las tasas de altas hospitalarias que se observa en la **Figura 1.2** no puede interpretarse como un aumento de la incidencia. De hecho, los resultados del registro poblacional de infarto agudo de miocardio de Girona (REGICOR), el único registro con serie histórica, muestran que la incidencia poblacional está prácticamente estabilizada desde 1990⁽⁸⁾.

Los registros hospitalarios multicéntricos (9-19) de cardiopatía isquémica han proporcionado importantes resultados sobre las características clínicas de la enfermedad en aquellos pacientes que llegan a ser atendidos en el hospital, que no son comentadas aquí por exceder el objetivo de este trabajo. Un resultado relevante de estos estudios es la información que han aportado sobre la letalidad y supervivencia del infarto agudo de miocardio y la angina en España. La mortalidad a los 28 días en 2002 fue del 11,4% y la supervivencia al año es del 83% entre los enfermos atendidos en Unidades Coronarias⁽⁹⁾. La letalidad es menor en pacientes con angina, mayor en pacientes ancianos, y se duplica si se tiene en cuenta los pacientes que no llegan al hospital. Un dato que aparece consistentemente es el peor pronóstico del infarto en mujeres. Por último, se tiene información sobre la evolución de la supervivencia en los últimos 10 años en Girona⁽⁸⁾, observándose que la letalidad poblacional no ha sufrido variaciones significativas. En el estudio PRIAMHO II las tasas de mortalidad de los pacientes atendidos en Unidades Coronarias fueron ligeramente inferiores a las halladas en el PRIAMHO I, aunque los resultados no

María José Medrano, Raquel Boix Martínez, Elena Cerrato Crespán

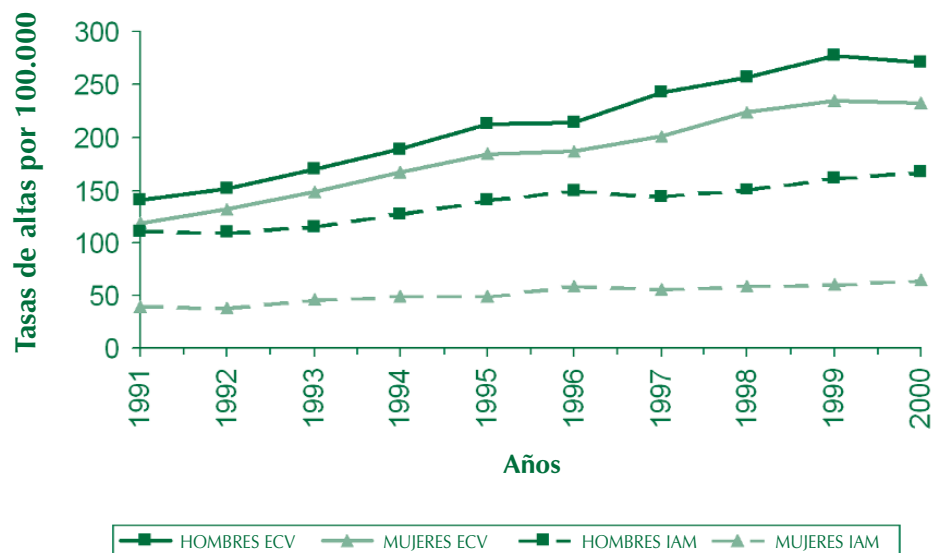


Figura 1.2

Morbilidad hospitalaria por Cardiopatía isquémica y Enfermedad cerebrovascular en España, 1991-2000. Tasa de altas por 100.000.

puedan ser comparados directamente por las diferencias metodológicas entre ambos estudios.

Como resultado de esta incidencia y esta supervivencia, una proporción de la población española padece cardiopatía isquémica crónica. Esta prevalencia no es conocida, aunque de acuerdo con los datos publicados sobre supervivencia, un 26-29% de los casos incidentes sobrevive el tiempo suficiente para ser atendido en una unidad coronaria⁽⁷⁾ y de estos el 83% sobrevive al año⁽⁹⁾, por lo que puede estimarse que cada año se suman 41.500 nuevos casos de cardiopatía isquémica crónica. Por último, solamente un estudio⁽¹⁸⁾ ha medido la prevalencia de angina en un 7,5% a nivel nacional (**Tabla 1.4**). En algunas zonas esta prevalencia supera el 11%.

En el año 2000, cerca de 39.000 personas fallecieron en España por cardiopatía isquémica. De cada 100.000 hombres, 114 fallecieron por esta causa. En las mujeres esta tasa es de 77/100.000. Al igual que ocurre con la incidencia, la mortalidad aumenta exponencialmente con la edad y es siempre mayor en hombres que en mujeres. La mortalidad por cardiopatía isquémica aumentó en los años 60 y disminuyó posteriormente desde 1975 hasta 1985.

Relevancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares.
Razones para la monitorización. Usos de la monitorización

Tabla 1.4.— Incidencia y prevalencia de Enfermedad cerebrovascular en España.

	<i>Año</i>	<i>Ámbito</i>	<i>Edad</i>	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Referencia bibliográfica</i>
	<i>Ambos sexos</i>					
<i>Incidencia poblacional Ictus</i>						
Asturias	1990-91	Local	Todas	132,4 x 10 ⁵ p-a		<i>Rev Neurol (Barc). 1996;24:806-11</i>
Girona	1990	Local	Todas	364 x 10 ⁵ p-a.	169 x 10 ⁵ p-a.	<i>Rev Neurol (Barc). 1995;23:1074-0</i>
Pamplona	1991	Local	> 70	2.371 x 10 ⁵ p-a.	1.493 x 10 ⁵ p-a.	<i>Neurology. 2000; 54(Supp 5):S.28-3</i>
<i>Incidencia hospitalaria ECV</i>						
CMBD	1999	Nacional	Todas	80.430 altas		<i>http://www.msc.es</i>
Encuesta Morbilidad Hosp	2000	Nacional	Todas	52.788 altas	47.409 altas	<i>http://cne.isciii.es</i>
Cantabria	1986-88	Reg. Hosp. Local	11-50	270 x 10 ⁵ p-a.	232 x 10 ⁵ p-a.	<i>http://cne.isciii.es</i>
				17,3 x 10 ⁵ p-a.	10,4x 10 ⁵ p-a.	<i>Stroke. 1993; 24:792-5</i>
<i>Incidencia Ictus cohortes</i>						
Manresa	1968-96	Ocupacional	30-59	183 x 10 ⁵ p-a.	-	<i>Rev Esp Cardiol. 2000;53:(1):15-20</i>
DRECE	1992-97	Multic. At. 1ª	5-60	Con riesgo CV: 120 x 10 ⁵ p-a.		<i>Med Clin (Barc). 2000;115:726-29</i>
				Sin riesgo CV: 350 x 10 ⁵ p-a.		
<i>Incidencia poblacional TIA/IIM</i>						
Segovia	1992-94	Local	Todas	98 x 10 ⁵ p-a.	63 x 10 ⁵ p-a.	<i>Stroke. 1996; 27:667-671</i>

Continúa pág. 20.

María José Medrano, Raquel Boix Martínez, Elena Cerrato Crespán

Tabla 1.4.— Incidencia y prevalencia de Enfermedad cerebrovascular en España.

	<i>Año</i>	<i>Ámbito</i>	<i>Edad</i>	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Referencia bibliográfica</i>
	<i>Ambos sexos</i>					
<i>Prevalencia poblacional Ictus</i>						
Arévalo	1990	Local	> 65	6,1%	7,9%	<i>Neurología. 1997; 4:157-161</i>
Madrid	1990	Local	> 65	11,5%	6,4%	<i>Neurología. 1997; 4:157-161</i>
Pamplona	1991	Local	> 65	8,3%	5,8%	<i>Neurology. 2000; 54(Supp 5):S.28-3</i>
Zaragoza	1980	Local	> 65	8,3%	5,7%	<i>Neurology. 2000; 54(Supp 5):S.28-3</i>
Girona	1990	Local	> 65	4,6%	4,9%	<i>Rev Neurol (Barc). 1995;23:1081-6</i>
Alcoy	1992	Local	> 20		2,1%	<i>Neuroepidemiology. 1994;13:34-9</i>
<i>Prevalencia poblacional AIT</i>						
Madrid	1990	Local	> 65	3,6%	1%	<i>Neurología 1997; 4:157-161</i>
Girona	1990	Local	> 69	1,1%	0,4%	<i>Rev Neurol (Barc). 1995;23:1081-6</i>
Alcoy	1992	Local	> 20		1,3%	<i>Neuroepidemiology. 1994;13:34-39</i>

Abreviaturas: ECV: Enfermedad Cerebrovascular. AIT: Ataque Isquémico Transitorio. IIM: ictus isquémico menor. CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos. Multic. At 1ª: Muticéntrico Atención Primaria. p-a: personas-año.

Sin embargo, la mortalidad por cardiopatía isquémica en los últimos 10 años está prácticamente estabilizada, con una tendencia muy ligeramente descendente (**Figura 1.3**).

A pesar de esta estabilización, España sigue disfrutando de una de las más bajas mortalidades del mundo occidental; sin embargo, existen importantes diferencias geográficas, de forma que en algunas (Murcia, Baleares) las tasas son altas en relación al contexto internacional.

Enfermedad cerebrovascular

La incidencia poblacional de la enfermedad cerebrovascular a nivel nacional no es conocida. Un estudio poblacional de ámbito local realizado en los años noventa permitió estimar la incidencia poblacional de enfermedad cerebrovascular en hombres en 364 nuevos casos anuales por 100.000 habitantes⁽²⁰⁾. Otro estudio de similares características encontró tasas más bajas,

*Relevancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares.
Razones para la monitorización. Usos de la monitorización*

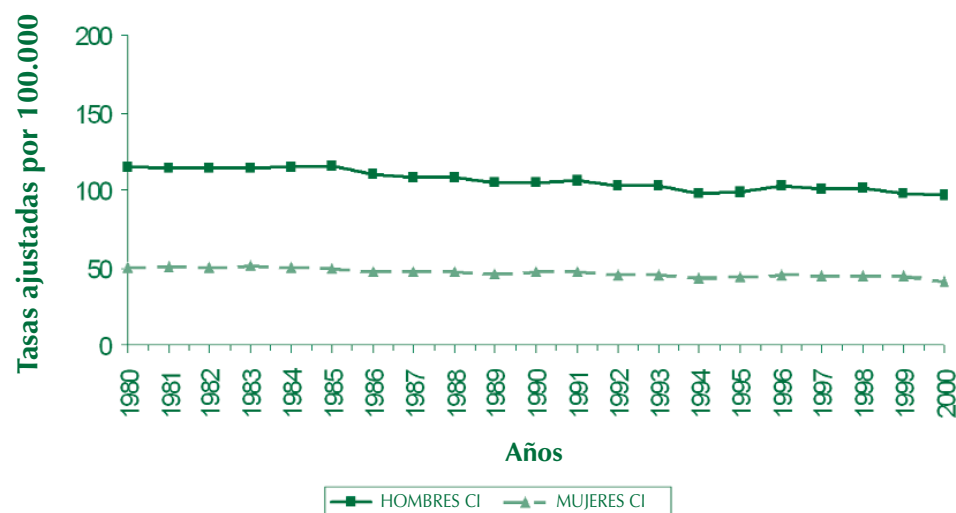


Figura 1.3

Mortalidad por Cardiopatía isquémica. Tasas ajustadas por 100.000 habitantes, España, 1980-2000.

aunque es posible que la falta de acceso a los certificados de defunción en este trabajo produjese una infradetección de casos⁽²¹⁾. La cohorte de Manresa⁽²²⁾, con un seguimiento durante 28 años a los 1.059 trabajadores de una empresa de neumáticos, obtiene también tasas mucho más bajas, probablemente por las especiales características de la cohorte⁽²³⁾ o por riesgo competitivo por cardiopatía isquémica. Por último, los resultados del seguimiento a cinco años de la cohorte DRECE encontró resultados paradójicos, con una incidencia de ictus en población con riesgo cardiovascular muy inferior a la presentada por la población de bajo riesgo⁽⁶⁾. En cualquier caso, y sin perder de vista estas limitaciones, puede estimarse que la incidencia de enfermedad cerebrovascular en España oscilaría entre 150 y 350 casos anuales por 100.000 habitantes. La incidencia sería menor en mujeres (169/100.000) y se multiplica por 10 en población mayor de 70 años de edad. Un estudio de base hospitalaria⁽²⁴⁾ estima la incidencia de enfermedad cerebrovascular en población joven en 17 y 10 casos por 100.000 en hombres y mujeres, tasas 100 veces inferiores a las de la población anciana. Por último, un estudio poblacional realizado en Segovia⁽²⁵⁾, cuantificó la incidencia anual de ataque isquémico transitorio e ictus isquémico menor (puntuación de 1 en la escala Rankin) en 98 y 63 casos anuales por cada 100.000 hombres y mujeres, respectivamente.

María José Medrano, Raquel Boix Martínez, Elena Cerrato Crespán

Segovia es la provincia con una de las tasas de mortalidad por enfermedad cerebrovascular más bajas de España.

Se dispone de información a nivel nacional sobre incidencia hospitalaria de enfermedad cerebrovascular. Según los datos más recientes disponibles (año 2000), los ingresos por estas patologías supusieron más de un millón de estancias y su peso relativo en la morbilidad hospitalaria se duplicó desde 1980 (**Figura 1.4**). Las tasas de hospitalización por enfermedad cerebrovascular fueron de 270 y 232 casos por 100.000 en hombres y mujeres, respectivamente, lo que supone un incremento del 90% con respecto a 1991, incremento independiente del efecto del envejecimiento de la población española. Como ya se ha comentado, este aumento no significa necesariamente un aumento de la frecuencia de estas enfermedades, sino que puede ser reflejo de un mejor acceso a servicios asistenciales, mejoras en la supervivencia o cambios en el patrón asistencial. Pero lo que sí reflejan es el creciente impacto que estas enfermedades están suponiendo para el sistema sanitario llegando a más de 100.000 ingresos hospitalarios el 2000.

La mejora en la mortalidad se estima como debida a las mejoras en la supervivencia, lo que ha conducido a una prevalencia creciente de estas enfermedades. Por ello y dado el grado de incapacidad que genera, la enfermedad cerebrovascular está conduciendo a una proporción cada vez mayor de personas discapacitadas en la población. Así, los estudios de prevalencia de enfermedad cerebrovascular en población mayor de 65 años estiman que ésta oscila entre el 6 y el 11% de la población^(26,27). Esto supone unos 850.000 ancianos discapacitados por esta causa.

Si España disfruta en la actualidad de una de las mayores esperanzas de vida del mundo y la mejor de su historia, es debido en una gran parte a la disminución de más del 50% en la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares (**Figura 1.4**). En la actualidad, el riesgo de morir por enfermedad cerebrovascular ajustado por edad es sólo ligeramente superior en hombres que en mujeres (hace pocos años la diferencia era más acusada) y aumenta exponencialmente a partir de los 70-75 años, siendo poco frecuente antes de los 60 y muy elevado en los muy ancianos, especialmente en mujeres. Existen importantes diferencias geográficas, con tasas muy bajas en Castilla-León y muy elevadas en Murcia, Comunidad Valenciana y Andalucía.

Distribución del riesgo cardiovascular en la población española. Exposición a los factores de riesgo cardiovascular en la población española

El riesgo cardiovascular es multifactorial, no existiendo un factor esencial o suficiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y dependiendo esta probabilidad de la coexistencia y gravedad de diversos factores y del

*Relevancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares.
Razones para la monitorización. Usos de la monitorización*



Figura 1.4

Mortalidad por Enfermedad cerebrovascular en España, 1980-2000. Tasas ajustadas por 100.000 habitantes.

efecto sinérgico o antagónico de los mismos. Los principales factores de riesgo son la edad avanzada y el sexo masculino. Adicionalmente, los factores de riesgo considerados en el abordaje preventivo por ser modificables y existir evidencia de su mayor impacto en la disminución del riesgo son la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes, así como el sobrepeso, el sedentarismo y el consumo excesivo de alcohol. Los hábitos dietéticos y la composición de la dieta son a su vez un condicionante de la presencia de muchos de estos factores. Por último, existe una indudable influencia genética en la susceptibilidad a padecer estas enfermedades.

Numerosos estudios epidemiológicos, algunos de ellos auténticos clásicos de la epidemiología como el estudio de Framingham, el Multiple Risk Factor Intervention Trial, el Siete Países, el Western Electric, el Honolulu Heart Study, el Minnesota Heart Study, el North Karelia, etc. han identificado estos factores como asociados a un incremento en la probabilidad de enfermar o morir por las principales enfermedades cardiovasculares en aquellas personas en las que inciden y han demostrado además que su control disminuye el riesgo. Este hecho ha determinado las estrategias de prevención cardiovascular, que hoy se basan en la detección y control de estos factores de riesgo⁽²⁸⁾. Por ello,

María José Medrano, Raquel Boix Martínez, Elena Cerrato Crespán

la monitorización de su frecuencia poblacional es fundamental para la planificación y evaluación de estrategias preventivas.

En este apartado nos centraremos en los datos disponibles sobre la frecuencia en la población española de los principales factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, sedentarismo y consumo excesivo de alcohol. No mencionaremos aquí la estratificación de riesgo cardiovascular en función de la presencia o combinación de varios factores de riesgo, ya que este aspecto se trata con detalle en otros capítulos.

Como ya se ha comentado, la frecuencia y distribución poblacional de estos factores de riesgo no son conocidas con fiabilidad absoluta, aunque sí existe información suficiente como para saber que son enormemente frecuentes. En efecto, las encuestas oficiales sobre grandes muestras representativas dan información valiosa pero no definitiva, ya que sólo recogen la exposición percibida y declarada por el encuestado. Por otro lado, los numerosos estudios realizados por equipos de investigadores que sí incluyen examen médico y análisis bioquímicos y que han sido publicados en la literatura científica, o bien no son representativos de la población general, o bien lo son sólo de poblaciones muy específicas y no generalizables, o bien son estudios de pequeño tamaño. El conjunto de fuentes disponibles sí pueden servir sin embargo para estimar las cifras reales, así como para documentar diferencias geográficas y tendencias temporales.

En función de estas fuentes (**Tablas 1.5 a 1.8**), podemos estimar que un 20-30% de la población general presenta niveles de colesterol total por encima de 250 mg/dl, son fumadores el 33% (43% de los hombres y el 24% de las mujeres) y alrededor del 7-15% de los españoles padece diabetes.

Tabla 1.5.— Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en población general (porcentaje de población que declara presentar el factor).

	% sobre población general				
	1987*	1993*	1995*	1997*	1999**
Hipertensión arterial	9,3	11,0	12,0	11,4	19,6
Sedentarismo	20,9	19,0	46,8	-	46,0
Obesidad	7,7	9,9	10,8	9,4	11,2
Diabetes	3,8	4,0	4,7	5,0	7,8
Hipercolesterolemia	6,4	8,0	9,5	8,2	14,6
Fumador	38,1	36,0	36,9	35,7	32,6
Bebedor excesivo	3,8	2,0	2,1	-	0,9

Fuente: *Encuesta Nacional de Salud; ** Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud.

*Relevancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares.
Razones para la monitorización. Usos de la monitorización*

Tabla 1.6.— Prevalencia de hipertensión arterial en España: resultados de estudios transversales.

	n	Edad	Mujeres	Hombres	Total
PA > 140/90 mmHg					
<i>Al-Andalus 90</i>	1.032	x: 45,7	30,8%	25,6%	29,3%
<i>Martínez et al, 1995</i>	1.555	x: 42,3	16,9%	19,8%	19,1%
<i>Gabriel et al, 1996</i>	400	> 65	-	-	66,0%
<i>Belza et al, 1997</i>	1.180	> 65	70,3%	47,4%	60,8%
<i>Vallés et al, 1997</i>	1.001	x: 37,2	6,6%	19,7%	9,7%
<i>Subirats et al, 1997</i>	425	> 18	23,0%	9,8%	-
<i>Tormo et al, 1997</i>	3.091	18 - 65	23,7%	32,3%	-
<i>Puras et al, 1998</i>	1.322	x: 48	34,6	40,4%	-
<i>Masiá et al, 1998</i>	1.748	25 - 74	27,7%	31,3%	-
<i>Suárez et al, 1998</i>	301	> 65	-	-	73,8%
<i>Segura et al, 1999</i>	1.330	25 - 74	34,4%	39,0%	-
<i>Grima et al, 1999</i>	4.996	x: 47,15	-	29%	-
<i>Arias et al, 2000</i>	1.887	x: 45,6	11,7%	34,7%	25,0%
<i>Mosquera et al, 2000</i>	448	16 - 77	-	-	43,6%
<i>Gutiérrez et al, 2000</i>	1.079	x: 49,85	43,5%	45,4%	44,4%
<i>Poley et al, 2000</i>	385	> 15	21,9%	22,0%	-
<i>Generalitat Valenciana, 2001</i>	2.550	x: 35,52	48,0%	52,7%	50,1%
<i>Sans et al, 2001</i>	3.435	25 - 64	15%	15%	17%
<i>Tomás et al, 2001</i>	1.059	x: 40,9	-	-	15,4%
<i>González et al, 2001</i>	32.051	-	-	-	33,0%
<i>Baena et al, 2002</i>	2.248	x: 49,1	-	-	33,7%
<i>Ibáñez et al, 2002</i>	6.124	25 - 50	35,9%	38,2%	-
<i>De Pablos et al, 2002</i>	690	> 29	-	-	50,3%
<i>Banegas et al, 2002</i>	4.009	> 60	-	-	68,3%
<i>Estudi CORSAIB, 2003</i>	1.685		43,5%	52,3%	47,8%
<i>Magro et al, 2003</i>	1.100	x: 39,83	26,7%	-	-
PA > 160/95 mmHg					
<i>Banegas et al, 1993</i>	2.021	35 - 64	18,1%	21,6%	19,5%
<i>Balanza et al, 1995</i>	572	x: 40,4	-	-	24,3%
<i>Martínez et al, 1995</i>	1.555	x: 42,3	8,6%	8,4%	8,4%
<i>Gabriel et al, 1996</i>	400	> 65	-	-	43,0%
<i>Belza et al, 1997</i>	1.180	> 65	54,0%	27,0%	43,0%
<i>Altallaa et al, 1997</i>	12.000	> 15	20,2%	21,0%	20,6%
<i>Tormo et al, 1997</i>	3.091	18 - 65	13,4%	13,1%	-
<i>Puras et, 1998</i>	1.322	x: 48	25,8%	19,8%	-
<i>Compañ et al, 1998</i>	1.674	15 - 64	19,6%	17,8%	17,6%
<i>Grima et al, 1999</i>	4.996	x: 47,15	-	12,5%	-
<i>Mosquera et al, 2000</i>	448	16 - 77	18,4	25,4	21,6
<i>Gutiérrez et al, 2000</i>	1.079	x: 49,85	26,3%	25,5%	25,9%
<i>Navarro et al, 2000</i>	1.365	18 - 75	17,0%	18,8%	18,3%
<i>Sans et al, 2001</i>	3.435	25 - 64	10%	8%	10%
<i>Magro et al, 2003</i>	1.100	x: 39,83	13,1%	-	-

María José Medrano, Raquel Boix Martínez, Elena Cerrato Crespán

Tabla 1.7.— Prevalencia de hipercolesterolemia en España: resultados de estudios transversales.

	n	Edad	Mujeres	Hombres	Total
Colesterol total > 200 mg/dl					
<i>Sánchez-Bayle et al, 1992</i>	2.224	2 - 18	14,8%	15,3%	15,0%
<i>López et al, 1996</i>	3.635	4 - 18	-	-	19,2%
<i>Prieto et al, 1998</i>	2.150	2 - 16	29,7%	26,1%	27,9%
<i>Mosquera et al, 2000</i>	448	16 - 77	-	-	56,4%
<i>Gutiérrez et al, 2000</i>	1.079	x: 49,85	70,1%	68,8%	69,5%
<i>Garcés et al, 2002</i>	1.255	x: 6,7	-	-	24,0%
Colesterol total > 220 mg/dl)					
<i>Grima et al, 1999</i>	4.996	x: 47,15	-	-	35,8%
Colesterol total > 240 mg/dl)					
<i>Al-Andalus 90</i>	1.032	x: 45,7	18,0%	21,8%	19,4%
<i>Balanza et al, 1995</i>	572	x: 40,4	-	-	35,3%
<i>Martínez et al, 1995</i>	1.555	x: 42,3	21,0%	29,5%	27,5%
<i>Altallaa et al, 1997</i>	12.000	> 15	11,5%	11,0%	11,3%
<i>Arias et al, 2000</i>	1.887	x: 45,6	11,0%	21,2%	17,0%
<i>Poley et al, 2000</i>	385	> 15	21,9%	36,5%	-
<i>Navarro et al, 2000</i>	1.365	18 - 75	29,1%	32,0%	30,4%
<i>Tomás et al, 2001</i>	1.059	x: 40,9	-	-	37,5%
<i>Ibáñez et al, 2002</i>	6.124	25 - 50	36,1%	32,9%	-
<i>Magro et al, 2003</i>	1.100	x: 39,83	-	-	26,2%
Colesterol total > 250 mg/dl)					
<i>Banegas et al, 1993</i>	2.021	35 - 64	17,6%	18,6%	18,0%
<i>Gabriel et al, 1996</i>	400	> 65	42,2%	24,6%	32,2%
<i>Subirats et al, 1997</i>	425	> 18	18,7%	16,4%	-
<i>Tormo et al, 1997</i>	3.091	18 - 65	18,7%	19,2%	-
<i>Segura et al, 1999</i>	1.330	25 - 74	16,7%	14,9%	-
<i>Generalitat Valenciana, 2001</i>	2.550	x: 35,52	28,4%	30,5%	29,3%
<i>Baena et al, 2002</i>	2.248	x: 49,1	-	-	21,9%
<i>Estudi CORSAIB, 2003</i>	1.685	35-75	24,1%	24,4%	24,2%

En conjunto, la población española presenta un índice de riesgo cardiovascular global bajo en comparación con las poblaciones de otros países⁽³⁾. Sin embargo, en el caso concreto de la hipertensión arterial y del tabaquismo los datos españoles son alarmantes. En la población entre 35-64 años la prevalencia de hipertensión oscila alrededor del 45%, pero en edades más avanzadas esta cifra llega al 75% entre las mujeres. Sólo el 44,5% de los hipertensos conocen su situación y sólo un 5% tiene controlada su presión arterial en niveles por debajo de 140/90 (sistólica/diastólica)⁽²⁹⁾.

*Relevancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares.
Razones para la monitorización. Usos de la monitorización*

Tabla 1.8.— Prevalencia de diabetes en España: resultados de estudios transversales.

	n	Edad	Mujeres	Hombres	Total
Glucemia basal > 110 mg/dl					
<i>Grima et al, 1999</i>	4.996	x: 47,15	-	-	8,1%
Glucemia basal > 120 mg/dl					
<i>Balanza et al, 1995</i>	572	x: 40,4	-	9,8%	-
<i>Altallaa et al, 1997</i>	12.000	> 15	5,2%	6,2%	5,7%
<i>Magro et al, 2003</i>	1.100	x: 39,83	-	-	3,3%
Glucemia basal > 126 mg/dl					
<i>Gutiérrez et al, 2000</i>	1.079	x: 49,85	8,1%	8,5%	8,3%
<i>Poley et al, 2000</i>	385	> 15	7,2%	12,6%	-
<i>Navarro et al, 2000*</i>	1.365	18 - 75	7,1%	10,8%	8,7%
<i>Generalitat Valenciana, 2001</i>	2.550	x: 35,52	8,9%	11,7%	10,1%
<i>Tomás et al, 2001</i>	1.059	x: 40,9	-	-	4,9%
<i>Baena et al, 2002</i>	2.248	x: 49,1	-	-	15,8%
<i>Soriguer et al, 2002</i>	1.023	18 - 65	-	-	14,6%
<i>Ibáñez et al, 2002</i>	6.124	25 - 50	10,8%	11,6%	-
<i>Garcés et al, 2002</i>	1.255	x: 6,7	-	-	10,8%
<i>De Pablos et al, 2002</i>	690	> 29	-	-	15,9%
<i>Estudi CORSAIB, 2003</i>	1.685	35-75	8,4%	15,3%	11,7%
<i>Masiá et al. 2004</i>	1.748	25-74	11,2%	14,9%	13,0%
Glucemia basal > 140 mg/dl					
<i>Al-Andalus 90</i>	1.032	x: 45,7	6,0%	7,2%	6,6%
<i>Bayo et al, 1993</i>	862	> 30	-	-	6,4%
<i>Martínez et al, 1995</i>	1.555	x: 42,3	2,5%	3,8%	3,5%
<i>Tamayo et al, 1997</i>	935	10 - 74	-	-	6,1%
<i>Arias et al, 2000</i>	1.887	x: 45,6	1,9%	5,7%	4,1%
<i>Soriguer et al, 2002</i>	1.023	18 - 65	-	-	10,9%
<i>Botas et al, 2002</i>	1.034	x: 53,1	8,2%	11,7%	9,9%
<i>De Pablos et al, 2002</i>	690	> 29	-	-	18,7%

En cuanto al tabaco, los resultados de los distintos estudios analizados muestran que la prevalencia global del 33% llega al 47% en la población entre 25 y 44 años y, lo que es peor, que un 40% de los jóvenes entre 16 y 24 años son fumadores diarios. Un preocupante 5% de los niños de 12 años son fumadores (datos no mostrados en tablas).

De los datos disponibles se deduce también que las encuestas oficiales infraestiman notablemente la prevalencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes, y que los estudios transversales con medida objetiva de lípidos, glucemia y presión arterial ofrecen resultados muy discrepantes

María José Medrano, Raquel Boix Martínez, Elena Cerrato Crespán

derivados de diferencias en diseño y metodología de los estudios. Por ello, es indispensable la realización con cierta periodicidad de estudios transversales sobre muestras representativas de la población para poder conocer la eficacia de las estrategias de prevención cardiovascular mediante la inclusión de medidas objetivas de presión arterial, colesterol total y glucemia en al menos una submuestra de las Encuestas de Salud locales y/o nacionales.

Monitorización de las enfermedades cardiovasculares. Razones que justifican la vigilancia de Salud Pública

Los indicadores de morbilidad y riesgo cardiovascular constituyen una herramienta básica en las estrategias de Salud Pública. Dentro de ese esfuerzo, la vigilancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares –definida como el proceso continuo de recogida, análisis, interpretación y diseminación de información descriptiva para la monitorización de estas enfermedades⁽³⁰⁾– tiene el objeto de orientar y evaluar los programas de prevención, las actividades de control y ayudar a perfilar las políticas de salud. Otros usos de la monitorización, además de la planificación y evaluación de programas preventivos y asistenciales son su aplicación a la asignación de recursos, la investigación epidemiológica y la investigación en enfermedades cardiovasculares.

Los sistemas de vigilancia de las enfermedades cardiovasculares son una creación relativamente reciente a nivel mundial. En efecto, hasta bien entrado el siglo XX los sistemas de información y de vigilancia epidemiológica habían estado orientados al control de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, durante el siglo XX tuvo lugar un cambio radical en el patrón epidemiológico, con una disminución progresiva del impacto de la patología infecciosa y de la mortalidad infantil, un aumento paralelo de la esperanza de vida y de la proporción de personas mayores de 65 años, y un incremento exponencial de patologías asociadas a la edad avanzada, entre ellas las enfermedades cardiovasculares⁽³¹⁾.

La historia natural de las principales enfermedades cardiovasculares, diferente en muchos aspectos a la patología infecciosa y transmisible hasta entonces imperante, conllevaba que los sistemas de vigilancia epidemiológica existentes no fueran válidos. En efecto, se trata de enfermedades crónicas con largos períodos de latencia, que debutan con cuadros agudos graves y a menudo mortales, por lo que un sistema como el existente, orientado a evitar el contagio y basado en la notificación desde la atención primaria, con periodicidad semanal o incluso urgente, sencillamente no tenía ningún sentido.

Debe señalarse que estas circunstancias no son exclusivas de nuestro país; tanto la transición epidemiológica y el incremento de la frecuencia de la

*Relevancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares.
Razones para la monitorización. Usos de la monitorización*

patología vascular, como la creación de sistemas de vigilancia epidemiológica específicos ocurrieron en todos los países del área occidental casi simultáneamente, aunque con un retardo entre países de algunos años, reflejo de los desfases en el desarrollo industrial y socioeconómico. No fue sin embargo hasta los años 60-70 cuando, impulsados por la OMS, los estados generalizaron el establecimiento de sistemas de monitorización y control de las enfermedades crónicas, principalmente el cáncer y las enfermedades cardiovasculares.

La alternativa empleada fue la monitorización de: a) los pacientes atendidos en los hospitales por causas cardiovasculares y, b) los fallecimientos ocurridos por estas causas. Este sistema es sólo básico y evidentemente no produce toda la información necesaria por las limitaciones que más adelante se comentan, pero tiene la ventaja de utilizar fuentes de información existentes, de cobertura universal, y estandarizadas tanto a nivel nacional como internacional. Permite además comparar no sólo la magnitud epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares entre distintas poblaciones o en el tiempo, sino también con respecto a otras patologías.

En la mayoría de los países occidentales se establecieron también registros poblacionales de tumores, con el fin de conocer no sólo la morbilidad hospitalaria, sino también la incidencia poblacional. Lamentablemente, no ocurrió igual con las enfermedades cardiovasculares; sólo en las poblaciones participantes en el estudio MONICA, y sólo durante un tiempo, se mantuvieron registros poblacionales de infarto agudo de miocardio y, en algunas de estas poblaciones, de accidentes cerebrovasculares. Cabe destacar algunas excepciones notables, como el REGICOR en España, que lleva 25 años produciendo información y, más recientemente, el estudio IBERICA.

Por último, paralelamente a la monitorización de morbilidad y mortalidad, se han implementado sistemas de control de la frecuencia de exposición a los principales factores de riesgo cardiovascular ya que la identificación de la naturaleza multicausal de estas enfermedades, de sus principales factores de riesgo, y de las bases histopatológicas de la historia natural de la arterioesclerosis, ayudaron a perfilar las bases de la prevención cardiovascular sobre la detección y control de los factores de riesgo modificables. Por ello, los programas de prevención cardiovascular deberían en principio utilizar sistemas para monitorizar la frecuencia de los factores de riesgo. Sin embargo, estos sistemas son costosos y no siempre totalmente válidos. De hecho, la mayoría de los países de nuestro entorno no disponen de sistemas estables de vigilancia de factores de riesgo a nivel poblacional, lo que no quiere decir que no se disponga de información relevante, como se refleja más adelante.

En resumen, aunque las fuentes de información pueden considerarse escasas y tienen algunas limitaciones, se dispone de datos suficientemente válidos sobre morbilidad, mortalidad y prevalencia de factores de riesgo a nivel de

María José Medrano, Raquel Boix Martínez, Elena Cerrato Crespán

toda la población, de forma que es posible tener algunas ideas sobre la magnitud del problema y su distribución que orienten la actuación sanitaria.

Fuentes de información disponibles para la monitorización de las enfermedades cardiovasculares en España. Consideraciones sobre su validez

Las principales fuentes de información empleadas en la vigilancia epidemiológica de las ECV son:

- **Mortalidad poblacional:** Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte (INE).
- **Prevalencia de factores de riesgo asociados a estilos de vida:** Encuestas de Salud (Ministerio de Sanidad y Consumo, CCAA) y Encuesta de Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud (INE).
- **Prevalencia de factores de riesgo con medición objetiva:** Estudios transversales de prevalencia (literatura científica).
- **Morbilidad poblacional:** Incidencia. Registros de base poblacional (Ej. REGICOR, IBERICA, MONICA).
- **Morbilidad hospitalaria:** Encuesta de Morbilidad Hospitalaria (INE) y Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) (Ministerio de Sanidad y Consumo).
- **Descripción clínica:** Supervivencia, descripción de terapéuticas, uso de tecnologías, etc. Registros hospitalarios, registros multicéntricos (Sociedades científicas).
- **Dotación y actividad hospitalaria:** Estadística de indicadores hospitalarios y de Establecimientos sanitarios con régimen de internado (Ministerio de Sanidad y Consumo; INE).
- **Otros:** Efecto de exposiciones de riesgo, efecto de intervenciones preventivas: Resultados de investigación (literatura científica).

Mortalidad. Consideraciones sobre la validez de los datos

La Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte, fuente de información utilizada para conocer la mortalidad poblacional, se deriva del boletín estadístico de defunción, documento anexo al certificado de defunción. Este documento legal, establecido por razones de derecho civil ajenos a criterios sanitarios, tiene sin embargo un incalculable valor de Salud Pública, siendo el Registro Civil el único sistema de registro y seguimiento que cubre a toda la población de todo el Estado. Su cobertura es universal, es decir, las estadísticas de mortalidad recogen la totalidad de las defunciones en todo el Estado. No existe ningún otro registro sanitario de tal cobertura.

El certificado de defunción recoge datos sobre edad, sexo, fecha de muerte, lugar de residencia, y causa de la muerte (inmediata, intermedia y básica). Es bastante generalizada la creencia de que la causa básica de defunción

*Relevancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares.
Razones para la monitorización. Usos de la monitorización*

consignada en los certificados carece de calidad. Efectivamente, la validez del dato depende de la validez del diagnóstico, que puede no ser bien conocido en el momento de la muerte, o no serlo por el médico certificador, o no ser posible con los actuales conocimientos. Por lo tanto, la validez del dato está en relación con el grado de desarrollo sanitario. Adicionalmente, estas limitaciones lo son más cuanto más súbita sea la muerte, o cuanto más inespecífica sea la sintomatología, es decir, la validez varía también según la patología. En el caso de las enfermedades cardiovasculares y en nuestro entorno sanitario, existe la duda fundada de que ciertos cuadros sean correctamente certificados en todos los casos. Por ejemplo, los ictus pueden ser en alguna proporción mal caracterizados como isquémicos/hemorrágicos a pesar del desarrollo y amplio acceso a las técnicas de imagen; en el caso de los síndromes coronarios agudos puede ser difícil para el médico certificador discernir entre infarto agudo de miocardio y otros síndromes coronarios; y en el caso de la insuficiencia cardíaca el problema procede de tratarse de un síndrome causado por múltiples patologías por lo que su análisis resulta difícil. Estos posibles errores de clasificación se soslayan habitualmente utilizando en las estadísticas de mortalidad los grupos amplios, (p. ej. enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica), en vez de las causas específicas.

Más difíciles de soslayar resultan los errores de clasificación groseros, los derivados de certificar como causa de muerte cardiovascular las causas no cardiovasculares o viceversa. Estos errores existen, y el estudio MONICA en los años 90 detectó que las estadísticas oficiales infraestimaron las tasas de mortalidad por infarto en un 10% en comparación con las detectadas en el estudio⁽³⁾. En un estudio de validación, ya antiguo pero clásico, realizado en España en los años 80⁽³²⁾, se había cuantificado la concordancia entre certificado de defunción e historia clínica para las enfermedades cardiovasculares en un 85%, y muy recientemente el estudio IBERICA ha cuantificado en un 6% la infraestimación de la mortalidad por cardiopatía isquémica entre los 25 y 74 años de edad⁽⁷⁾. Es decir, a la hora de valorar los datos de mortalidad debemos tener en cuenta que puede haber un error cercano al 10% y que datos muy anómalos deben ser valorados con prudencia. Por otro lado, estos errores son cuantitativamente poco importantes si se comparan con los derivados de muchas pruebas diagnósticas y sobre todo si se consideran en el contexto de su valor poblacional, aunque desde luego deben ser tenidos en cuenta.

Por último, debe siempre entenderse que la mortalidad no es un indicador de incidencia. Sólo puede ayudar a estimar la frecuencia de enfermedad cuando la letalidad es muy alta. Es solamente un indicador, importante pero parcial, del impacto poblacional de la enfermedad.

María José Medrano, Raquel Boix Martínez, Elena Cerrato Crespán

Morbilidad

La Encuesta de Morbilidad Hospitalaria⁽³³⁾ produce información sobre el impacto que la enfermedad tiene en el ámbito hospitalario. Los datos proceden del Conjunto Mínimo Básico de Datos y se completa con el Libro de Registro de Enfermos en los hospitales que no lo tienen implantado. Esta fuente de información ofrece la ventaja de ser estable en el tiempo y permitir estudiar la evolución temporal de la morbilidad desde 1980. Sin embargo, no debe interpretarse como una fuente de información sobre la frecuencia o incidencia de la enfermedad, porque refleja sólo la parte de esta incidencia que es atendida en un hospital. Esta medida está además fuertemente influida por los recursos hospitalarios disponibles y su accesibilidad, así como por la indicación médica de ingreso hospitalario.

Otra limitación se deriva de su carácter muestral que conlleva un inevitable error de muestreo. Aunque el tamaño de la muestra es grande, alcanzando en la actualidad aproximadamente al 50% de enfermos y el 75% de los hospitales, la desagregación a nivel provincial o local podría plantear algunos problemas. Otro aspecto a tener en cuenta es que al recoger episodios de hospitalización pueden producirse repeticiones cuando una misma persona haya sufrido, a lo largo del año, más de una hospitalización por el mismo diagnóstico. Además debe tenerse en cuenta, especialmente para enfermedades crónicas como las que nos ocupan, que la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria no distingue en la actualidad los nuevos casos (casos incidentes) de los casos ‘antiguos’, con antecedentes de la misma enfermedad.

El Conjunto Mínimo Básico de Datos⁽³⁴⁾ es un sistema de información sanitaria utilizado para la clasificación por grupos de pacientes y la imputación de costes. Recoge información de todas las altas hospitalarias en los hospitales en los que está instaurado. Su grado de implantación es variable, se estima que en el sistema público es cercano al 100% y en el total de altas (público y privado) cercano al 75%. Cuando su implantación se generalice sustituirá con ventaja a la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria –siempre que los datos sean publicados con periodicidad– ya que no se trata de una muestra, sino del total de altas.

La incidencia total de la enfermedad (casos hospitalarios y extrahospitalarios) solamente es medible a través de *registros de base poblacional*. Un sistema de registro implica la recogida de la totalidad de los casos que se producen en una población bien definida, con una certeza diagnóstica lo más exacta posible y controlando tanto el registro de casos importados como la pérdida de casos (por detección fuera del ámbito del registro o por infradetección) y las duplicidades⁽³⁵⁾. Bajo nuestro punto de vista, un sistema tan complejo sólo tiene sentido en poblaciones estables y de un tamaño abarcable, con una estabilidad en el tiempo, y coordinado metodológicamente con otros registros,

*Relevancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares.
Razones para la monitorización. Usos de la monitorización*

de forma que se obtenga información comparable en el tiempo y entre poblaciones. En España la experiencia pionera que supuso el estudio MONICA en algunas áreas de Barcelona durante los años 80 no se ha mantenido posteriormente, aunque ha servido, además de para informar sobre la incidencia, letalidad, mortalidad y riesgo cardiovascular en comparación con otras 32 poblaciones de todo el mundo, para crear una metodología⁽³⁶⁾ que ha sido la base de otros estudios. El estudio REGICOR⁽³⁷⁾ es un registro poblacional estable que, basado en la metodología MONICA, recoge los casos de infarto agudo de miocardio en la provincia de Girona. Posteriormente esta metodología se empleó en los diferentes registros poblacionales locales de infarto agudo de miocardio que formaron parte del estudio IBERICA (Castilla-La Mancha, Girona, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco, Valencia)^(2,7).

La alternativa a los registros poblacionales estables la constituyen los estudios de base poblacional de registro de casos durante un tiempo, como fueron el MONICA y el IBERICA para cardiopatía isquémica, o los estudios de incidencia poblacional de ictus de Girona, Asturias o Pamplona^(20,21,38), que en los años noventa midieron la incidencia poblacional de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en áreas locales. Por último, dos estudios en España han medido la incidencia de enfermedad cardio- y cerebrovascular mediante el seguimiento de cohortes durante años^(5,6). Una de las ventajas de este tipo de estudios longitudinales es que, al conocer el tiempo de seguimiento de cada uno de los miembros de la cohorte, es posible obtener una medida más exacta de la incidencia que en los estudios de registro, donde el denominador de las tasas es estimado.

En los últimos años, las sociedades científicas han hecho un importante esfuerzo para recoger información sobre los enfermos de infarto de miocardio a través de *registros hospitalarios* como son los estudios PRIAMHO y PRIAMHO II^(9,10), PRIMVAC⁽¹¹⁾, ARIAM⁽¹²⁾, RESCATE⁽¹³⁾, PREVESE^(14,15), RIGA⁽¹⁶⁾, y GESIR-5⁽¹⁷⁾, entre otros. Igualmente existe información derivada de diversos estudios, como PANES⁽¹⁸⁾ o PEPA⁽¹⁹⁾, sobre angina. BADISEN⁽³⁹⁾ (Banco De Ictus de la Sociedad Española de Neurología) recoge amplia información clínica de series de al menos 100 pacientes anuales de 8 hospitales desde 1996. Estos estudios, si bien no permiten conocer la frecuencia poblacional, sí han dado información muy relevante sobre algunos aspectos de las enfermedades cardiovasculares en nuestro país, como son el tiempo de demora en el tratamiento, la frecuencia de las diferentes formas clínicas y complicaciones, o la variabilidad en las pautas de tratamiento en aquellos enfermos que sobreviven hasta ser estudiados en un hospital.

Por último, varios estudios transversales han proporcionado información sobre la prevalencia para algunos tipos de enfermedad cardiovascular, como angina, ictus o ataque isquémico transitorio^(18, 26, 27). Estos últimos, también

María José Medrano, Raquel Boix Martínez, Elena Cerrato Crespán

llamados en el ámbito de la neurología como estudios *puerta a puerta*, incluyen una confirmación del diagnóstico referido por el paciente mediante un examen médico posterior.

Bibliografía

1. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. 10ª revisión. Washington DC: OPS; 1995.
2. Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A, Fiol M, Moreno-Iribas C et al. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19: 831-9.
3. Marrugat J, Sala J, Manresa J M, Gil M, Elosua R, Pérez G, Albert X, Pena A, Masiá R & the REGICOR. Acute myocardial infarction population incidence and in-hospital management factors associated to 28-day case-fatality in the 65 year and older. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19: 231-7.
4. Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P, for the WHO MONICA Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 years results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 1999;353:1547-57.
5. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union 1998, version 5.0. IARC CancerBase No. 4. Lyon, IARCPress; 1999.
6. Tomás L, Varas C, Pérez I, Puig, 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.
7. Gutiérrez Fuentes JA, Gómez-Jerique 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;115:726-9.
8. García J, Elosúa R, Tormo MJ, Audicana C, Zurriaga O, Segura A, et al. Mortalidad poblacional por infarto agudo de miocardio. Estudio IBERICA. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:606-12.
9. Gil M, Marrugat J, Sala J, Masiá R, Elosúa R, Rohlfz I, y los investigadores del estudio REGICOR. Tendencias en la incidencia y letalidad de infarto agudo de miocardio en Gerona entre 1990 y 1997. *Gac Sanit*. 2000;(supl. 1):81.
10. Arós F, Cuñat J, Loma-Orsio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez J, López Bescós L, Ancillo P, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1165-73.

*Relevancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares.
Razones para la monitorización. Usos de la monitorización*

11. Cabadés A, López-Bescós L, Arós F, Loma-Orsio A, Bosch X, Pabón P, et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:767-75.
12. Cabadés A, Echanove I, Cebrián J, Cardona J, Valls F, Parra V, et al. Características, manejo y pronóstico del paciente con infarto agudo de miocardio en la Comunidad Valenciana en 1995: resultados del registro PRIMVAC (Proyecto de registro de infarto agudo de miocardio de Valencia, Alicante y Castellón). *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:123-33.
13. Aguayo de Hoyos E, Reina Toral A, Colmenero Ruiz M, Barranco Ruiz M, Pola Gallego de Guzmán MD, et al. Análisis de los retrasos en el tratamiento del síndrome coronario agudo. Datos del Registro ARIAM. *Med Intensiva.* 1999;23:280-7.
14. Marrugat J, Sala J, Masiá R, Pavesi M, Sanz J, Valle V, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. *JAMA.* 1998;280:1405-9.
15. De Velasco JA, Cosín J, López Sendón JL, de Teresa E, de Oya M, Carrasco JL, et al. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50:406-15.
16. De Velasco JA, Cosín J, López-Sendón JL, de Teresa E, de Oya M, Sellers G, en representación del Grupo de Investigadores del Estudio PREVESE II. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:801-9.
17. Freire Castroseiros E, Muñiz García J, Castro Beiras A, por el grupo de trabajo del estudio RIGA. Análisis del uso adecuado de los bloqueadores beta en el postinfarto. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1277-82.
18. Peraire M, Martín-Baranera M, Pallarés C; Grupo GESIR-5. Impacto de la trombólisis sobre la supervivencia a corto y largo plazo de una cohorte de pacientes con infarto agudo de miocardio atendidos de forma consecutiva en todos los hospitales de una región sanitaria. Estudio GESIR-5. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:150-8.
19. López-Bescos L, Cosín J, Elosúa R, Cabadés A, de los Reyes M, Arós F, et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:1045-56.
20. Bermejo J, López de Sá E, López-Sendón JL, Pavón P, García-Morán E, Bethencourt A, Bosch X, et al. Angina inestable en el anciano: perfil clínico, manejo y mortalidad a los tres meses. Datos del Registro PEPA. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:1564-72.
21. López Pousa S, Vilalta J, Llinas J. Incidence of cerebrovascular disease in Spain: a study in a rural area of Girona. *Rev Neurol (Barc).* 1995;23:1074-80.

María José Medrano, Raquel Boix Martínez, Elena Cerrato Crespán

22. Caicoya M, Rodríguez T, Lasheras C, Cuello R, Corrales C, Blázquez B. Incidencia del accidente cerebrovascular en Asturias: 1990-91. *Rev Neurol (Barc)*. 1996;24:806-1.
23. Abadal LT, Puig T, Balaguer Vintro I. Incidence, mortality and risk factors for stroke in the Manresa Study: 28 years of follow-up. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:15-20.
24. Matías-Guiu J. La epidemiología cerebrovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53:13-14.
25. Leno C, Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Quintana F, Merino J, et al. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke*. 1993;24:792-5.
26. Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Claveria L. Incidence of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. *Stroke*. 1996;27:667-71.
27. Bermejo F, Vega S, Morales J, et al. Prevalence of stroke in two samples (rural and urban) of old people in Spain. A pilot door-to-door study carried out by health professionals. *Neurología*. 1997;4:157-61.
28. López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. Prevalencia de la enfermedad vascular cerebral en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol (Barc)*. 1995;23:1081-6.
29. World Health Organization. The World Health Report 2002: reducing risk, promoting healthy life. Geneve: WHO; 2002.
30. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillon P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*. 1998;32:998-1002.
31. Buehler JW. Surveillance. In: Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 435-57.
32. Alonso J. La medición del estado de salud. En: Martínez Navarro F, Antó JM, Castellanos PL, Gili M, Marset P, Navarro V, coordinadores. *Salud Pública*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 1998.p.341-61.
33. Benavides FG, Bolúmar F, Peris R. Quality of death certificates in Valencia Spain. *Am J Public Health*. 1989;79:1352-4.
34. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Años 1991-2000. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2001. Disponible en: <http://www.ine.es>
35. Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <http://www.msc.es>
36. Muir CS, Waterhouse J. Comparability and quality of data: reliability of registration. En: Muir CS, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S, ed. *Cancer incidence in five continents, vol. V*. Scientific Publication n. 88. Lyon: IARC; 1987.

*Relevancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares.
Razones para la monitorización. Usos de la monitorización*

37. World Health Organization. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. WHO: Geneva, 2003. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ (consultado 28 marzo 2004).
38. Pérez G, Marrugat J, Sala J. Myocardial infarction in Girona, Spain: attack rate, mortality rate and 28-day case fatality in 1988. Regicor study Group. *Int J Epidemiol.* 1993;46:1173-9.
39. Di Carlo A, Launer LJ, Bretler MBB, Fratiglioni L, Lobo A, Martínez-Lage J, et al. Frequency of stroke in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology.* 2000; 54(Suppl 5):S28-S33.
40. Sociedad Española de Neurología. Banco de Datos de Ictus de la Sociedad Española de Neurología (BADISEN). Disponible en: www.badisen.net.
41. Matías-Guiu J, Oltra A, Falip R, Martín R, Galiano L. Occurrence of transient ischemic attacks in Alcoi: Descriptive epidemiology. *Neuroepidemiology* 1994;13:34-39.

CAPÍTULO 2

Posibles aplicaciones preventivas en Salud Pública de los resultados de los sistemas de monitorización de la cardiopatía isquémica.

Jaume Marrugat. *Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular, Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona.*

Joan Sala. *Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona.*

Izabella Rohlf. *Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona.*

Introducción

La planificación sanitaria, una de las ramas más importantes de la salud pública, necesita indicadores válidos para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares, que ocupan un lugar muy destacado entre las causas de mortalidad en todos los países industrializados⁽¹⁾. Dichos indicadores se utilizan con una doble finalidad: el análisis de la magnitud del problema de salud abordado en un instante o a lo largo de la historia, y la evaluación del efecto de las intervenciones emprendidas para modificarla. Para ser útiles su medida debe ser factible, fiable (precisa, repetible), exacta, y reiterada en el tiempo.

Además de la mortalidad por las enfermedades cardiovasculares, cuyos mayores exponentes son la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, existen otros indicadores de morbilidad cuya especificidad y disponibilidad varía entre países y regiones.

En España se realizan análisis de las altas de pacientes hospitalizados⁽²⁾. Da una idea de la tasa de hospitalización de la enfermedad. Depende directamente de la calidad de la información recogida rutinariamente con fines más administrativos que científicos en los hospitales. A pesar de que algunos estudios dirigidos a estudiar la efectividad de algunos procedimientos médicos a partir de este tipo de datos⁽³⁾ han sido criticados precisamente por la limitación que impone la forma en que se recoge la información^(4,5), son sin duda útiles para establecer tendencias temporales y para dar una idea de la proporción de las hospitalizaciones por la enfermedad coronaria aguda y crónica conjuntamente.

La primera se analizará en un capítulo aparte, en éste nos referiremos a dos instrumentos disponibles en España que proveen de este tipo de indicadores: los registros hospitalarios y los registros poblacionales de cardiopatía isquémica. Desde el punto de vista práctico existen varias aplicaciones de estos tipos de registros que conducen básicamente a mejoras en los sistemas de información

Jaume Marrugat, Joan Sala, Izabella Rohlf

mediante indicadores de frecuencia de la cardiopatía isquémica, de utilización de servicios sanitarios, de efectividad de medidas terapéuticas y diagnósticas, grado de cumplimiento de las guías de práctica clínica, el impacto de nuevos criterios diagnósticos en la práctica clínica, y la adecuación de las medidas preventivas a escala poblacional⁽⁶⁾.

De las pruebas científicas a la práctica clínica

Uno de los inconvenientes del ensayo clínico es que, a veces, excluye subgrupos de pacientes con peor pronóstico (más graves, mayores, mujeres, etc.)^(7,8) a los que es luego arriesgado extrapolar los resultados del ensayo⁽⁹⁾. Su impacto sobre la actividad asistencial suele ser lento⁽¹⁰⁾. El sesgo de publicación de los ensayos con resultados positivos y no de los que los tuvieron negativos contribuye a notablemente a esta situación de indeterminación prolongada. Por lo tanto, la finalidad del ensayo clínico es constatar la eficacia de una intervención médica en condiciones ideales, a menudo bastante alejadas del medio asistencial cotidiano. Su puesta en marcha es costosa en recursos económicos, humanos y organizativos, especialmente cuando se trata de estudios multicéntricos. Estos hechos sugieren que no deben abandonarse otros diseños de investigación alternativos para evaluar el resultado de la utilización de nuevos procedimientos diagnósticos, terapéuticos o preventivos^(11,12).

La letalidad hospitalaria que los ensayos clínicos atribuyen al infarto agudo de miocardio constituye un ejemplo de los sesgos en este tipo de estudios. En efecto, los resultados de ensayos clínicos como el estudio GUSTO⁽¹³⁾ invitaban a pensar que la letalidad a corto plazo de esta patología rondaba el 6% a principios de los años 90. En los registros hospitalarios sistemáticos de pacientes con infarto agudo de miocardio consecutivos en unidades de cuidados intensivos coronarios esta cifra superaba el 15%^(14,15), y cifras cercanas al 25% si se consideran los resultados de registros poblacionales en la misma época⁽¹⁶⁾. Más recientemente, los pacientes hospitalizados de 25 a 74 años presentan una letalidad del 9% y cercana al 35% en las edades de 75 a 85 años⁽¹⁷⁾. Por otro lado, se ha advertido gracias a los registros poblacionales que, en realidad, la mayor parte de los pacientes que fallecen por esta enfermedad lo hacen sin entrar en contacto con el sistema hospitalario, llegando la letalidad a cifras tan impresionantes como el 40%^(16,18,19) en pacientes de 35 a 64 años.

Las aportaciones introducidas por los estudios poblacionales en el esclarecimiento de la frecuencia, distribución, etiología, factores predisponentes y desencadenantes de muchas enfermedades, y en particular de la cardiopatía isquémica⁽²⁰⁾, son, por lo tanto, relevantes. Si circunscribimos la problemática al terreno de la cardiopatía isquémica, es necesario escoger una patología

cuya definición sea precisa y cuyo diagnóstico esté exento de subjetividad. De todas las formas de presentación de la cardiopatía isquémica, la que reúne la mayor parte de estas condiciones es el infarto agudo de miocardio⁽⁶⁾.

Estudio de la efectividad de las intervenciones

Para conocer la efectividad de cualquier intervención diagnóstica, terapéutica o preventiva deberíamos determinar el resultado del manejo de todos los sujetos que presentan una patología, la reciban o no. Este tipo de estudio observacional de cohorte es el más parecido al ensayo clínico. La diferencia entre ambos radica esencialmente en que en el último no existe asignación aleatoria a una intervención u otra. Los registros de enfermedades permiten genéricamente evaluar la efectividad de procedimientos diagnósticos, preventivos o terapéuticos. Para llevar a cabo un registro que permita responder las preguntas de efectividad se deben dirigir esfuerzos hacia la resolución de varios aspectos:

Debe existir una única definición de caso que permita llegar siempre al mismo diagnóstico ante un mismo cuadro clínico. Por ejemplo, el infarto agudo de miocardio sin onda Q cuya prevalencia en las distintas series de la literatura oscila entre el 6 y el 42%, podía, hace unos años, incluir en unos centros cuadros que en otros se clasificarían como angina inestable⁽²¹⁾. Actualmente los criterios diagnósticos de infarto agudo de miocardio parecen más estables desde que está disponible la determinación de las troponinas⁽²²⁾.

En segundo lugar, la utilización y disponibilidad de recursos diagnósticos y terapéuticos también varían entre hospitales, y sobre todo entre zonas geográficas. El ejemplo clásico es la indicación de una coronariografía tras un infarto agudo de miocardio cuya utilización parece que varía según la zona geográfica incluso dentro de un mismo país⁽²³⁾. Su uso intenso podría asociarse a diferencias en la calidad de vida de los pacientes pero no de su mortalidad⁽²⁴⁻²⁶⁾.

El tercer aspecto a tener en cuenta es el control de las diferencias en las características de los pacientes entre hospitales participantes (básicamente factores de riesgo como la comorbilidad, el sexo, la edad o gravedad)⁽²⁷⁾ que pueden influir en el resultado tanto o más que una intervención.

Prestaremos una atención más detallada a los registros prospectivos de enfermedades ya que proporcionan una aproximación global al estudio de la efectividad del manejo de los pacientes y a la medición de la frecuencia de la enfermedad y de sus características. En particular analizaremos los registros relacionados con el infarto agudo de miocardio ya que es, proporcionalmente, la causa de muerte más frecuente en España: en 2000 fue de 114 por 100.000 hombres y de 77 por 100.000 mujeres, y representó el 11,6% y el 9,1% de la mortalidad total respectivamente^(28,29).

Jaume Marrugat, Joan Sala, Izabella Rohlf

Registros hospitalarios

Un registro hospitalario se caracteriza por utilizar como fuente de detección de casos un hospital o un conjunto de centros hospitalarios que cubren la población de una zona más o menos extensa pero, generalmente, bien delimitada. Aplicado a patologías importantes cuya letalidad inmediata sea baja (por ejemplo la mayor parte de neoplasias) es el más apropiado. Sin embargo, para el infarto agudo de miocardio puede resultar insuficiente si el propósito es aproximarse a la incidencia y letalidad del mismo ya que su letalidad pre-hospitalaria es muy elevada como veremos en el apartado siguiente. Se trata en realidad de estudios de cohorte ya que los pacientes reclutados son seguidos al menos hasta su alta hospitalaria. Permite establecer la tasa de hospitalización por esta patología por cada 100.000 habitantes de la zona estudiada. También permite estudiar la efectividad de ciertas estrategias de manejo de la enfermedad, la mortalidad a corto, medio y largo plazo si se realiza un seguimiento de los pacientes y el papel de algunos factores sobre la mortalidad. Un ejemplo importante está relacionado con la efectividad de la trombólisis y de la aspirina en la práctica clínica⁽³⁰⁾ y el papel del sexo en la supervivencia al infarto agudo de miocardio^(26,31).

Para que un registro hospitalario tenga suficiente validez externa debe incluir a todos los pacientes atendidos en la población de un área. Es preferible estudiar una zona pequeña exhaustivamente que una grande en la que los hospitales participantes no sean representativos de la asistencia global del paciente coronario. En este sentido, un muestreo de conveniencia que incluya sólo los centros hospitalarios que desean participar, puede estar ocultando sesgos de selección considerables. Cuando la participación de todos los centros no es posible, debe recurrirse a un muestreo aleatorio estratificado por niveles asistenciales⁽⁶⁾.

Una práctica relativamente extendida consiste en registrar la actividad asistencial y los resultados de la misma mediante encuestas a los Servicios. Por muy bien respondidas que estén estas encuestas jamás podrán sustituir los datos individuales de los pacientes. Imaginemos que un hospital terciario de referencia presenta, según una de estas encuestas, una letalidad hospitalaria del 15% y otro hospital de características semejantes del 7%. Si no se dispone de otra información como algún índice de gravedad, de la edad, y de la comorbilidad de los pacientes de cada hospital que permita estandarizarlas, en su lectura cruda estas cifras no son informativas.

Uno de los objetivos perseguidos en la última década con los registros hospitalarios es analizar la implantación de las guías de práctica clínica vigentes^(32,33). Existen en cardiología varios ejemplos internacionales de la factibilidad de los registros hospitalarios, por ejemplo el *National Registry of Myocardial Infarction*⁽³⁴⁾ que, iniciado en 1994, continúa aumentando el número de hospitales partici-

Posibles aplicaciones preventivas en Salud Pública de los resultados de los sistemas de monitorización de la cardiopatía isquémica

pantes⁽³⁵⁾, o los registros Italiano, francés, alemán y otros internacionales⁽³⁶⁻³⁸⁾. En España existe el estudio REGICOR (Registre Gironí del Cor)^(39,40) que lleva registrando en Girona todos los primeros infartos agudos de miocardio desde 1978 y, a escala íter-autonómica los estudios PRIAMHO I y II (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario)^(15,41,42) que han recogido todos los pacientes con infarto agudo de miocardio ingresados consecutivamente en las Unidades de Cuidados Coronarios de 33 y 58 hospitales españoles durante un año completo y seis meses, en 1995 y 2000, respectivamente hasta el momento. La metodología de estos estudios utiliza una selección aleatoria de hospitales y obtiene una tasa de respuesta superior al 75%. Incluye además sistemas de control de calidad de los datos y una rigurosa evaluación de la exhaustividad de los datos recogidos en cada centro. El estudio PREVESE (Prevención Secundaria en España) también está proporcionando información sobre el manejo del infarto agudo de miocardio en España por medio de un muestreo aleatorio de pacientes con infarto agudo de miocardio en diversos hospitales españoles⁽⁴³⁾. Todos ellos persiguen en esencia analizar la implantación de las guías de práctica clínica en la asistencia al paciente coronario, y estudiar los factores pronósticos de la enfermedad. Sin embargo, también es posible perseguir fines más específicos como evaluar el impacto del uso de determinados procedimientos diagnósticos o terapéuticos en la cardiopatía isquémica aguda⁽²⁶⁾.

Los registros hospitalarios proporcionan una aproximación a la efectividad que complementa los resultados de los estudios de eficacia en el sistema sanitario (**Tabla 2.1**). Pueden clasificarse en estudios de “casi efectividad” de procedimientos y recursos terapéuticos o diagnósticos cuando se desarrollan en un área reducida y abarcan un pequeño número de hospitales (por ejemplo una provincia de menos de un millón de habitantes). La representatividad de los hospitales participantes puede ser incompleta respecto de todo el sistema sanitario de un país, pero es más barato de poner en práctica y puede adoptarse cuando las condiciones son favorables. Si el área estudiada es más extensa y se realiza un muestreo aleatorio de hospitales se puede asumir que el registro proporcionará una aproximación completa al estudio de la efectividad. Deben darse las condiciones de representatividad de un territorio más extenso (comunidad autónoma o país).

Registros poblacionales

Como ya se ha mencionado en apartados anteriores, la letalidad por infarto agudo de miocardio es distinta según la fuente que se consulta: los ensayos clínicos tienden a infraestimarla respecto a los registros hospitalarios, y ambos respecto de los registros poblacionales. Este hecho justifica la existencia de registros poblacionales en el estudio del infarto agudo de miocardio.

Jaume Marrugat, Joan Sala, Izabella Rohlf

Tabla 2.1.— Clasificación operativa del objetivo y tipos de registro de enfermedades coronarias.

- Aproximación a la efectividad como complemento de los estudios de eficacia en el sistema sanitario hospitalario.
 - Casi efectividad: en área reducida no necesariamente representativa de un territorio más extenso (provincia de menos de 1 millón de habitantes por ejemplo). Permite verificar la efectividad de procedimientos diagnósticos y terapéuticos en condiciones reales con una validez externa indeterminada.
 - Efectividad: muestreo aleatorio de unidades asistenciales con registro de casos consecutivos en un área extensa (una comunidad autónoma o todo el país). Permite verificar la efectividad de procedimientos diagnósticos y terapéuticos en condiciones reales con buena validez externa.
- Monitorización de las tasas de acontecimientos, manejo y pronóstico de enfermedades coronarias específicas.
 - A escala del sistema sanitario: estudios transversales de duración limitada que puede repetirse periódicamente en áreas reducidas o extensas con muestreo aleatorio de unidades asistenciales. Permiten establecer tasas de hospitalización o de asistencia ambulatoria.
 - A escala poblacional: vigilancia epidemiológica intermitente o continuada de zonas bien delimitadas de tamaño variable (una o varias comunidades autónomas, por ejemplo). Permiten establecer tasas de incidencia, mortalidad, letalidad por enfermedades específicas y detectar oportunidades para mejorar la atención en fase aguda.

Estos registros son más costosos de organizar (logística y económicamente) que los hospitalarios ya que se hace necesario investigar todos los certificados de defunción que contienen determinados diagnósticos de sospecha mediante entrevista con médicos certificadores y familiares de los difuntos. Se hace igualmente necesario monitorizar todos los hospitales de la zona estudiada, y los sistemas de transporte primario y secundario que dispongan de un registro de traslados organizado. Sus características lo convierten en una colaboración multidisciplinaria que implica a cardiólogos, intensivistas y epidemiólogos.

Los registros poblacionales permiten establecer para una determinada franja de edad y sexo las tasas de ataque, de incidencia, de mortalidad (casos fatales por 100.000 habitantes), y la letalidad. Por otro lado, el registro ininterrumpido durante una década o más, o repetido a intervalos regulares, puede informar sobre las tendencias en el tiempo de la incidencia, mortalidad y letalidad. Generalmente no se realiza el seguimiento de los pacientes a largo plazo ya que no se considera éste el propósito de este tipo de registros.

Posibles aplicaciones preventivas en Salud Pública de los resultados de los sistemas de monitorización de la cardiopatía isquémica

Existen varios ejemplos recientes de registros poblacionales de infarto agudo de miocardio, el más antiguo de los cuales es el proyecto MONICA de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁸⁾ realizado entre 1986 y 1995 aproximadamente. En nuestro medio el MONICA-Cataluña proporciona datos al proyecto general⁽¹⁸⁾ sobre una zona cercana a Barcelona, el estudio REGICOR lo hace respecto de Girona desde 1988 hasta el presente⁽¹⁶⁾, y el estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda) en 7 comunidades autónomas entre 1997 y 1998⁽⁴⁴⁾. Típicamente estos estudios permiten estimar el número de pacientes con infarto agudo de miocardio sintomático mortal o no en España⁽⁴⁵⁾.

Gracias a los registros poblacionales de infarto agudo de miocardio sabemos además que la letalidad por esta causa (la que incluye los pacientes fallecidos por infarto agudo de miocardio antes de llegar a algún centro hospitalario) está en la mayoría de casos (incluyendo España), alrededor del 40% en los pacientes de 35 a 64 años^(16,17,19). Esto ha facilitado la estimación de las tasas poblacionales de muerte súbita⁽⁴⁶⁾, y el análisis de tendencias en la incidencia del infarto agudo de miocardio en nuestro país^(47,48).

Gracias a las observaciones de la baja incidencia de infarto agudo de miocardio que contrasta con elevada prevalencia de factores de riesgo en nuestro medio, estos sistemas de vigilancia epidemiológica poblacional han permitido elaborar hipótesis sobre el posible papel protector de cardiopatía isquémica de varios factores como la dieta y el ejercicio, e incluso genéticas, en nuestro medio⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾, apoyadas por pruebas indirectas⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

La monitorización a lo largo del tiempo de las tasas de acontecimientos, manejo general y pronóstico de enfermedades coronarias específicas a escala del sistema sanitario se realiza mediante estudios transversales en muestras representativas de centros asistenciales. A escala poblacional se utilizan sistemas complejos de detección de casos que garanticen la exhaustividad en la identificación de los mismos en todo un territorio (**Tabla 2.1**). Estos sistemas son muy sensibles pero sólo moderadamente específicos. Típicamente, en la enfermedad coronaria es muy elevada la proporción de acontecimientos mortales que no entran en contacto con el sistema sanitario por la rapidez con que se produce la muerte. Por este motivo, el procedimiento requerido para completar el registro es laborioso y económicamente costoso, pero permite organizar un sistema de vigilancia epidemiológica muy fiable.

Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población

Los estudios poblacionales de factores de riesgo permiten conocer la prevalencia de los factores relacionados con la cardiopatía isquémica en la población. Si se organizan periódicamente se puede disponer de la evolución

Jaume Marrugat, Joan Sala, Izabella Rohlf

de esta prevalencia a lo largo del tiempo. Si se han producido cambios asistenciales o se han llevado a cabo iniciativas preventivas desde el ámbito de la salud pública, permiten evaluar su efectividad con la limitación obvia de que no suele existir grupo control de comparación.

Los estudios de vigilancia epidemiológica poblacionales deben cumplir un número de requisitos imprescindibles para ser válidos y permitir la comparación entre estudios contemporáneos y para analizar las tendencias en el tiempo: métodos estandarizados, sistemas de acreditación del personal, tasa de respuesta superior al 65% sin sesgos de selección (muestreo aleatorio) o de información (en particular el de clasificación de la exposición y de la presencia de las enfermedades de interés, ya sea diferencial o no), incluir medidas objetivas mejor que solamente encuestas en lo referente a la presencia y control de factores de riesgo, incluir los intervalos de edad adecuados para los factores de riesgo estudiados, para el estudio de las tendencias en el tiempo y para la comparación entre estudios, dotados de suficiente poder estadístico para realizar estimaciones en los estratos importantes (sexo y varios grupos de edad como mínimo).

Una limitación clásica de los estudios de vigilancia epidemiológica de factores de riesgo cardiovasculares reside en la proporción de individuos encuestados de los que se obtienen muestras biológicas o medidas directas. En numerosos países se vienen realizando encuestas de salud dentro del ámbito de los sistemas de información. En España se han realizado Encuestas Nacionales de Salud por el Ministerio de Sanidad y Consumo desde el año 1987⁽⁵⁵⁾ con tasas de respuesta a encuestas relativamente satisfactorias en un número muy grande de personas pero no alcanzan a disponer de mediciones objetivas físicas y de laboratorio^(56,57). Probablemente se alcanzan tasas de respuesta mucho más importantes muestreando en zonas más reducidas⁽⁵⁷⁾. El corolario que sigue a esta observación es evidente: se puede obtener información de bajo nivel en muestras de tamaño muestral muy grande, pero sólo es posible hacerlo con detalle y en un número de mediciones más amplio en muestras de tamaño más limitado.

La mejora de la práctica clínica con la monitorización

Es difícil establecer el impacto de la monitorización de los indicadores mensurables en el propio sistema sanitario sobre la calidad asistencial. Como complejo resulta reconocer el efecto componente de los resultados de los ensayos clínicos que suelen llegar con retraso al sistema asistencial, de la presión percibida por los profesionales para reducir el gasto farmacéutico por parte de las agencias financiadoras de la sanidad, del creciente número de guías y recomendaciones de práctica clínica que llegan a los profesionales,

y de la presencia de una monitorización periódica de indicadores de calidad (muy particularmente en atención primaria).

La prevención primaria de la cardiopatía isquémica es la actividad médica más eficiente para reducir la magnitud de esta enfermedad en la sociedad. Dado que se realiza preferentemente en atención primaria, es lógico que se realicen esfuerzos por monitorizar la calidad de dicha prevención a través de la monitorización de sus registros con el fin de determinar la calidad de las actividades preventivas realizadas. A pesar de que los hospitales pueden llevar a cabo una tarea de formación de la población en prevención secundaria, los programas de educación sanitaria se realizan preferente y prioritariamente desde atención primaria.

Utilización de los datos epidemiológicos para fundamentar la práctica clínica y racionalizar el coste sanitario según las características de nuestro medio

Programas de prevención del riesgo cardiovascular y de la muerte súbita

Recientemente el Plan Integral de la Cardiopatía Isquémica 2004-2007 del Ministerio de Sanidad y Consumo ha utilizado el conjunto de datos epidemiológicos disponibles de los estudios poblacionales para planificar la acción preventiva sobre la cardiopatía isquémica. Cabe destacar la propuesta de despliegamiento de desfibriladores automáticos en la geografía española que ya se ha iniciado en diferentes comunidades autónomas empezando por los centros de atención primaria para reducir la elevada proporción de la letalidad por infarto agudo de miocardio pre-hospitalaria⁽⁵⁸⁾.

La combinación de los datos de monitorización obtenidos a través de los registros poblacionales de cardiopatía isquémica, y de los exámenes de salud de la población (estudios transversales específicos), permiten establecer hasta qué punto es necesario corregir las recomendaciones de práctica clínica internacionales para adaptarlas a las necesidades reales de un país. En el caso de España está claro que nuestra relativamente baja incidencia de infarto agudo de miocardio –que contrasta con la elevada prevalencia de factores de riesgo clásico⁽⁵⁷⁾–, unida a las pruebas de que los distintos niveles de exposición a ciertos factores de riesgo, producen distintos riesgos absolutos a largo plazo según la zona geográfica considerada^(59,60) y proporcionan suficiente apoyo a la idea de que es necesario realizar una prevención primaria menos agresiva para no sobretratar farmacológicamente a nuestra población.

El caso de las tablas de riesgo coronario y cardiovascular

Las tablas de riesgo son métodos simplificados de estimación de riesgo, basados en funciones matemáticas de riesgo de distintas cohortes de poblaciones

Jaume Marrugat, Joan Sala, Izabella Rohlf

seguidas durante, generalmente 10 años. Casi todas ellas se derivan de la ecuación de Framingham, aunque en los últimos tiempos se han publicado algunas tablas basadas en otras cohortes en Europa⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾. La estimación del riesgo coronario se utiliza para sustentar la necesidad de tratamiento farmacológico de la hipertensión y, mucho más estrechamente, de la dislipemia. La decisión de iniciar tratamiento farmacológico antihipertensivo se fundamenta más en las propias cifras de tensión arterial y en la presencia de otros factores de riesgo que en la estimación del riesgo con estas funciones. Sin embargo la decisión de iniciar tratamiento farmacológico de la dislipemia se basa esencialmente en esta estimación del riesgo, por lo que la función que se decida utilizar debe considerar la función que mejor tenga en cuenta el riesgo atribuible de este factor de riesgo.

La ventaja de las tablas de Framingham es que su validez es bien conocida para los acontecimientos coronarios. Se sabe que, en su versión original, sobreestiman el riesgo en varios lugares del mundo entre los que figura España^(48, 61-66); y se dispone de un método que permite calibrarlas para su uso local si se dispone de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y de la tasa de acontecimientos locales⁽⁶⁷⁾. En España se ha realizado este proceso con éxito por el grupo de investigadores del estudio REGICOR^(48, 68).

Otro ejemplo de la utilización de estudios de vigilancia epidemiológica realizada con fines de investigación es la conversión de grupos de participantes en estudios transversales de factores de riesgo cardiovascular en cohortes seguidas en el tiempo. En el caso del estudio MONICA han dado lugar a las tablas de predicción de mortalidad cardiovascular denominadas SCORE. Esta función se apoya en el seguimiento a 10 años de más de 200.000 personas europeas. El seguimiento de la cohorte tropieza con el problema expuesto más arriba sobre la escasa capacidad de precisión en las mediciones cuando nos enfrentamos a muestras muy grandes. Los autores tuvieron que resignarse a obtener exclusivamente datos de mortalidad por un número extenso de causas, sin poder precisar si los miembros de la cohorte habían sufrido acontecimientos cardiovasculares no mortales, y sin poder verificar probablemente en muchos casos el diagnóstico del boletín de defunción. Las tablas del proyecto SCORE que se recomiendan en las guías europeas de 2003⁽⁶⁹⁾ incluyen sólo acontecimientos mortales por todas las causas cardiovasculares mezcladas (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, aneurismas de aorta, amputación de extremidades inferiores y un conjunto de enfermedades discutiblemente relacionadas con los factores de riesgo implicados en la prevención primaria cardiovascular)⁽⁶³⁾. La función SCORE limita su predicción a la franja de edad de 35 a 64 años. Esta restricción tiene un impacto muy importante, especialmente en nuestra población, ya que la mayoría de acontecimientos cardiovasculares se producen después de los 64 años, e incluso

Posibles aplicaciones preventivas en Salud Pública de los resultados de los sistemas de monitorización de la cardiopatía isquémica

más allá de la década siguiente⁽¹⁷⁾. En la práctica clínica los acontecimientos cardiovasculares no mortales (infarto de miocardio, angina, accidente cerebrovascular, y accidente isquémico cerebral transitorio no mortales, específicamente) son, afortunadamente, mayoría sobre el total, por lo tanto desde el punto de vista clínico sería mejor disponer de todos los acontecimientos incluidos los no mortales. Además la mortalidad por las enfermedades cardiovasculares no ha dejado de reducirse en todos los países europeos (excepto los del Este)⁽¹⁸⁾. Por otro lado, sólo se ha demostrado que el tratamiento hipolipemiante en prevención primaria es eficaz para prevenir el conjunto de acontecimientos coronarios^(70,71). Ningún trabajo avala que dicho tratamiento sea capaz de reducir los acontecimientos cerebrovasculares ni el resto de vasculares: mucho menos aún los mortales. Esto es así hasta el punto de que las recomendaciones más recientes de tratamiento con estatinas para prevención de accidentes vasculares cerebrales excluyen los pacientes sin antecedentes de algún tipo de expresión de la enfermedad arteriosclerosa⁽⁷²⁾. No hay ninguna validación de su funcionamiento y capacidad predictiva. Aunque se ha sugerido que con SCORE un riesgo de muerte del 5% "equivaldría" a un riesgo de acontecimientos coronarios del 20% de la función de Framingham^(63,69), no hay ninguna justificación para usar dicho punto de corte, y la elección tiene un componente arbitrario. Existen dos formulaciones: una para países de alta incidencia y otra para los de baja incidencia⁽⁶³⁾. Teóricamente el segundo podría usarse en España. Sin embargo, las propias guías sugieren que cada país debe adaptarlas a sus necesidades locales⁽⁶⁹⁾. Parte de la adaptación debería incluir las funciones usadas para la estimación del riesgo: cuando haya alguna adaptada es preferible a las estándar que están pensadas para los países que no dispongan de ninguna aproximación propia (como los países del Este). La mayoría de países que tienen sus propias aproximaciones (Italia, Alemania) están considerando o han decidido ya que no usarán el sistema SCORE. En España, de usarse, deberían utilizarse las tablas para poblaciones de bajo riesgo.

Próximamente podremos avanzar en el conocimiento de esta cuestión en nuestro entorno, con la publicación de los resultados del estudio de validación de las tablas calibradas del estudio REGICOR en población de toda España en el estudio VERIFICA (Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada) en el que participan unos 200 médicos de la mayoría de comunidades autónomas. Los resultados de este estudio indican que la predicción de la función calibrada no difiere de la tasa de acontecimientos coronarios observada en una cohorte de más de 5.700 pacientes a 5 años mientras que la función de Framingham clásica sobreestima en más del doble el riesgo real.

Jaume Marrugat, Joan Sala, Izabella Rohlf

El sistema ideal de monitorización de la incidencia y manejo de las enfermedades cardiovasculares

Monitorizar la incidencia de estas enfermedades a escala poblacional es caro y laborioso si se utiliza la metodología estándar del proyecto MONICA, pero seguramente pueden obtenerse aproximaciones aceptables como las que se consiguen en el Registro Nacional Sueco de infarto agudo de miocardio desde 1987⁽⁷³⁾. La estrategia se basa en la combinación y accesibilidad a datos informatizados de hospitalización y de mortalidad de patologías como el infarto de miocardio que, de no ser mortales antes de la atención médica, se hospitalizan en la mayoría de casos. Esta metodología debería validarse frente a métodos estandarizados. También hay un aspecto importante a tener en cuenta sobre el impacto que va a tener el nuevo sistema de diagnóstico del infarto agudo de miocardio basado en la troponinas (véase capítulo 3) que podría aumentar hasta un 30% el número de pacientes hospitalizados con este diagnóstico y que antes eran clasificados como por ejemplo, anginas inestables. La edad es uno de los factores que inicialmente se limitó a 64 años en muchos registros, y, aunque posteriormente se amplió en varios centros a 74 años, convendría no dejar ningún límite si el procedimiento automatizado se puede llevar a cabo rutinariamente. La utilización e interconexión informática de registros administrativos llevadas al límite se denomina *conexión médica de registros*⁽⁷⁴⁾. Consiste en el encadenamiento de información individual ya sea médica procedente de hospitales, de atención primaria, de compañías de seguros, de servicios de medicina ocupacional, ya sea de registros oficiales de defunción, nacimiento u otros, identificada mediante un sistema único. Permite reunir datos de un mismo individuo procedentes de fuentes diversas con fines de investigación etiológica. Lógicamente su factibilidad depende de aspectos técnicos informáticos y de la fiabilidad de la calidad y exhaustividad de los distintos ficheros empleados. Este tipo de “macro registro” también puede estar condicionado por la aplicación de leyes de confidencialidad y protección de datos, que cada vez son más restrictivas, aunque el interés sanitario de los mismos seguramente debería facilitar su construcción en un futuro próximo.

Los registros hospitalarios deberían realizarse a escala nacional periódicamente (cada 5 años, por ejemplo) con metodología estandarizada que permita comparar series temporales. La multidisciplinariedad de los equipos investigadores durante el diseño y el desarrollo de los estudios es fundamental. Vale la pena tener en cuenta que en algún momento del desarrollo del proyecto serán necesarios profesionales de la Cardiología, la Medicina Intensiva, la Epidemiología, la Salud Pública, la Bioestadística y la Informática. Si se decide organizar un registro nuevo, el contacto con otros investigadores con experiencia previa puede ayudar considerablemente.

Posibles aplicaciones preventivas en Salud Pública de los resultados de los sistemas de monitorización de la cardiopatía isquémica

Por otro lado, a la hora de determinar qué datos deben recogerse, es difícil alcanzar un acuerdo sobre qué variables van a medir mejor los aspectos relevantes de la enfermedad, sus complicaciones y su evolución. Las variables utilizadas como medida de la gravedad, de la comorbilidad, o los intervalos de edad difieren de forma substancial entre registros. Esta variabilidad está muy bien representada en los análisis de las diferencias en la mortalidad y en el uso de recursos asistenciales entre hombres y mujeres tras un infarto de miocardio^(39,53,75,76). La falta de uniformidad en cuanto a los factores que se controlaron en los análisis de los distintos estudios realizados ha impedido alcanzar una respuesta definitiva a este problema. Deben recogerse los datos necesarios para reproducir los criterios de inclusión de registros previos para soslayar el problema de la evolución de los criterios diagnósticos de las patologías de interés. Finalmente es imprescindible encontrar el equilibrio entre el número, precisión y tipo de las mediciones deseadas y necesarias, y el tamaño muestral aceptable.

Bibliografía

1. Murray CL, López A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349:1498-1504.
2. Centro Nacional de Epidemiología. Servicio de enfermedades Cardiovasculares. Altas hospitalarias por enfermedad isquémica del corazón (Citado 26 de mayo de 2003). Disponible en: <http://193.146.50.130/cardiov/tabla1i.html>.
3. Pryor DB, DeLong ER. Programmed outcome research teams (PORTs) and implications for clinical practice. Am J Cardiol. 1994; 73(Suppl): 34B-38B.
4. Anderson C. Measuring what works in health care. Science. 1994; 263: 1080-1081.
5. Sledon TA. Please bypass the PORT. Br Med J 1994;142-143.
6. Marrugat J, Sala J. Registros de morbi-mortalidad en Cardiología. Rev Esp Cardiol. 1997;50:48-57.
7. Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, Jaiyesimi IA, Ramos RG, Timmis GC, et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. Ann Intern Med. 1991;115:172-7.
8. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. N Engl J Med. 1993;329:247-56.
9. Editor. From research to practice. Lancet. 1994;344: 417-8.
10. Haines A, Jones R. Implementing findings of research. BMJ 1994; 308: 1488-92.
11. Rogers WJ. What is the optimal tool to define appropriate therapy: the randomized clinical trial, meta-analysis, or outcomes research ? Current Opinion Cardiol. 1994;9:401-3.

Jaume Marrugat, Joan Sala, Izabella Rohlf

12. Herman J. Experiment and observation. *Lancet*. 1994;344:1209-11.
13. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673-82.
14. Löwel H, Dobson A, Keil U, Herman B, Hobbs MST, Stewart A, et al. Coronary heart disease case fatality in four countries. A community study. *Circulation*. 1993;88:2524-31.
15. Cabadés A, Marrugat J, Arós F, López-Bescos L, Pereferer D, De Los Reyes M, Sanjosé JM, en nombre del grupo de estudio PRIAMHO. Bases para un registro hospitalario de infartos agudos de miocardio en España. El Estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol*. 1996;49:393-404.
16. Pérez G, Marrugat J, Sala J and the REGICOR Study Group. Myocardial infarction in Girona, Spain: attack rate, mortality rate and 28-day case fatality in 1988. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1173-9.
17. Marrugat J, Sala J, Manresa J, Gil M, Elosua R, Pérez G, et al. Acute myocardial infarction population incidence and in-hospital management factors associated to 28-day case-fatality in the 65 year and older. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:231-7.
18. Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P, for the WHO MONICA Project. 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;353:1547-57.
19. García J, Elosua R, Tormo MJ, Audiciano C, Zurriaga O, Segura A, et al. Letalidad poblacional por infarto agudo de miocardio. Estudio IBERICA. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:606-12.
20. Kannel WB. Clinical misconceptions dispelled by epidemiologic research. *Circulation*. 1995;92:3350-60.
21. Gibson RS. Non-Q-wave myocardial infarction: pathophysiology, prognosis, and therapeutic strategy. *Ann Rev Med*. 1989;40:395-410.
22. The Joint European Society of cardiology / American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined - A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction *Eur Heart J*. 2000; 21:1502-13.
23. Pilote L, Califf RM, Sapp S, Miller DP, Mark DB, Weaver WD, et al for the GUSTO Investigators. Regional variation across the United States in the management of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995;333: 564-72.
24. Rouleau JL, Moye LA, Pfeffer MA, Arnold JM, Bernstein V, Cuddy TE, et al and the SAVE investigators. A comparison of management patterns after

Posibles aplicaciones preventivas en Salud Pública de los resultados de los sistemas de monitorización de la cardiopatía isquémica

- acute myocardial infarction in Canada and the United States. *N Engl J Med.* 1993;328:779-84.
25. Mark DB, Naylor CD, Hlatky MA, Califf RM, Topol EJ, Granger CB, et al. Use of medical resources and quality of life after acute myocardial infarction in Canada and the United States. *N Engl J Med.* 1994;331:1130-5.
 26. Marrugat J, Sanz G, Masiá R, Valle V, Molina L, Cardona M, et al. Six-month outcome in patients with myocardial infarction initially admitted to tertiary and nontertiary hospitals. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1187-92.
 27. Marrugat J, Sala J, Masiá R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, Molina L, Serés L, Elosua R, for the RESCATE Investigators. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. *JAMA.* 1998; 280: 1405-1409.
 28. Centro Nacional de Epidemiología. Servicio de enfermedades Cardiovasculares. Mortalidad por enfermedad isquémica del corazón por edad y sexo. España 2000. (Citado 26 de mayo de 2003). Disponible en: <http://193.146.50.130/cardiov/tabla4i.html>.
 29. Centro Nacional de Epidemiología. Servicio de enfermedades Cardiovasculares. Mortalidad por enfermedad isquémica del corazón por edad y sexo. España 2000. (Citado 26 de mayo de 2003). Disponible en: <http://193.146.50.130/bes/bes0321.pdf>.
 30. 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. *Circulation.* 1999; 99:1767-73.
 31. Marrugat J, Gil M, Masia R, Sala J, Elosua R, Anto JM. Role of age and sex in short-term and long term mortality after a first Q wave myocardial infarction. *J Epidemiol Community Health.* 2001;55:487-93.
 32. Fye WB. The power of clinical trials and guidelines, and the challenge of conflicts of interest. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1237-42.
 33. Simoons ML. The quality of care in acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2002; 23:1141-2.
 34. Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Lambrew CT, et al for the participants in the National Registry of Myocardial Infarction. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990-1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation.* 1994;90:2103-14.
 35. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Rubison M, Rogers WJ. Recent age-related trends in the use of thrombolytic therapy in patients who have had acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction. *Ann Intern Med.* 1996;124:283-91.

Jaume Marrugat, Joan Sala, Izabella Rohlf

36. Danchin N, Vaur L, Genés N, Renault M, Ferrières J, Etienne S. Management of acute myocardial infarction in intensive care units in 1995: a nationwide French survey of practice and early hospital results. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1598-605.
37. Fox KAA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, for the GRACE investigators. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2002;23:1177-89.
38. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, et al for the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) and the Myocardial Infarction Registry (MIR) study groups. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:2064-71.
39. Marrugat J, Antó JM, Sala J, Masiá R and the REGICOR Investigators. Influence of gender in acute and long-term cardiac mortality after a first myocardial infarction. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:111-9.
40. Sala J, Marrugat J, Masiá R, Porta M. Improvement in survival after myocardial infarction between 1978-86 and 1986-88 in the REGICOR study. *Eur Heart J.* 1995;16:779-84.
41. Arós F, Cuñat J, Loma-Orsio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:1165-73.
42. Arós F, Marrugat J, López-Bescos L, Cabadés A, Loma-Orsio A, Bosch X, and the PRIAMHO Investigators. Accessibility to coronary angiography and one-year survival after myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;90:409-12.
43. De Velasco JA, Cosin J, López-Sendon JL, De Teresa E, De Oya M, Sellers G. New data on secondary prevention of myocardial infarction in Spain. Results of the PREVESE II study. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:801-9.
44. Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A, et al. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol.* 2004 (en prensa).
45. Marrugat J, Elosua R, Marti 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.
46. Marrugat J, Elosua R, Gil M. Epidemiología de la muerte súbita cardíaca en España. *Rev Esp Cardiol.* 1999; 52: 717-725.
47. Anónimo. Tendències de la malaltia coronària a Catalunya, 1986-97: projecte MONICA. *Bulletí Epidemiològic de Catalunya.* 2000; Volum XXI:1-5.

Posibles aplicaciones preventivas en Salud Pública de los resultados de los sistemas de monitorización de la cardiopatía isquémica

48. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, et al. An adaptation of the Framingham coronary risk function to southern Europe Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:1-6.
49. Marrugat J, Masiá R, Elosua R, Covas MI. Cardiovascular protective factors: can they explain for differences in mortality and morbidity between the Mediterranean and the Anglo-saxon populations? *Cardiovascular Risk Factors*. 1998;9:196-204.
50. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila JS, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:707-15.
51. Marrugat J, Sentí M. High cholesterol may not have same effect on cardiovascular risk in southern Europe as elsewhere [carta]. *BMJ*. 2000;320:249.
52. Ordovas JM. Colesterol y tabaco: clásicos que perduran en el tiempo. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1143-5.
53. 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.
54. Bertomeu A, García-Vidal O, Farré X, Galobart A, Vázquez M, Laguna JC, Ros E. Preclinical coronary atherosclerosis in a population with low incidence of myocardial infarction: cross-sectional autopsy study. *BMJ*. 2003;327:591-2.
55. Encuestas Nacionales de Salud de España. (Citado 6 de Abril 2004). Disponible en: http://ww1.msc.es/salud/epidemiologia/ies/encuesta/consid_grales.htm.
56. García Closas R, Serra Majem L, Pastor Ferrer C, Olmos Castellvell M, Roman B, Ribas Barbay Vinas L, Salleras Sanmarti L. Distribution of the serum concentration of beta-carotene, retinol and alpha-tocopherol in a representative sample of the adult population of Catalonia (Spain). *Med Clin (Barc)*. 2002;118:256-61.
57. Marrugat J. Acerca de la participación en estudios epidemiológicos [carta]. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:115.
58. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Integral de cardiopatía isquémica 2004-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo Centro de Publicaciones; 2003.
59. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, Kromhout Daan, 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.
60. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to

Jaume Marrugat, Joan Sala, Izabella Rohlf

- coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med.* 2000;342:1-8.
61. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany: results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J.* 2003;24:937-45.
 62. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart risk function from an Italian population study. *Eur Heart J.* 2000;21:365-70.
 63. 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.
 64. Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J.* 2003;24:1903-11.
 65. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, Jorgensen T. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol.* 2002;31:817-22.
 66. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart.* 2000;84:238-44.
 67. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: Results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. *JAMA.* 2001;286:180-87.
 68. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la función de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:253-61.
 69. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular risk prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2003;24:1601-10.
 70. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1301-7.
 71. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, 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*

Posibles aplicaciones preventivas en Salud Pública de los resultados de los sistemas de monitorización de la cardiopatía isquémica

- Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA. 1998;279:1615-22.
72. The Stroke Council. Statins after ischemic stroke and transient ischemic attack. Stroke. 2004;35:1023.
73. Rosén M, Alfredsson L, Hammar N, Kahan T, Spetz CL, Ysberg AS. Attack rate, mortality and case fatality for acute myocardial infarction in Sweden during 1987–95. Results from the National AMI register in Sweden. J Intern Med. 2000;248:159-64.
74. Jenicek M. Epidemiología. La lógica de la Medicina Moderna. Barcelona: Masson; 1996. p. 158.
75. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant, Winston M. Cardiovascular Disease in women. A special report. Dallas: Scientific statement of the American Heart Association; 1993.
76. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women?. Circulation. 1995;91:1861-71.

CAPÍTULO 3

¿Qué hemos aprendido de los registros de infarto agudo de miocardio hospitalarios y poblacionales?

Roberto Elosua. *Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular. Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona.*

Introducción

Las enfermedades crónicas y degenerativas emergieron como causa importante de mortalidad en detrimento de las enfermedades infecciosas en la primera mitad del siglo XX. A mediados de ese siglo, las enfermedades cardiovasculares, y en concreto la cardiopatía isquémica, pasaron a ser la principal causa de mortalidad en los países desarrollados^(1,2). La mortalidad por cardiopatía isquémica alcanzó un máximo en los años 1960 ó 70, según los países, observándose a partir de entonces una disminución progresiva de la mortalidad por esta causa.

En 1978 se celebró en Bethesda la primera conferencia sobre el descenso en la mortalidad por cardiopatía isquémica⁽³⁾, y a principios de los años 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS) impulsó una iniciativa, el estudio MONICA-OMS (*Multinational Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease*)⁽⁴⁾, con el objetivo de monitorizar las tendencias en la mortalidad e incidencia de las enfermedades cardiovasculares, y de relacionar estas tendencias con cambios en la prevalencia de factores de riesgo, atención sanitaria y otras variables socioeconómicas, en diferentes poblaciones en un período de 10 años⁽⁵⁾.

La estandarización de los métodos para la investigación y el registro de estos casos, y de la definición de los casos de enfermedad son elementos fundamentales en este tipo de estudios. El estudio MONICA ha definido una metodología para la investigación y registro de casos sospechosos de infarto agudo de miocardio, y ha demostrado que esta metodología se puede implementar en diferentes poblaciones y países. Esta metodología es ampliamente utilizada en diferentes registros poblacionales, permitiendo la comparabilidad de resultados entre diferentes poblaciones y de las tendencias en una misma población.

La definición de caso infarto agudo de miocardio se fundamenta en la combinación de síntomas, alteraciones en el electrocardiograma y elevación de marcadores biológicos de necrosis. Sin embargo, y desde el punto de vista epidemiológico, esta definición ha ido evolucionando en las últimas décadas⁽⁶⁻⁹⁾.

Roberto Elosua

Además, la introducción de nuevos métodos diagnósticos, y especialmente nuevos marcadores de necrosis con mayor sensibilidad, como las troponinas cardíacas, ha hecho que actualmente se puedan identificar infartos de pequeña extensión que antes hubieran pasado desapercibidos. Por este motivo, la Sociedad Europea de Cardiología y el *American College of Cardiology* organizaron un Grupo de Trabajo y publicaron en septiembre del año 2000 una nueva definición de infarto agudo de miocardio dirigida fundamentalmente a cardiólogos clínicos⁽¹⁰⁾. Esta nueva definición se ha ido aplicando poco a poco en el entorno clínico, pero faltaba un consenso a escala internacional para su implementación a nivel de investigación clínica y epidemiológica. Finalmente, en noviembre de 2003, se publicó un documento, consensuado por diferentes sociedades científicas internacionales, estableciendo la definición de los acontecimientos coronarios agudos para estudios epidemiológicos y clínicos⁽¹¹⁾.

En este dinámico contexto, el objetivo de este capítulo es presentar algunos aspectos metodológicos que hemos aprendido de los registros de infarto agudo de miocardio. En concreto revisaremos: a) los objetivos de los registros poblacionales y hospitalarios de infarto agudo de miocardio; b) la metodología que se utiliza en los registros para la identificación e investigación de los casos sugestivos de infarto agudo de miocardio; c) los criterios para la categorización de los casos en base a la información recogida; y, d) los posibles controles de calidad que se pueden establecer.

Objetivos de los registros de infarto agudo de miocardio

Los objetivos que deciden la puesta en marcha de un registro hospitalario o poblacional de infarto agudo de miocardio pueden ser varios:

a) Monitorizar la incidencia y la letalidad del infarto agudo de miocardio en una población.

Los registros poblacionales son el único tipo de estudio que puede proporcionar datos válidos sobre la incidencia de infarto agudo de miocardio en una población. Aunque en la incidencia normalmente se consideran únicamente primeros episodios, se pueden registrar también episodios recurrentes en un mismo paciente y estimar la incidencia acumulada⁽¹²⁻¹⁴⁾. Este tipo de estudios, también proporciona datos sobre la letalidad poblacional del infarto agudo de miocardio⁽¹⁵⁾, y sobre la proporción de casos que presentan un episodio mortal extrahospitalario⁽¹⁶⁾. Curiosamente la visión de los clínicos que atienden a estos pacientes es totalmente diferente de la que se observa al analizar el global de la población, ya que aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con infarto agudo de miocardio que fallecen en los 28 días siguientes al inicio de los síntomas mueren antes de llegar al hospital⁽¹⁶⁾. Por este motivo, y aunque la atención hospitalaria en la fase aguda del infarto agudo de

¿Qué hemos aprendido de los registros de infarto agudo de miocardio hospitalarios y poblacionales?

miocardio es importante, las mayores oportunidades para reducir la letalidad del infarto agudo de miocardio son probablemente extrahospitalarias: mejoras del acceso al sistema sanitario y, fundamentalmente, las medidas de prevención primaria y secundaria.

b) Monitorizar las tendencias en la incidencia y letalidad del infarto agudo de miocardio⁽⁹⁾.

Si los registros se mantienen en un período largo de tiempo permiten calcular las tendencias en la incidencia y la letalidad de infarto agudo de miocardio en una población. Un aspecto importante es que tanto la metodología para identificar e investigar los casos sospechosos, como la definición de caso de infarto agudo de miocardio debe mantenerse constante durante todo el período en estudio. En este sentido, hay que destacar que la información ya incluida en el registro no puede ser utilizada para mejorar la información sobre un acontecimiento actual. La información que se obtiene de cada caso investigado sólo se puede obtener de las fuentes de información definidas en la metodología. Imaginemos un paciente que presenta un infarto agudo de miocardio en el año 2002 y un segundo infarto agudo de miocardio en el año 2004, e ingresa por este segundo infarto agudo de miocardio en un hospital distinto al de su primer infarto. En la historia de este segundo ingreso consta que el paciente no ha presentado un infarto agudo de miocardio previo. Por los datos disponibles en el registro, activo desde el año 2000, podemos identificar que el infarto agudo de miocardio del año 2004 es un segundo infarto agudo de miocardio, pero si en la historia clínica, que es nuestra fuente de información en este caso, consta que es un primer infarto agudo de miocardio, a efectos del registro y para no introducir cambios en la metodología deberemos considerar que no hay antecedentes de infarto agudo de miocardio previo. En los registros de larga duración es conveniente utilizar los datos del primer año o al menos los primeros seis meses como fase piloto para poner en marcha las fuentes de información y estandarizar los circuitos y métodos para detectar e *investigar los casos sospechosos*.

c) Descripción de las características de los pacientes que presentan la enfermedad.

Las medidas de prevención primaria, los nuevos métodos diagnósticos, los tratamientos de la fase aguda del infarto agudo de miocardio, las medidas de prevención secundaria y las mejoras en el acceso al sistema sanitario están haciendo que las características de la enfermedad estén cambiando, reduciéndose la letalidad del infarto agudo de miocardio y aumentando la prevalencia de pacientes con cardiopatía isquémica crónica que antes hubieran fallecido^(17,18). Conocer estos cambios puede ser de gran utilidad para adecuar los recursos sanitarios y analizar cambios en la historia natural de la enfermedad.

Roberto Elosua

d) Monitorización y evaluación del tratamiento del infarto agudo de miocardio y de la utilización de recursos sanitarios.

Los registros hospitalarios proporcionan datos muy útiles sobre cómo se tratan en el hospital a los pacientes que presentan un infarto agudo de miocardio en una población⁽¹⁹⁻²⁵⁾. Se pueden establecer comparaciones y analizar la variabilidad entre poblaciones⁽²⁶⁾, zonas⁽²¹⁾, hospitales⁽¹⁹⁾, o tendencias en la utilización de tratamientos^(25,27) y cumplimiento de las recomendaciones de las sociedades científicas basadas en la evidencia disponible^(25,27). Esta información puede utilizarse para mejorar la atención médica a estos pacientes y reducir así la letalidad del infarto agudo de miocardio.

f) Efectividad de los tratamientos y recursos empleados en reducir letalidad.

Los registros hospitalarios pueden evaluar también la efectividad de las medidas terapéuticas utilizadas en el tratamiento del infarto agudo de miocardio y su impacto sobre la letalidad^(28,29). Una de las limitaciones de los registros es que no son ensayos clínicos aleatorizados, y por lo tanto, pueden estar sujetos a sesgos y no pueden analizar la *eficacia* de una intervención. Sin embargo, los datos de los registros, sobre todo los poblacionales, reflejan la *efectividad* de las diferentes intervenciones o tratamientos en el mundo real. Además, al incluir a toda la población no se seleccionan pacientes con unas determinadas características como sucede en los ensayos clínicos aleatorizados. En los últimos años se están desarrollando diferentes estrategias para analizar los datos de los registros y obtener datos sobre la efectividad de las diferentes intervenciones en el mundo real. Uno de los métodos que se está haciendo más popular es el cálculo de la probabilidad de recibir la intervención/tratamiento condicionada a una serie de covariables (*Propensity Score*)⁽³⁰⁾. Una vez calculada esta probabilidad condicionada, se seleccionan parejas de casos, tratados y no tratados, con la misma probabilidad condicionada de recibir el tratamiento, y se analiza la efectividad del tratamiento. El objetivo es que no existan diferencias entre los pacientes tratados y no tratados en las covariables utilizadas para definir la probabilidad de recibir el tratamiento, y controlar así por diferentes sesgos de selección.

Identificación, investigación y registro de acontecimientos

El objetivo de un registro poblacional de infarto agudo de miocardio es detectar el 100% de los casos que se producen en la población monitorizada.

Criterios para investigar un caso

Hay varios criterios que definen un caso susceptible de investigar en un registro poblacional:

¿Qué hemos aprendido de los registros de infarto agudo de miocardio hospitalarios y poblacionales?

- a) *Es importante diferenciar entre paciente y caso.* El registro es de casos no de pacientes, cada caso viene definido por un episodio. De modo que un mismo paciente puede estar incluido en más de una ocasión si ha presentado más de un episodio.
- b) *Es importante definir la ventana de tiempo que define un episodio.* En el caso del infarto agudo de miocardio generalmente se define 28 días como el tiempo que define un único episodio. De modo, que todo lo que ocurra en los 28 días siguientes al inicio de los síntomas se considera relacionado con el episodio índice.
- c) *Los casos deben ser residentes en la zona monitorizada.* Todo caso incluido en el numerador del cálculo de la incidencia también debe estar incluido en el denominador. Este punto es especialmente importante en las poblaciones que reciben turistas o migraciones temporales⁽³¹⁾.
- e) *Normalmente, en los registros únicamente se incluyen aquellos casos identificados en los 28 días siguientes al inicio de los síntomas.* Pueden existir casos asintomáticos, infartos agudos de miocardios silentes, que se detectan en revisiones rutinarias. Estos casos no se suelen incluir en los registros.

Definición población monitorizada

Otro aspecto importante a la hora de poner en marcha un registro poblacional de infarto agudo de miocardio es definir la población que va a ser monitorizada. En España, el último censo de población se realizó en el año 2001⁽³²⁾. El Instituto Nacional de Estadística proporciona estimaciones intercensales de la población, a nivel nacional, de comunidades autónomas y provincial, por grupos de edad y sexo, con referencia a 1 de julio o a 31 de diciembre de cada año, mediante el banco de datos TEMPUS⁽³³⁾. Estas estimaciones intercensales pueden ser utilizadas en este tipo de estudios. Otra fuente de información válida puede ser el Padrón municipal, registro administrativo donde constan los vecinos del municipio, siendo responsabilidad de cada ayuntamiento mantenerlo y revisarlo, y de cuya actualización se obtiene la Revisión del Padrón Municipal con referencia al 1 de enero de cada año⁽³⁴⁾.

En este apartado hay que hacer mención a las poblaciones que reciben gran cantidad de turistas. Recientemente, se ha observado que el exceso de mortalidad que se observa en algunas comunidades, como las Islas Canarias, está relacionado, al menos parcialmente, con errores en la clasificación del lugar de residencia de turistas que fallecen en las Islas. Esta población turística se incluye en el numerador de la mortalidad pero no está incluida en el denominador, definido por la población censal, ya que muchos de ellos no están empadronados en el municipio donde fallecen, aunque en ocasiones residan la mayor parte del año en él. Mientras los demógrafos desarrollan herramientas

Roberto Elosua

para solucionar este problema, se han propuesto algunas aproximaciones alternativas⁽³¹⁾: utilizar como denominador la población de hecho de los censos; instaurar medidas para asegurar la validez de la variable lugar de residencia especialmente en los casos investigados a través del boletín estadístico de defunción como fuente única de detección del caso; ajustar las tasas por algún indicador de la carga turística de la zona monitorizada (número de camas hoteleras, ...), aunque no hay de momento una solución ideal.

Fuentes de información en la detección de casos

Existen varias fuentes de información para detectar los casos sospechosos. La importancia y relevancia de estas fuentes puede variar de una población a otra:

a) *Registro prospectivo en unidades de cuidados intensivos coronarios* (se registran los pacientes en el momento del ingreso hospitalario). Se utiliza este tipo de registro en hospitales de referencia en los que ingresan un número significativo de pacientes con infarto agudo de miocardio. Requiere que un investigador visite el hospital casi diariamente para ir registrando los pacientes ingresados. Los datos suelen ser de mejor calidad, normalmente sin datos insuficientes, ya que se puede entrevistar directamente al paciente y los datos del episodio registrado están en la historia clínica activa.

b) *Registro retrospectivo identificando casos desde diferentes fuentes:*

- Revisión altas hospitalarias: incluso en hospitales donde se realiza el registro prospectivo hay que obtener un listado de las altas hospitalarias con diagnóstico de cardiopatía isquémica. Normalmente se revisan los códigos CIE-9 410-414, o códigos CIE-10 I20-I24. Las historias clínicas correspondientes a pacientes con alguno de estos códigos en el diagnóstico de alta deben ser revisadas.
- Revisión servicios de urgencias hospitalarios: hay que obtener también un listado de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios que contengan alguno de los códigos antes mencionados en el diagnóstico de alta. Además, en el caso de las urgencias se puede incluir además el código 798 de la CIE-9 o los códigos I46, R96, R98 de la CIE-10 para detectar posibles casos de infarto agudo de miocardio que ingresan cadáver en el servicio de Urgencias o fallecen antes de o durante la atención médica.
- Revisión de transporte medicalizado: en algunas zonas es común el traslado de pacientes con acontecimientos coronarios agudos a hospitales de referencia. Este traslado se suele realizar por un servicio de transporte medicalizado. Si existe, es muy útil obtener un listado de los pacientes trasladados de un centro hospitalario a otro y que tengan como diagnóstico

¿Qué hemos aprendido de los registros de infarto agudo de miocardio hospitalarios y poblacionales?

de presunción alguno de los citados previamente. La revisión del transporte medicalizado es muy útil para detectar pacientes que se trasladan a hospitales fuera del área monitorizada, que si no fuera por esta fuente no se detectarían.

- Registro de mortalidad. La investigación de los boletines estadísticos de defunción (BED) es una fuente de información fundamental para detectar los casos de infarto agudo de miocardio que fallecen fuera del hospital, que aproximadamente corresponden a 2/3 del total de casos mortales⁽¹⁵⁾. Diferentes estudios han demostrado que en España la información recogida en el BED para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio es fiable y válida⁽³⁵⁻³⁷⁾. El estudio MONICA propuso que al menos en la fase piloto se investiguen todos los BED en los que conste en alguna de las causas de muerte el diagnóstico de cardiopatía isquémica o alguna de las causas que la producen. En concreto, establece que se investiguen todos los BED con alguno de estos códigos CIE-9 en cualquiera de las causas: 410-414 (Cardiopatía isquémica), 250 (Diabetes), 271 (Hiperlipidemia), 278 (Obesidad), 401 (Hipertensión esencial), 420-429 (Otras enfermedades cardiovasculares), 797-799 (Síntomas). Tras un estudio piloto, se pueden seleccionar las causas que son más eficientes en cada población. Los investigadores del estudio IBERICA-Murcia analizaron cuál era la estrategia en la selección de códigos que combina una mayor sensibilidad y eficiencia, y concluyeron que, en su población, además de investigar todos los BED con los códigos 410-414 en alguna de las causas, la inclusión de los códigos CIE-9 250, 401, 402, 427,5 y 428 como causa básica aumentaban la sensibilidad de la búsqueda de casos de infarto agudo de miocardio mortales extrahospitalarios, manteniendo un equilibrio con la eficiencia de la misma⁽³⁷⁾. Con la implantación de la 10ª Clasificación Internacional de Enfermedades los códigos para la identificación de casos sospechosos han cambiado. Una posible estrategia de búsqueda de casos puede ser: I20 a I25 en alguna de las causas de muerte, y valorar si es eficiente además utilizar otros códigos en causa básica de defunción, como el I46 (Paro cardíaco), R96 (Muerte súbita de causa desconocida), R98 (Muerte sin asistencia), I50 (Insuficiencia cardíaca congestiva), I10 e I11 (Diabetes), I10 (Hipertensión arterial esencial), I11 (Enfermedad cardíaca hipertensiva), E78 (Hiperlipidemia) y E66 (Obesidad).
- Registros e informes de necropsias. Los registros e informes de necropsias son una fuente de información muy útil para la identificación de casos de infarto agudo de miocardio. Las autopsias médico-legales aportan una gran información, ya que normalmente se realizan en personas que han fallecido fuera del hospital, sin testigos y sin una causa aparente que justifique la muerte. Lamentablemente, en España la proporción de pacientes

Roberto Elosua

que mueren fuera del hospital y a los que se les realiza una necropsia es baja.

- Otras fuentes: médicos de familia, centros de atención primaria, familia, prensa, etc. Pueden existir otras fuentes de información para detectar casos que se adecuen a las características de la zona.

Investigación de casos sospechosos

Una vez identificados, los casos sospechosos de infarto agudo de miocardio deben ser investigados. Los casos identificados a través de los listados de altas hospitalarias o del transporte medicalizado tienen que ser investigados mediante la revisión de la historia clínica del paciente. En la investigación de los casos identificados a través de los BED se revisa la historia clínica del hospital de referencia del municipio de residencia del fallecido, buscando antecedentes personales de cardiopatía isquémica y de factores de riesgo que pueden ser útiles en la categorización diagnóstica del caso. Además, se puede intentar contactar con el médico certificador de la muerte o el médico de familia del fallecido para intentar conseguir esa información, así como las circunstancias de la muerte. Por último, en algunos casos se puede contactar con la familia para intentar recoger esta información.

Estrictamente y para el registro poblacional de infarto agudo de miocardio la información necesaria para poder asignar una categoría diagnóstica a cada caso investigado es la siguiente:

- Signos y síntomas.
- Marcadores biológicos de necrosis miocárdica.
- Electrocardiograma.
- Muerte a los 28 días del inicio de los síntomas.
- En los casos mortales, es importante el antecedente de cardiopatía isquémica (angina o infarto de miocardio previo) y el resultado de la necropsia si se ha realizado.

Además, en los registros poblacionales, y fundamentalmente en los registros hospitalarios, se pueden recoger datos sobre las características individuales de los pacientes, las complicaciones que se presentan, los tratamientos y los procedimientos diagnósticos o terapéuticos utilizados en cada caso.

A continuación presentaremos un resumen de las recomendaciones publicadas recientemente sobre la definición y codificación de las variables a recoger en un registro de acontecimientos coronarios agudos⁽¹¹⁾.

a) *Signos y síntomas*: los signos y síntomas de acontecimientos coronarios agudos se obtienen tras entrevista o exploración del paciente.

¿Qué hemos aprendido de los registros de infarto agudo de miocardio hospitalarios y poblacionales?

Los signos se codifican como:

- Presentes si existen signos de insuficiencia cardíaca congestiva (crepitantes basales en la auscultación pulmonar, signos de edema agudo de pulmón) o shock cardiogénico en ausencia de causas no coronarias.
- Ausentes: sin signos de insuficiencia cardíaca congestiva ni shock cardiogénico o si existen estos signos pero están relacionados con una causa no coronaria.

Los síntomas se codifican como:

- Típicos, cuando el paciente refiere un dolor, opresión o molestia localizada en el pecho, zona epigástrica, cuello, mandíbula o brazo que no está relacionado con una patología o alteración no cardíaca.
- Atípicos, cuando el paciente presenta sensación de cansancio, náusea, vómito, diaforesis, mareo, síncope o dolor de espalda.
- Ausencia de síntomas típicos o atípicos

b) Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. Son indicadores de la presencia de necrosis miocárdica que se determinan en sangre periférica: troponinas (cTn), creatincinasa MB (CK-MB) (cuyo origen principal es el miocardio), creatincinasa (CK). La nueva definición del infarto agudo de miocardio ha incluido las cTn como un nuevo marcador biológico de necrosis aumentando la sensibilidad diagnóstica⁽¹⁰⁾.

Se dispone de una medida adecuada de marcadores biológicos cuando existen dos determinaciones del mismo marcador separadas al menos 6 horas. Normalmente, se considera que un marcador es positivo cuando al menos una de las determinaciones es superior al percentil 99 de la distribución en la población general sana.

Los marcadores biológicos de necrosis miocárdica se pueden codificar como:

- Diagnósticos: presencia de al menos 1 marcador positivo en una muestra adecuada, observándose un patrón de ascenso o descenso en el contexto de un cuadro clínico sugestivo de cardiopatía isquémica, en ausencia de causas no-cardíacas que produzcan elevación de este marcador.
- Equívocos: si se dispone de una única determinación que es positiva; o si se dispone de un marcador positivo en una muestra adecuada pero no en el contexto de una clínica sugestiva de cardiopatía isquémica o en presencia de causas no-cardíacas que justifiquen la elevación de este marcador.
- Normales: los marcadores determinados no cumplen los criterios para ser definidos como positivos.
- No disponibles: si no se han determinado.

Roberto Elosua

c) *Electrocardiograma*. El electrocardiograma (ECG) proporciona una información fundamental en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio y otros acontecimientos coronarios agudos. Es importante disponer de varios ECG para observar cambios evolutivos, o al menos poder comparar un ECG del acontecimiento en estudio con un ECG previo del paciente. La codificación del electrocardiograma es complicada y puede estar basada en los códigos de Minnesota⁽³⁸⁾ y Novacode⁽³⁹⁾, aunque también se puede utilizar una descripción detallada de las posibles alteraciones del ECG y su correspondiente codificación⁽¹¹⁾. Aunque esta descripción detallada está fuera de los objetivos de este capítulo, la definición de las diferentes codificaciones del ECG se puede resumir en:

- ECG con signos de isquemia evolutivos: definido fundamentalmente por la aparición de onda Q patológica de necrosis miocárdica.
- ECG positivo para isquemia: presencia de ascenso o descenso del segmento ST significativo de isquemia; aparición de ondas Q equívocas pero con aplanamiento o inversión de la onda T; o aparición de un bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss.
- ECG inespecífico de isquemia: aparición de onda Q equívoca sin cambios en el segmento ST ni la onda T; o, cambios en el segmento ST o la onda T que son equívocos.
- ECG negativo para isquemia: ECG normal o con otras alteraciones no descritas en los apartados anteriores.

d) *Muerte a los 28 días del inicio de los síntomas*. Es fundamental conocer el estado vital a los 28 días del inicio de los síntomas de todos los pacientes incluidos en el registro, para poder establecer la letalidad.

e) *Antecedentes de cardiopatía isquémica*. Conocer si el paciente tenía antecedentes de cardiopatía isquémica, es de gran utilidad por dos motivos:

- Para diferenciar entre tasa de incidencia (sólo primeros episodios) y tasa de ataque (primeros episodios y recurrentes). De todos modos en la mayoría de registros se presentan datos correspondientes a la tasa de ataque o incidencia acumulada ya que suele existir una proporción de casos (sobre todo en los que mueren fuera del hospital) en los que se desconoce el antecedente de infarto previo.
- Para asignar la categoría diagnóstica a los casos investigados. En aquellos casos que fallecen fuera del hospital y en los que no se dispone de información sobre síntomas, ECG ni marcadores biológicos de necrosis, el antecedente de cardiopatía isquémica (infarto o angina) es suficiente, en ausencia de otras causas que justifiquen la muerte, para asignar a ese caso la categoría de muerte por cardiopatía isquémica segura.

¿Qué hemos aprendido de los registros de infarto agudo de miocardio hospitalarios y poblacionales?

f) *Resultado de la necropsia (si se ha realizado).* El conocer la causa de la muerte tras haber realizado la necropsia proporciona información definitiva para la categorización diagnóstica del caso.

Categorización diagnóstica de los casos investigados

Las recomendaciones actuales aconsejan utilizar las siguientes categorías diagnósticas en la clasificación de los acontecimientos coronarios agudos, diferenciando si el acontecimiento investigado es hospitalario o extrahospitalario y si es mortal o no⁽¹¹⁾.

Acontecimientos hospitalarios no mortales

- a) Infarto de miocardio seguro: en la **Tabla 3.1** se presentan las diferentes combinaciones de síntomas, ECG y marcadores biológicos de necrosis que definen la presencia de infarto agudo de miocardio seguro.
- b) Infarto de miocardio probable: en la **Tabla 3.1** se presentan las diferentes combinaciones de síntomas, ECG y marcadores biológicos de necrosis que definen la presencia de infarto agudo de miocardio probable.
- c) Infarto de miocardio posible: en la **Tabla 3.1** se presentan las diferentes combinaciones de síntomas, ECG y marcadores biológicos de necrosis que definen la presencia de infarto agudo de miocardio probable.
- d) Infarto de miocardio silente, aparición de onda Q patológica de necrosis miocárdica en una revisión fuera de un acontecimiento agudo.
- e) Acontecimiento relacionado con un procedimiento médico: puede presentarse como acontecimiento independiente relacionado con un procedimiento médico (excepto si es un procedimiento relacionado con el tratamiento de un acontecimiento coronario agudo) o englobarlo en los apartados anteriores o posteriores.
- f) Angina inestable: aparición de nuevos síntomas de isquemia miocárdica o de cambios en el patrón habitual de la sintomatología de isquemia, con ECG positivo para alteraciones sugestivas de isquemia, pero con marcadores biológicos de necrosis normales.
- g) Angina estable: síntomas de isquemia miocárdica que se mantienen constantes en el tiempo, forma de presentación, frecuencia, características y duración.

Acontecimientos hospitalarios mortales

- a) Infarto de miocardio mortal seguro: se incluyen los infarto agudo de miocardio seguros que fallecen en los 28 días tras el inicio de los síntomas, y también aquéllos en los que en la necropsia se observan signos sugestivos de infarto agudo de miocardio (necrosis reciente, trombo intracoronario fresco, ...).

Roberto Elosua

Tabla 3.1.— Definición de la categoría diagnóstica de los casos sospechosos de infarto agudo de miocardio (IAM) investigados basada en los síntomas o signos de IAM, las alteraciones electrocardiográficas (ECG) existentes y los marcadores de necrosis miocárdica determinados.

		Marcadores de necrosis miocárdica			
		Diagnóstico	Equívoco	Missing	Normal
Síntomas o signos típicos					
ECG	Evolución Q1-Q4	Seguro	Seguro	Seguro	Seguro
	Positivo	Seguro	Probable	Probable	No IAM
	Inespecífico	Seguro	Posible	No IAM	No IAM
	Normal-otros	Seguro	Posible	No IAM	No IAM
Síntomas o signos atípicos					
ECG	Evolución Q1-Q4	Seguro	Seguro	Seguro	Seguro
	Positivo	Seguro	Probable	Posible	No IAM
	Inespecífico	Seguro*	Posible	No IAM	No IAM
	Normal-otros	Seguro*	No IAM	No IAM	No IAM

* En ausencia de troponinas diagnósticas categorizar como Posible.
* Evolución Q1-Q4: aparición de ondas Q de necrosis en el electrocardiograma.

- b) Infarto de miocardio mortal probable: se incluyen los infarto agudo de miocardio probables que fallecen en los 28 días tras el inicio de los síntomas, y también aquellos casos que ingresan en el hospital con signos o síntomas de isquemia y mueren en las 6 horas siguientes al ingreso, aunque los marcadores de necrosis y el ECG sean normales o no estén disponibles.
- c) Acontecimiento coronario mortal posible: se incluyen los casos categorizados como infarto agudo de miocardio posible o angina inestable o angina estable que fallecen en los 28 días tras el inicio de los síntomas que produjeron el ingreso hospitalario, y también aquellos casos en los que en la necropsia se observan signos de un infarto de miocardio antiguo o arteriosclerosis coronaria significativa con placas que producen obstrucciones > 50%.

Acontecimientos mortales extrahospitalarios

- a) Infarto agudo de miocardio mortal seguro: muerte extrahospitalaria con un infarto agudo de miocardio seguro o probable en los 28 días previos a la muerte en ausencia de otras causas de muerte, o si en la necropsia se observan signos sugestivos de infarto agudo de miocardio reciente.

¿Qué hemos aprendido de los registros de infarto agudo de miocardio hospitalarios y poblacionales?

- b) Muerte por cardiopatía isquémica segura: antecedentes de angina de pecho en las 72 horas previas a la muerte en ausencia de otras causas que expliquen la muerte, o si en la necropsia se observan signos de un infarto de miocardio antiguo o arteriosclerosis coronaria significativa.
- c) Muerte por cardiopatía isquémica posible: cardiopatía isquémica como causa básica de defunción en el BED (CIE-9: 410-414, 427,5, 429,2 o 799; CIE-10: I20-25, I46) en ausencia de otras causas que expliquen la muerte.
- d) Muerte de origen cardíaco: cuando el BED es la única fuente de información y la causa básica de defunción es de origen cardíaco (CIE-9: 390-398, 402, 404-429; CIE-10: I00-09, I11, I13, I20-25, I27, I30-52). Curiosamente aquí no se incluye el código 799 de la CIE-9, aunque probablemente también debería estar incluido, al igual que los códigos I46, R96 y R98 de la CIE-10.
- e) Muerte no relacionada con cardiopatía isquémica: cuando existe otra causa que explica la muerte investigada.
- f) No clasificable: cuando la información disponible es insuficiente para determinar si la muerte fue de origen cardíaco o no.

Controles de calidad

Registros hospitalarios

En muchas ocasiones, los registros hospitalarios de infarto agudo de miocardio no registran todos los pacientes con infarto agudo de miocardio que ingresan en un hospital. El objetivo es reclutar una muestra representativa de los mismos para obtener estimadores válidos de los recursos utilizados y de las características de los pacientes.

De todos modos, estos registros tienen que tener un indicador de la cobertura del registro, es decir el porcentaje de pacientes registrados respecto al total de pacientes ingresados en el hospital. En algunos registros, como el PRIAMHO, este índice de cobertura tenía que ser superior al 70% para garantizar una muestra representativa de pacientes^(19,25) y permitir que los datos de ese hospital se incluyeran en el análisis final del estudio.

Otro indicador que se ha utilizado en el registro PRIAMHO es el índice de exhaustividad del registro en las Unidades de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC). En el PRIAMHO sólo se registraban los pacientes que ingresaban en las UCIC, y se debían de registrar al menos el 75% de los pacientes ingresados en las UCIC. De todos modos, hay que tener en cuenta que las características de los pacientes que no ingresan en la UCIC son diferentes⁽⁴⁰⁾ de los que sí ingresan, y por lo tanto, esta aproximación de registrar sólo a los pacientes que

Roberto Elosua

ingresan en una UCIC puede introducir sesgos, y es una de las limitaciones de este tipo de estudios⁽⁴¹⁾. Por el estudio IBERICA, sabemos que aproximadamente un 11% de los pacientes que tienen un infarto agudo de miocardio e ingresan en un hospital no ingresan en una UCIC⁽⁴⁰⁾.

Es necesario establecer medidas para el control de calidad de los datos recogidos para el registro. Con este objetivo es importante que exista un manual con la definición exacta de las variables de interés y con la definición exacta de las diferentes codificaciones de cada variable. Además, todos los investigadores que participan en el trabajo de campo deben de estar entrenados y acreditados para realizar el trabajo de recogida de los datos. También se puede establecer un control de calidad externo, de modo que investigadores externos al hospital revisen un porcentaje de las historias clínicas de los pacientes registrados (15-20%), extraigan información sobre algunas variables importantes (síntomas, marcadores de necrosis, ECG, tratamientos, etc.) para posteriormente analizar la concordancia y la calidad de la información recogida por el investigador de campo de cada hospital. La concordancia en las variables analizadas debería ser superior al 70%.

Otra alternativa es enviar de forma periódica a los investigadores de campo una serie de historias clínicas simuladas con datos clínicos, electrocardiogramas y datos de laboratorio para su codificación. De este modo se puede analizar la concordancia interobservadores y, si se duplican algunas historias, la concordancia intraobservador.

Registros poblacionales

Los registros poblacionales tienen como objetivo registrar todos los episodios de infarto agudo de miocardio que se presentan en una población en un período de tiempo determinado. Por lo tanto, y a diferencia de los controles mencionados anteriormente para los registros hospitalarios, no sólo el índice de cobertura tiene que ser del 100%, sino que además se debe analizar la cobertura de la búsqueda de casos extrahospitalarios.

Un indicador de la cobertura del registro de casos extrahospitalarios propuesto por el estudio MONICA es el cálculo del cociente entre el número de casos mortales investigados en el registro y el número de personas fallecidas que tengan en el BED los códigos 410-414 de la CIE9 o I20-25 de la CIE10 en alguna de las causas de defunción. Este cociente debería ser superior a 1. Es importante, tener en cuenta que en el numerador de este cociente se incluyen todos los casos mortales investigados, no sólo los que finalmente se han categorizado como infarto agudo de miocardio. Pueden existir casos detectados a través del BED, con códigos 410-414 en alguna de las causas de muerte, pero que tras la investigación realizada no se categorizan como infarto agudo de miocardio.

¿Qué hemos aprendido de los registros de infarto agudo de miocardio hospitalarios y poblacionales?

También se pueden establecer controles de calidad en la categorización de los casos. Por ejemplo, en el estudio IBERICA todos los casos registrados fueron categorizados de forma ciega (sin tener en cuenta la categoría asignada por el investigador) en el centro coordinador. Los casos en los que existía una discordancia en la categoría diagnóstica se revisaban y, finalmente, el investigador local asignaba la categoría diagnóstica final.

¿El futuro de los registros de IAM?

Uno de los grandes retos para el futuro es conseguir mantener este tipo de registros en el tiempo. Los registros hospitalarios, pero sobre todo los poblacionales exigen una gran dedicación, colaboración entre diferentes organismos e instituciones, coordinación entre los mismos y recursos humanos y económicos que muchas veces son difíciles de conseguir.

La nueva definición del infarto agudo de miocardio del año 2000 ha abierto un debate no sólo entre los clínicos, sino también entre los epidemiólogos que trabajan en cardiopatía isquémica. ¿Cómo mantener los registros poblacionales existentes? ¿Qué variables hay que registrar? ¿Cómo codificar estas variables? ¿Qué categorías diagnósticas hay que establecer y cómo hay que definirlas? ¿Cómo analizar el impacto de la redefinición del infarto agudo de miocardio en las tendencias de la incidencia y la letalidad? ¿Cómo analizar la implantación de la nueva definición en el entorno clínico? Estas y otras preguntas han estado en el ambiente en los últimos años. La publicación reciente de las recomendaciones para el registro de casos de síndromes coronarios agudos ha aclarado algunos de estos puntos, y servirá como un punto de partida para que todos trabajemos de la misma manera y utilicemos un único lenguaje común⁽¹⁾. Los registros que están activos, probablemente tendrán que realizar durante un tiempo un doble registro de casos (con las variables antiguas y nuevas, y con la categorización diagnóstica antigua y nueva) para poder estimar la magnitud del cambio en la incidencia y la letalidad secundarios a esta nueva redefinición del infarto agudo de miocardio.

Por otra parte, el envejecimiento de la población se está traduciendo en que el impacto de la cardiopatía isquémica se presente fundamentalmente en personas mayores de 65 años⁽⁴²⁾. Es importante, por lo tanto realizar registros poblacionales en los que se incluyan los casos que se presentan en personas mayores de 65 años, para tener indicadores del impacto real de la cardiopatía isquémica en esta población⁽⁴³⁾.

Bibliografía

1. McKeon T, Lowe CR. Introducción a la medicina social. México: Siglo XXI; 1986.

Roberto Elosua

2. Dodu SRA. Emergence of cardiovascular diseases in developing countries. *Cardiology*. 1988;75:56-64.
3. Havlik RJ, Feinleib M, eds. Proceedings of the Conference on the Decline in Coronary Heart Disease Mortality, October 24-25, 1978. Washington DC: National Heart, Lung and Blood Institute, US Department of Health, Education, and Welfare; 1979. NIH publication nº 79-1610.
4. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organisation MONICA project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:105-14.
5. The WHO MONICA Project. (citado 29 de marzo de 2004). Disponible en: <http://www.kfl.fi/>.
6. Weinstein BJ, Epstein FH. Working Subcommittee on Criteria and methods, committee on epidemiological studies, American Heart Association. Comparability of criteria and methods in the epidemiology of cardiovascular disease: report of a survey. *Circulation*. 1964;30:643-53.
7. World health Organization Regional Office for Europe, Working Group on the establishment of ischaemic heart disease registers. Report of the Fifth Working Group, Copenhagen, 26-29 April 1971. Copenhagen, Denmark: Regional Office for Europe, World Health Organization; 1971. Report No Eur 8201(5).
8. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation*. 1979;59:607-9.
9. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P for the WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project: registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90:583-612.
10. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502-13.
11. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definition for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies. A Statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and

¿Qué hemos aprendido de los registros de infarto agudo de miocardio hospitalarios y poblacionales?

- Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2003;108:2543-9.
12. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P, for the WHO MONICA Project. 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.
 13. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset PN, Masiá 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.
 14. Marrugat J, Elosua, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A, et al. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol*. 2004 (En prensa).
 15. García J, Elosua R, Tormo Díaz MJ, Audicana Uriarte C, Zurriaga O, Segura A, et al. Letalidad poblacional por infarto agudo de miocardio en siete comunidades autónomas de España. Estudio IBERICA. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:606-12.
 16. Chambless L, Keil U, Dobson A, Mahonen M, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 1997;96:3849-59.
 17. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*. 2001;104:2855-64.
 18. Rohlfs I, Elosua R, Masiá R, Sala J, Marrugat J. Tendencias en la proporción de pacientes menores de 75 años con infarto agudo de miocardio que presentan Killip III-IV. Variables asociadas con su aparición y con el pronóstico: 1978-1997. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:1117-23.
 19. Cabadés A, López-Bescos L, Arós F, Loma-Osorio A, Bosch X, Pavón P, Marrugat J. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:767-75.
 20. Cabadés A, Echanove I, Cebrián J, Cardona J, Valls F, Parra V, et al. Características, manejo y pronóstico del paciente con infarto agudo de miocardio en la Comunidad Valenciana en 1995: resultados del registro PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón). *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:123-33.

Roberto Elosua

21. 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.
22. Arós F, Loma-Orsorio A, Bosch X, González Aracil J, López Bescós L, Marrugat J, et al. Manejo del infarto de miocardio en España (1995-99). Datos del registro de infartos de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias (RISCI) de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1033-40.
23. Ruiz-Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Ramos-Cuadra JA, Díaz-Castellanos MA, Issa-Khozouz Z, Reina-Toral A, et al. Influence of age on clinical course, management and mortality of acute myocardial infarction in the Spanish population. *Int J Cardiol.* 2002;85:285-96.
24. Bosch X, López de Sá E, López Sendón J, Aboal J, Miranda-Guardiola F, Bethencourt A, et al. Perfil clínico, pronóstico y variabilidad en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:346-53.
25. Arós F, Cuñat J, Loma-Orsorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:1165-73.
26. Marrugat J, Ferrieres J, Masiá R, Ruidavets J, Sala J. Differences in use of coronary angiography and outcome of myocardial infarction in Toulouse (France) and Gerona (Spain). The MONICA-Toulouse and REGICOR investigators. *Eur Heart J.* 2000;21:740-6.
27. De Velasco JA, Cosín J, López-Sendón JL, de Teresa E, de Oya M, Sellers G. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:801-9.
28. 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. *Circulation.* 1999;99:1767-73.
29. Bosch X, Sambola A, Arós F, López-Bescós L, Mancisidor X, Illa J, Claramonte R. Utilización del tratamiento trombolítico en pacientes con infarto agudo de miocardio en España. Observaciones del estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:490-501.
30. Joffe MM, Rosenbaum PR. Invited commentary: propensity scores. *Am J Epidemiol.* 1999; 150:327-33.
31. Saavedra JM, Bello LM, Núñez D, Ortega P, Medrano MJ. Mortalidad por enfermedad isquémica del corazón en las Islas Canarias. Errores en la certificación de la variable "residencia" de los fallecidos en las zonas turísticas. *Bol Epidemiol Sem.* 2001;9:161-3.

¿Qué hemos aprendido de los registros de infarto agudo de miocardio hospitalarios y poblacionales?

32. Censo 2002. Síntesis de Resultados. (citado 29 de marzo de 2004). Disponible en: <http://www.ine.cl/cd2002/sintesisiscensal.pdf>
33. Estimaciones intercensales de población. Banco de datos TEMPUS. Instituto Nacional de Estadística. (Citado 29 de marzo de 2004). Disponible en: <http://www.ine.es/tempus2/tempusmenu.htm>
34. Cifras de población. Padrón municipal. Instituto Nacional de Estadística. (citado 29 de marzo de 2004). Disponible en: <http://www.ine.es/inebase/menu1.htm#5>
35. Benavides FG, Bolúmar F, Peris R. Quality of death certificates in Valencia, Spain. *Am J Public Health* 1989;79:1352-4.
36. Pérez G, Ribalta A, Roset P, Marrugat J, Sala J. Validez del infarto agudo del miocardio como causa de muerte en los boletines estadísticos de defunción: resultados del registro poblacional REGICOR. *Gac Sanit.* 1998;12:71-5.
37. García J, Cirera L, Tormo MJ, Martínez C, Contreras J, Navarro C. Utilidad del boletín estadístico de defunción para la identificación de muertes extrahospitalarias en un registro poblacional de infartos agudos de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1041-7.
38. Minnesota ECG Coding Center. (citado 30 de marzo de 2004). Disponible en: <http://www.epi.umn.edu/ecg>
39. Rautaharju PM, Park LP, Chaitman BR, Rautaharju F, Zhang ZM. The Novacode criteria for classification of ECG abnormalities and their clinically significant progresión and regression. *J Electrocardiol.* 1998;31:157-87.
40. Álvarez-León EA, Elosua R, Zamora A, Aldasoro E, Galcerá J, Vanaclocha H, et al. Recursos Hospitalarios y Letalidad por Infarto de Miocardio. Estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:514-23.
41. López-Sendón J. Utilidad y limitaciones de los registros en el infarto agudo de miocardio. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53:477-8.
42. 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.
43. Marrugat J, Sala J, Manresa JM, Gil M, Elosua R, Pérez G, Albert X, Pena A, Masiá R, and the REGICOR investigators. Acute myocardial infarction population incidence and in-hospital management factors associated to 28-day case-fatality in those 65 and older. *Eur J Epidemiol.* 2004; 19: 231-237.

CAPÍTULO 4

Riesgo cardiovascular atribuible a los principales factores de riesgo en la población española

José R. Banegas, Fernando Villar, Fernando Rodríguez-Artalejo. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción

Existen diversos métodos para estimar la carga o impacto de enfermedad en la sociedad, es decir la carga de enfermedad potencialmente “evitable” en la población: el número de muertos, enfermos o discapacitados, la morbimortalidad proporcional, los años de vida potencialmente perdidos ajustados por calidad o por discapacidad, los costes, etc.^(1,2).

En política de salud el uso de tasas (específicas o ajustadas por edad) es confuso. Los cambios demográficos ocurren realmente, y una reducción de las tasas específicas puede no acompañarse de reducción de incidencia absoluta en la población. Lo importante es el número absoluto, que representa el número real de pacientes para quienes se necesita planificar servicios. En una población envejecida, una prevención eficaz, con gran reducción en tasas específicas por edad, puede aún resultar en mayor número de casos al aumentar el número de ancianos.

En cualquier caso, es difícil “vender” la intervención políticamente: requiere entender la dinámica subyacente y visualizar lo que ocurriría en ausencia de la intervención. Por tanto, es útil destapar la mortalidad evitada “enmascarada”, por ejemplo comparando las muertes observadas frente a las esperadas por no intervención (en el pasado) o las muertes bajo intervención frente a la tendencia autónoma (en el futuro)⁽³⁾.

La estimación de la carga de enfermedad es importante por varias razones. Primero, permite anticipar los beneficios potenciales de la prevención poblacional. Es decir, cuantificar los beneficios de salud de intervenciones sobre factores de riesgo, estimar las actividades de prevención primaria con mayor potencial de impacto poblacional y priorizar intervenciones sobre factores de riesgo ante recursos limitados. Segundo, permite informar la formulación de respuestas políticas de salud pública apropiadas, es decir planificar los servicios de salud y establecer metas realistas. Esto no obsta para que deban considerarse también otros aspectos, como los riesgos y costes de las intervenciones.

José R. Banegas, Fernando Villar, Fernando Rodríguez-Artalejo

Para ilustrar estas ideas, presentamos las estimaciones de la carga de muerte de enfermedad cardiovascular atribuible a algunos de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Aunque los ejemplos están circunscritos principalmente a las enfermedades cardiovasculares, la fuerte y significativa asociación entre mortalidad por cardiopatía isquémica y la mortalidad por otras enfermedades crónicas (enfermedad cerebrovascular, tumores malignos, cáncer de pulmón, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades digestivas y todas las causas) en España, como en otros países, sugiere factores comunes y prevenibles⁽⁴⁾ y, por tanto, potencial de prevención para otras enfermedades crónicas que comparten los mismos factores de riesgo. De hecho, eventualmente presentaremos mortalidad atribuible para cáncer, enfermedades respiratorias y para todas las causas.

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en la población adulta española⁽⁵⁾. Entre los principales factores de riesgo causales de enfermedad cardiovascular y de mortalidad general se encuentran la elevación de la presión arterial, el consumo de tabaco, la obesidad, la diabetes mellitus, y el colesterol sérico⁽⁶⁾. La información sobre la prevalencia de estos factores de riesgo y la mortalidad relacionada es importante para cualquier estrategia de salud pública dirigida a reducir la carga de mortalidad atribuible a estas causas potencialmente evitables. Sin embargo, esta información no suele estar disponible para el conjunto de cada país.

Aproximadamente el 40% de la población adulta de España tiene hipertensión arterial (presión arterial sistólica/diastólica $\geq 140/90$ mmHg)⁽⁷⁾. Alrededor del 36% de la población adulta mayor de España fuma cigarrillos⁽⁸⁾. Sobre la base del peso y la talla auto-reportados, la prevalencia de sobrepeso (índice de masa corporal, IMC 25-29,9 Kg/m²) en adultos españoles es 33% y la de obesidad (IMC ≥ 30 Kg/m²) es 11%⁽⁸⁾. Las cifras de sobrepeso y obesidad correspondientes para la Unión Europea son 31% y 10%, respectivamente. Por último, en España, la prevalencia de diabetes mellitus diagnosticada y auto-reportada es de alrededor del 5%⁽⁸⁾.

Por todo lo anterior, en este trabajo presentados la carga actual de mortalidad atribuible a algunos de los principales factores de riesgo cardiovascular (presión arterial elevada, consumo de tabaco, exceso de peso, y diabetes mellitus) en España.

Métodos

La carga de mortalidad anual atribuible a cada factor de riesgo se calculó de forma estándar⁽⁹⁾, combinando su prevalencia, los riesgos relativos de muerte para cada nivel del factor de riesgo, y el número de muerte en

Riesgo cardiovascular atribuible a los principales factores de riesgo en la población española

España⁽⁵⁾. Es decir, se utiliza la técnica de los riesgos atribuibles poblacionales (también conocidos como fracciones o proporciones atribuibles en la población, fracciones etiológicas, etc.). No obstante, en otro apartado consideraremos otros métodos de cálculo de beneficios potenciales de la prevención.

La fracción atribuible poblacional (FAP) es la porción de la carga total de una enfermedad en una población que debería ser adscrita a cierta causa o causas de la enfermedad. No sólo mide la carga de enfermedad, sino que ayuda a describir el efecto de diferentes intervenciones sobre varias poblaciones objetivo⁽¹⁰⁾.

La FAP individual, es decir para un factor de riesgo determinado, debería ser calculada ajustando por los otros factores de riesgo, y mide la fracción de casos que serían eliminados al eliminar la exposición del factor de la población si la distribución de las otras exposiciones no cambiara. La FAP global o total debido a dos exposiciones A y B es la fracción de casos que serían eliminados si ambas exposiciones son eliminadas de la población. El cálculo de la FAP debida a la exposición simultánea a varios factores de riesgo para la misma enfermedad, suele asumir que esos factores están distribuidos independientemente en la población y que sus riesgos relativos se comportan multiplicativamente sin interacción⁽¹¹⁾. Si cada factor de riesgo tiene su propio efecto multiplicativo constante sobre la tasa de incidencia de la enfermedad de acuerdo al modelo log-lineal, la reducción total en las incidencias como consecuencia de la intervención multifactorial es $r=1-(1-r_1)(1-r_2)...(1-r_n)$.

Es importante distinguir entre la carga actual de enfermedad atribuible a exposición pasada a un factor de riesgo (carga atribuible) y la carga futura que puede surgir de la exposición actual a ese factor de riesgo (carga evitable). Aunque más complicada de calcular, esta última es más relevante para la planificación y prevención en salud pública ya que la exposición pasada no puede ser alterada⁽⁶⁾.

En los ejemplos ilustrativos que se presentan en el presente trabajo, la mortalidad atribuible se estimó por separado para cada factor de riesgo, en distintos subgrupos de edad, según lo permitieron los datos disponibles, dado que los principales resultados proceden de estudios previos de nuestro grupo.

Utilizamos la distribución de presión arterial de una muestra representativa de la población española de 35-65 años⁽⁷⁾ y los riesgos relativos de muerte procedieron de estudios internacionales de validez reconocida, como MRFIT, Framingham, y los estudios de Chicago, citados en un trabajo previo⁽¹²⁾. Se calculó la mortalidad atribuible en hombres y mujeres de edad media⁽¹²⁾.

La prevalencia de tabaquismo en España se tomó de datos del Ministerio de Sanidad y Consumo⁽⁸⁾ y los riesgos relativos de muerte del Cáncer Prevention Study II, citados en un trabajo previo⁽¹³⁾. Ambos datos se usaron

José R. Banegas, Fernando Villar, Fernando Rodríguez-Artalejo

para calcular la mortalidad atribuible al tabaco en los españoles de 35 y más años de edad⁽¹³⁾.

También estimamos la mortalidad atribuible al exceso de peso en España y, con fines ilustrativos, situamos sus cifras en el contexto de la Unión Europea⁽¹⁴⁾ y los comparamos con la carga de mortalidad atribuible al tabaco. La prevalencia de sobrepeso y obesidad se basó sobre datos auto-reportados de una encuesta con muestras representativas de los 15 países miembros de la Unión Europea en 1997⁽¹⁵⁾. Los riesgos relativos de muerte según IMC se obtuvieron del *Cancer Prevención Study I* de la *American Cancer Society*, citados en un trabajo previo⁽¹⁴⁾. El número de muertes por sexo y edad (25 y más años) en los países de la Unión Europea se extrajeron de estadísticas vitales oficiales recientes, también citadas en un trabajo previo⁽¹⁴⁾.

La mortalidad cardiovascular atribuible a la diabetes mellitus en la población Española de 35 y más años⁽¹⁶⁾ se estimó a partir de la prevalencia de diabetes auto-reportada⁽⁸⁾ y de los riesgos relativos de muerte cardiovascular relacionada con la diabetes tomados del estudio Framingham, citados en un trabajo previo⁽¹⁶⁾.

Resultados

Aproximadamente el 42% de las muertes coronarias, el 46,4% de las muertes por ictus, y un 25,5% de las muertes por todas las causas ocurridas en población de edad media en España estaban relacionadas con la hipertensión (**Tabla 4.1**). Entre los que tenían la presión arterial normal-alta (130-139/85-89 mmHg), la presión arterial normal (120-129/80-84 mmHg) o incluso niveles inferiores de presión arterial se produjeron, respectivamente, el 8,3%, 10,2% y 6,2% de dichas muertes. En conjunto, 17.266 muertes por todas las causas y 4.502 muertes cardiovasculares relacionadas con la presión arterial ocurrieron cada año; de ellas tres cuartas partes se produjeron en hombres. Alrededor de 14.000 muertes por todas las causas (el 25% de todas las muertes en España) y 3.700 muertes cardiovasculares (43% de todas las ocurridas en España) fueron atribuibles a la hipertensión arterial.

Alrededor de 56.000 muertes fueron atribuibles al uso de tabaco por la población española (16% de todas las muertes) (**Tabla 4.2**). Una de cada seis muertes (una de cada cuatro en hombres y una de cada 40 en mujeres) fue atribuible al tabaco. Dos tercios de la mortalidad atribuible fueron muertes por: cáncer de pulmón (26,5%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (20,9%) enfermedad coronaria (12,8%), e ictus (9,2%). De estas dos últimas, la primera predominó en hombres, y la segunda en mujeres. La enfermedad coronaria y el ictus dieron cuenta en total de unas 12.000 muertes atribuibles, es decir, el 16% de todas las muertes cardiovasculares.

Tabla 4.1.— *Número de muertes cardiovasculares y por todas las causas relacionadas con la presión arterial y su distribución (%) en España en personas de 35-65 años, según sexo.*

Presión arterial (mmHg)	Hombres			Mujeres			Total	
	Enfermedad coronaria	Ictus	Todas las causas	Enfermedad coronaria	Ictus	Todas las causas	Enfermedad cardiovascular	Todas las causas
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
< 120	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
120-129/80-84	144 (5,8)	62 (5,8)	1.048 (8,2)	34 (7,0)	35 (7,2)	422 (9,3)	275 (6,1)	1.470 (8,6)
130-139/85-89	252 (10,2)	123 (11,5)	1.332 (10,5)	58 (11,7)	60 (12,5)	578 (12,8)	493 (11,0)	1.910 (11,1)
140-159/90-99	1.065 (43,3)	418 (38,9)	4.508 (35,5)	216 (44,1)	187 (38,9)	1.584 (34,7)	1.886 (41,8)	6.092 (35,3)
160-179/100-109	715 (29,2)	331 (30,8)	3.780 (29,7)	126 (25,7)	131 (27,3)	1.067 (23,4)	1.303 (28,9)	4.847 (27,9)
≥ 180/110	282 (11,5)	139 (13,0)	2.045 (16,1)	56 (11,5)	68 (14,1)	902 (19,8)	545 (12,2)	2.947 (17,1)
Total	2.458 (100)	1.073 (100)	12.713 (100)	490 (100)	481 (100)	4.553 (100)	4.502 (100)	17.266 (100)

José R. Banegas, Fernando Villar, Fernando Rodríguez-Artalejo

Tabla 4.2.— *Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en personas de 35 y más años, según causa de muerte y sexo.*

Causa de muerte (CIE-9)	Hombres n (%)*	Mujeres n (%)*	Total n (%)*
Cáncer	20.932 (40,7%)	1.108 (26,5%)	22.040 (39,7%)
Labio, boca, faringe (140-149)	1.696 (3,3%)	83 (2,0%)	1.779 (3,2%)
Esófago (150)	1.257 (2,4%)	64 (1,4%)	1.321 (2,4%)
Páncreas (157)	559 (1,2%)	132 (3,2%)	691 (1,2%)
Laringe (161)	1.406 (2,7%)	29 (0,7%)	1.435 (2,6%)
Tráquea, bronquios, y pulmón (162)	14.001 (27,2%)	663 (15,9%)	14.664 (26,5%)
Cuello de útero (180)	0 (0,0%)	81 (1,9%)	81 (0,1%)
Vejiga (188)	1.461 (2,8%)	40 (1,0%)	1.501 (2,7%)
Riñón (189)	552 (1,1%)	16 (0,4%)	568 (1,0%)
Enfermedad cardiovascular	18.213 (35,4%)	1.885 (45,1%)	20.097 (36,1%)
Enfermedad coronaria (410-414)	6.548 (12,7%)	569 (13,6%)	7.116 (12,8%)
Otras enfermedades del corazón (390-398,401- 405,415-417,420-429)	4.724 (9,2%)	576 (13,8%)	5.300 (9,5%)
Cerebrovascular (430-438)	4.557 (8,9%)	546 (13,1%)	5.103 (9,2%)
Otras enfermedades circulatorias (440-448)	2.384 (4,6%)	194 (4,6%)	2.578 (4,6%)
Enfermedades respiratorias	12.286 (23,9%)	1.189 (28,4%)	13.475 (24,2%)
EPOC** (490-492, 496)	10.626 (20,7%)	1.004 (24,0%)	11.629 (20,9%)
Otras enfermedades respiratorias (010-012,480-487,493)	1.660 (3,2%)	185 (4,4%)	1.846 (3,3%)
Total	51.431 (100%)	4.182 (100%)	55.613 (100%)

* Los porcentajes expresan la proporción de muertes de cada enfermedad sobre el total de muertes atribuibles en cada columna (100%).

** EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Aproximadamente 28.000 muertes cada año son atribuibles al exceso de peso ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$) en los adultos de España, el 8,5% de todas las muertes ocurridas (una de cada 12 muertes). Alrededor de 18.000 de estas muertes fueron cardiovasculares (el 22% de todas las muertes por enfermedades cardiovasculares o una de cada 4,5 muertes). Para situar el problema en el contexto internacional, en 15 estados miembros de la Unión Europea antes de la ampliación de 2004 (**Tabla 4.3**), las muertes anuales atribuibles al exceso de peso fueron aproximadamente 279.000 (7,7% de todas las muertes), variando de un 5,8% en Francia a un 8,7% para el Reino Unido. Más muertes atribuibles ocurrieron entre los obesos (175.000) que entre los que presentaron

Riesgo cardiovascular atribuible a los principales factores de riesgo en la población española

Tabla 4.3.— Proporción y número de muertes* atribuibles al exceso de peso en la Unión Europea (15 estados miembros, 2003), según el tipo de enfermedad.

Muertes atribuibles por todas las causas		Muertes atribuibles por enfermedad cardiovascular		Muertes atribuibles por cáncer	
%	n	%	n	%	n
7,7	279.000	12,3	195.000	5,7	53.000

* Los números de muertes atribuibles se han redondeado al valor 100 más próximo.

sólo sobrepeso (104.000). Alrededor del 70% fueron muertes por enfermedades cardiovasculares (195.000) y el 20% por cáncer (53.000).

En cuanto a la diabetes mellitus, aproximadamente 2.800 muertes por enfermedades cardiovasculares cada año fueron atribuibles a la diabetes diagnosticada en los adultos españoles, lo que representa el 6% de todas las muertes cardiovasculares (una de cada 17 de ellas) (**Tabla 4.4**). En concreto, un 2% de las muertes por enfermedad coronaria en los hombres y el 1,6% en mujeres son atribuibles a la diabetes; asimismo el 10,4% de la muertes por ictus en hombres y el 3,9% en las mujeres.

Por último, para estimar los beneficios potenciales de los programas de intervención cardiovascular en España, realizamos una simulación que consideró simultáneamente todos los factores anteriores, y mostró que el 60-70% de todas las muertes cardiovasculares podrían retrasarse cada año en España si fuera posible eliminar la exposición actual de la población a dichos factores⁽¹⁷⁾.

Discusión

Una de cada cuatro muertes por todas las causas y una de cada 2,3 muertes cardiovasculares están relacionadas con la hipertensión en la población

Tabla 4.4.— Mortalidad cardiovascular atribuible a la diabetes en sujetos de 35 y más años en España.

	Riesgo atribuible en la población (%)		Muertes cardiovasculares atribuibles a la diabetes		
	Enfermedad coronaria	Enfermedad cerebrovascular	Enfermedad coronaria	Enfermedad cerebrovascular	Total
Hombres	2,0	1,6	115	33	148
Mujeres	10,4	3,9	1.815	881	2.696
Total	8,3	3,7	1.930	914	2.844

José R. Banegas, Fernando Villar, Fernando Rodríguez-Artalejo

española de edad media. Sin embargo, dada la relación gradual de la presión arterial con la mortalidad, alrededor del 11% de las muertes cardiovasculares y de las muertes totales atribuibles ocurrieron en sujetos con presión arterial normal-alta, lo que representa 500 muertes cardiovasculares y 1.900 muertes totales. En conjunto, una de cada tres muertes totales y una de cada dos muertes cardiovasculares están relacionadas con la presión arterial. Por tanto, el “problema clínico” de la hipertensión se extiende hasta convertirse en el “problema de salud pública” de la presión arterial.

La mortalidad atribuible al exceso de peso es también un importante problema de salud pública en España. Con fines comparativos, se puede decir que al menos una de cada 13 muertes anuales en la Unión Europea está probablemente relacionada con el exceso de peso (una de cada 12 en España)⁽¹⁴⁾. Similarmente al caso de la presión arterial, el problema de la obesidad se extiende al problema del exceso de peso.

El consumo de tabaco también produce una notable carga de muerte evitable en los adultos españoles. El tabaco es la principal causa de muerte evitable en muchos países desarrollados⁽¹⁸⁾. El tabaco causó alrededor de 510.000 muertes (el 15% de todas las muertes, o una de cada siete) en la población adulta de la Unión Europea en 1995 (una de cada siete en España)⁽⁶⁾.

El exceso de peso, sin embargo, afecta aproximadamente a la mitad de la población adulta de la Unión Europea y se colocaría así entre las primeras causas de muerte. Como ilustración, se puede decir que si el exceso de peso se hubiera estimado mediante datos medidos en lugar de auto-reportados, alrededor de 400.000 muertes serían atribuibles a este factor en la Unión Europea (11,3% de todas las muertes o una de cada 9 muertes), acercándose mucho a la mortalidad atribuible al tabaco⁽¹⁴⁾. Además, mientras que la prevalencia de tabaco en la Unión Europea está descendiendo, la de exceso de peso está en aumento, por lo que este factor podría pronto reemplazar al tabaco como el principal homicida de adultos en un futuro próximo.

Por último, la estimación de la carga de muerte atribuible a la diabetes mellitus en España es muy conservadora porque está basado en diagnósticos auto-reportados y sólo la mitad de las personas con diabetes saben que la tienen⁽¹⁶⁾.

Las muertes atribuibles a cada factor de riesgo no son directamente comparables. Cada estimador proviene de un estudio diferente. Sin embargo, ello ilustra la carga de mortalidad potencialmente evitable por la intervención sobre cada factor de riesgo modificable por separado.

Para estimar de forma válida el número de muertes que son atribuibles a los factores de riesgo cardiovascular es necesario, al menos teóricamente, salvar una serie de dificultades^(6,9). Se necesita disponer de estimaciones fiables de la magnitud del efecto de los factores de riesgo (riesgo relativo) de la exposición

Riesgo cardiovascular atribuible a los principales factores de riesgo en la población española

a dicho factor de la población y del número de muertes por distintas causas cardiovasculares en la población.

A menudo los riesgos relativos disponibles en la literatura presentan cierto grado de confusión residual por factores conocidos y, posiblemente, también desconocidos. Además dichos riesgos no suelen estar disponibles para variables modificadoras de efecto, como el nivel socioeconómico, la clase social, y otros factores de riesgo cardiovascular específicos. Además, los riesgos relativos siempre tienen un grado de precisión determinado, expresado mediante su intervalo de confianza. Para aumentar la precisión (reducir el intervalo de confianza) podrían utilizarse técnicas de metaanálisis apropiadas a estudios observacionales. Sin embargo, en la práctica no se suelen utilizar y se toman sólo los de uno o dos grandes estudios de alta validez interna. Por último, es de destacar que el cálculo del riesgo atribuible sólo tiene sentido para aquellos factores de riesgo y aquellas enfermedades de cuya relación causal haya suficientes evidencias.

En relación a la frecuencia de exposición al factor de riesgo, se pueden considerar dos aspectos: los relacionados con la naturaleza de la exposición, y los relacionados con nuestros datos. Dentro del primer aspecto, destaca que a menudo la exposición varía con el tiempo calendario (por ejemplo, está aumentando la prevalencia de sobrepeso en las últimas décadas y disminuye la de tabaquismo en los hombres pero aumenta en las mujeres). Además hay que considerar exposiciones pretéritas para asegurar un tiempo de inducción de sus efectos que no suele conocerse de forma precisa, y que puede ser variables de unas enfermedades cardiovasculares a otras. Por ejemplo, el tiempo de inducción de los efectos de la hipertensión sobre la cardiopatía isquémica puede ser distinto que sobre la insuficiencia cardíaca. En cuanto a los factores relativos a nuestros datos, lo más llamativo es su escasez al no haberse realizado muchas encuestas u otros tipos de estudios hace 20 ó 30 años, que es cuando es más relevante caracterizar algunos factores de riesgo, como el tabaco o la presión arterial, entre otros.

Por último, en cuanto a las causas de muerte, su validez es bastante buena en España cuando se analizan grandes rúbricas de enfermedades cardiovasculares⁽¹⁹⁾. Por todas las consideraciones anteriores y porque el cálculo de los riesgos atribuibles no pretende ser un ejercicio exacto, sino estimular el ejercicio de acciones de salud pública, este cálculo suele representar sólo un equilibrio entre el riesgo metodológico y el pragmatismo propio de la salud pública.

Otros abordajes relacionados con el impacto poblacional de un factor de riesgo***Valoración del impacto de intervenciones concretas de los poderes públicos***

Por ejemplo, la reducción del riesgo de muerte por enfermedad coronaria derivada de la aplicación de estrategias dirigidas al control de la colesterolemia,

José R. Banegas, Fernando Villar, Fernando Rodríguez-Artalejo

formuladas por consenso de comisiones de expertos con el apoyo de las administraciones sanitarias, se puede obtener comparando los riesgos coronarios predichos por funciones de regresión logística (derivadas de la ecuación de Framingham o de ecuaciones de países del sur de Europa) para los valores de colesterol sérico anteriores y posteriores a la intervención sanitaria. Así, una estrategia de reducción de la colesterolemia mediante dieta en la población masculina española de 35-65 años reduciría la mortalidad coronaria un 12% (5.000 muertes anuales evitadas)⁽²⁰⁾. La misma estrategia aplicada a los sujetos en alto riesgo reduciría la mortalidad coronaria un 4% (1.600 muertes evitadas). La estrategia en la población total rinde beneficios de salud superiores a los de la estrategia en los individuos en riesgo aunque implica actuar sobre más sujetos por unidad de beneficio (1.300 sujetos frente a 700 sujetos). Por lo tanto, es más efectivo (muertes evitadas) actuar sobre la población, pero más eficiente (eficiencia clínica) actuar sobre individuos en alto riesgo.

Valoración, de forma dinámica, de los beneficios del control del factor de riesgo

Por ejemplo, el modelo Prevent⁽³⁾ permite simular los efectos derivados de cambios en la prevalencia de factores de riesgo, basados en las técnicas de los riesgos atribuibles, teniendo en cuenta la dinámica demográfica de la población, la multiplicidad de enfermedades implicadas y el tiempo de reversión del riesgo de muerte tras la intervención sanitaria. En concreto, los beneficios sanitarios que se derivarían de la correcta aplicación de programas efectivos de control del tabaquismo en España serían apreciables en el curso de algunos años⁽²¹⁾.

Valoración del impacto de un factor de riesgo acumulado a lo largo del tiempo

El seguimiento del consumo de tabaco a lo largo de un período de tiempo, permite conocer la tendencia en el tiempo y los cambios ocurridos en el patrón de la mortalidad atribuible al consumo de tabaco durante ese período. Así, aplicando técnicas de fracciones atribuibles poblacionales, en el período de 1978-1992 se acumularon unas 600.000 muertes atribuibles al consumo de tabaco en España⁽²²⁾.

Valoración de la contribución relativa de la actuación sobre los factores de riesgo y sobre la asistencia sanitaria

La contribución relativa de la actuación sobre los factores de riesgo (que reducen la incidencia) y sobre la asistencia sanitaria (que reduce la letalidad) al descenso de la mortalidad por cardiopatía isquémica en las últimas décadas en algunos países anglosajones puede valorarse mediante diferentes modelos. Algunos modelos de simulación como el *Impact mortality model* utilizan la información sobre el beneficio de tratamientos cardiovasculares obtenido en

Riesgo cardiovascular atribuible a los principales factores de riesgo en la población española

ensayos clínicos y datos de estadísticas oficiales, encuestas y *audits* clínicos, para estimar el impacto de intervenciones cardíacas de tipo médico y quirúrgico en los cambios ocurridos en la mortalidad cardiovascular en un país en los últimos años. En concreto, en Inglaterra y Gales, el 58% de la reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria ocurrida entre 1981 y 2000 fue atribuible a reducciones poblacionales en factores de riesgo mayores, sobre todo tabaquismo, y el 42% a tratamientos en individuos (contra la insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, hipertensión, etc.).⁽²³⁾

Valoración de la contribución de los factores de riesgo a la distribución geográfica de la enfermedad cardiovascular y sus tendencias

Utilizando modelos de regresión múltiple, se pueden examinar la contribución de algunos factores ambientales a la variación geográfica y tendencia temporal de una enfermedad crónica. Así, las variaciones provinciales en el consumo de vino y pescado explican aproximadamente el 50% de la variación provincial de cardiopatía isquémica en España en los años 80, porcentaje que sugiere el potencial preventivo derivable de la actuación sobre esos factores⁽²⁴⁾. Del mismo modo, el mayor sedentarismo y el menor consumo de vino son los factores que contribuyen significativamente a explicar la mayor mortalidad por ictus en el sur y este de España, con una variabilidad explicada del 40% (r^2 de 0,40)⁽²⁵⁾. Además, el aumento del consumo de fruta y la reducción el consumo de vino ocurridos en España de 1964 a 1980 pueden explicar en parte la disminución observada en la mortalidad por ictus en 1975-93. El modelo de estudio arroja un r^2 de 0,22, es decir explica el 22% de la variación en dicha reducción, proporción que sugiere el potencial preventivo derivable de la actuación sobre esos factores⁽²⁶⁾.

Implicaciones para la salud pública

En una época en que los recursos dedicados al sector salud son escasos, debe realizarse una elección sobre si invertir o no en intervenciones preventivas. Éstas, concebidas como cambios deliberados en la prevalencia de factores de riesgo relevantes en la población, deben ponderar los costes y beneficios implicados en la acción. Por ello, es necesaria una estimación cuantitativa de los efectos o beneficios de la intervención sobre la salud de la población. Esto será útil para la planificación de los servicios de salud y para el establecimiento de metas realistas, razonables.

Como hemos descrito, gracias a las técnicas de riesgos atribuibles poblacionales y otras similares, se pueden estimar los posibles beneficios derivados de las acciones preventivas sobre los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas relacionadas.

José R. Banegas, Fernando Villar, Fernando Rodríguez-Artalejo

A pesar de las asunciones y limitaciones de los modelos utilizados, se puede obtener una estimación razonablemente válida de la mortalidad evitable actuando (o induciendo la acción) sobre los estilos de vida modificables de la población, lo que supone un elemento racional y efectivo en la prevención de algunas de las mayores epidemias de nuestra época y la promoción de una sociedad más sana para todos. Tal cuantificación tiene que ser intentada si la epidemiología quiere contribuir efectivamente a la mejora de la salud pública.

Los resultados presentados son sólo ilustrativos pero muestran claramente que hay considerable campo para la prevención en España, especialmente cuando no hay clara indicación hasta la fecha de una reducción sostenida de la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón (de hecho, el número absoluto de muertes coronarias está aumentando en los últimos pocos años). Incluso una moderada reducción en la prevalencia de los factores de riesgo puede llevar a una disminución sustancial del número absoluto de muertes cardiovasculares en unos pocos años. Estos resultados pueden también estimular la implementación de estrategias contra las enfermedades cardiovasculares en países con prevalencias de factores de riesgo similares a las de España.

Bibliografía

1. Morgenstern W, Chigan E, Prokhorskas R, Rusnak M, Schettler G, editores. *Models of noncommunicable diseases*. Berlín: Springer Verlag; 1992.
2. Manton KG, Stallard E. *Chronic disease modelling*. Nueva York: Oxford University Press; 1996.
3. Gunning-Schepers LJ. The health benefits of prevention, a simulation approach. *Health Policy* 1989;12:1-256.
4. Rodríguez-Artalejo F, Guallar P, Banegas JR, Gutiérrez JL, Rey-Calero J. The association between mortality from ischemic heart disease and mortality from leading chronic diseases. *Eur Heart J*. 2000;21:1841-52.
5. Instituto Nacional de Estadística. *Defunciones según la causa de muerte 1995-1999*. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2002.
6. Murray CJL, López AD. Quantifying the burden of disease and injury attributable to ten major risk factors. En: Murray CJL, López AD, editores. *The global burden of disease. Volume I*. Cambridge: Harvard University Press; 1996. p.295-324.
7. 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.
8. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Encuesta Nacional de Salud de España 1987, 1997*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1999.

Riesgo cardiovascular atribuible a los principales factores de riesgo en la población española

9. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research. Principles and quantitative methods. Belmont: Lifetime Learning Publications; 1982.
10. Chatterjee N, Hartge P. Apportioning causes, targeting populations and predicting risks: Population attributable fractions. *Eur J Epidemiol.* 2003;18:933-5.
11. Miettinen OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol.* 1974;99:325-32.
12. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Cruz JJ, de Andrés B, Rey Calero J. Mortalidad relacionada con la presión arterial y la hipertensión en España. *Med Clin (Barc).* 1999;112:489-94.
13. Banegas JR, Díez L, Rodríguez-Artalejo F, González J, Graciani A, Villar F. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España en 1998. *Med Clin (Barc).* 2001;117:692-4.
14. Banegas JR, López E, Gutiérrez JL, Guallar P, Rodríguez-Artalejo F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:201-8.
15. Institute of European Food Studies. A Pan-EU survey on consumer attitudes to physical activity, body-weight and health. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1999.
16. Banegas JR, Graciani A, Villar F, Rodríguez-Artalejo F. Impacto de la diabetes mellitus en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en España. *Med Clin (Barc).* 2002;3:2-6.
17. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Domínguez V, Rey Calero J. How much benefit could be obtained from cardiovascular disease intervention programs? *Rev Epidem Sante Publ.* 1992;40:313-2.
18. Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. Oxford: Oxford University Press, 1994.
19. Benavides GF, Bolumar F, Peris R. Quality of death certificates in Valencia, Spain. *Am J Public Health.* 1989;79:1352-4.
20. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Martín-Moreno JM, Rey Calero J. Comer menos grasa para prevenir la cardiopatía isquémica. Impacto potencial de las estrategias poblacional e individual de control de la colesterolemia en España. *Med Clin (Barc).* 1993;101:81-6.
21. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, González J, Martín Moreno JM, Villar F. Proyección del impacto del hábito tabáquico sobre la salud de la población española y de los beneficios potenciales de su control. *Med Clin (Barc).* 1993;101:644-9.
22. González J, Villar F, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Martín Moreno JM. Tendencia de la mortalidad atribuible al tabaquismo en España, 1978-1992: 600.000 muertes en 15 años. *Med Clin (Barc).* 1997;109:577-82.

José R. Banegas, Fernando Villar, Fernando Rodríguez-Artalejo

23. Unal B, Critchley JA, Capewell D. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation*. 2004;109:1101-7.
24. Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, García-Colmenero C, Rey Calero J. Lower consumption of wine and fish as a possible explanation for higher ischemic heart disease mortality in Spain's mediterranean region. *Int J Epidemiol*. 1996;25:1196-201.
25. Rodríguez-Artalejo F, Guallar P, Gutiérrez JL, Banegas JR, Rey Calero J. Socioeconomic level, sedentary lifestyle, and wine consumption as possible explanation for geographic distribution of cerebrovascular disease mortality in Spain. *Stroke*. 1997;28:922-8.
26. Rodríguez-Artalejo F, Guallar P, Banegas JR, de Andrés B, Rey Calero J. Consumption of fruit and wine, and the decline in cerebrovascular disease mortality in Spain (1975-1993). *Stroke*. 1998;29:1556-61.

CAPÍTULO 5

El futuro de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Oportunidades dentro de la complejidad

Roberto Elosua. *Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona.*

Mariano Sentí. *Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.*

Introducción

Aunque en los últimos años se está observando un descenso lento pero mantenido de la mortalidad por las enfermedades cardiovasculares, este grupo de enfermedades continúa siendo la principal causa de mortalidad en España⁽¹⁾. Este descenso de la mortalidad cardiovascular se explica, al menos parcialmente, por la mejora en los tratamientos de los episodios agudos y la eficacia de las medidas de prevención secundaria, que están haciendo que la letalidad y el número de recurrencias de acontecimientos agudos disminuya^(2,3). Sin embargo, en los últimos años estamos observando un aumento de la morbilidad y de la carga sanitaria de este grupo de enfermedades⁽⁴⁾. El envejecimiento de la población, que se traduce en un mayor número de acontecimientos⁽⁵⁾, y la reducción de la letalidad de estas enfermedades, que hace que la prevalencia aumente, son los factores que explican parte de esta aparente paradoja. En este contexto las estrategias de prevención primaria adquieren una gran relevancia, ya que pueden reducir la incidencia y probablemente la prevalencia de este grupo de enfermedades.

Principios básicos de la prevención cardiovascular

La prevención cardiovascular primaria tiene como objetivo reducir el riesgo de presentar por primera vez este tipo de enfermedades⁽⁶⁾. Las estrategias de prevención pueden restringirse a ciertos grupos de alto riesgo, o bien ampliarse a toda la población. Las primeras proporcionan un gran beneficio a nivel individual, pero tienen poca repercusión a nivel poblacional, mientras que las estrategias poblacionales tienen un menor beneficio a nivel individual, pero un gran impacto a nivel poblacional⁽⁷⁾. Paradójicamente, en el caso de las enfermedades cardiovasculares, el mayor número de acontecimientos cardiovasculares se presentan en el grupo de personas de riesgo bajo o intermedio, que es cuantitativamente el más numeroso⁽⁸⁾. Este hecho junto con la elevada morbilidad y mortalidad asociada a estas enfermedades justifica una estrategia

Roberto Elosua, Mariano Sentí

de prevención poblacional que tenga como objetivo desplazar hacia la izquierda la distribución de los principales factores de riesgo⁽⁷⁾. Estos tipos de estrategias de prevención, alto riesgo y poblacional, no son excluyentes, sino que pueden y deben ser complementarios.

Actualmente, en la práctica clínica diaria y como estrategia de cribado poblacional, se utiliza la detección oportunista de factores de riesgo cardiovascular. Posteriormente, se calcula el riesgo cardiovascular individual mediante las tablas disponibles, y se decide la necesidad de la intervención y su intensidad (consejo sobre estilo de vida o tratamiento farmacológico) en función del riesgo calculado⁽⁹⁾. Existe un debate abierto sobre cuál es la mejor estrategia para establecer el riesgo cardiovascular y el umbral para definir el riesgo bajo, moderado y alto⁽¹⁰⁻¹²⁾ pero no trataremos este tema en este capítulo.

Aunque los factores de riesgo cardiovascular clásicos explican aproximadamente un 75% del exceso de riesgo de presentar una cardiopatía isquémica⁽¹³⁾, una de las limitaciones del cálculo del riesgo cardiovascular mediante las tablas existentes en la actualidad reside en que la capacidad de discriminar entre individuos que presentarán o no presentarán enfermedad en el futuro es baja. El estadístico *c* (similar al área bajo la curva de las curvas ROC) oscila entre 0,63 y 0,83⁽¹⁴⁾, aunque en países del sur de Europa parece más cercana a 0,60⁽¹⁵⁾. Por este motivo, la utilización de nuevos marcadores biológicos de riesgo o indicadores de la presencia de enfermedad subclínica pueden ser útiles para mejorar la capacidad discriminativa. Como punto de partida inicial, en la **Tabla 5.1** se presentan algunos criterios para valorar la viabilidad, efectividad, y la implantación de un programa de cribado a nivel poblacional⁽¹⁶⁾.

El presente capítulo tiene como objetivo principal presentar y revisar algunas de las nuevas oportunidades que están surgiendo en los últimos años y su posible aplicación en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. En concreto, se presentarán algunos marcadores biológicos de riesgo e indicadores de la presencia de enfermedad cardiovascular subclínica, y su posible relevancia en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Del mismo modo, revisaremos la importancia de la genética en la prevención cardiovascular. No pretendemos presentar una revisión exhaustiva de estos temas, sino proporcionar información básica y referencias bibliográficas útiles que puedan ser de utilidad en el diseño de estudios, o como elementos de reflexión.

Nuevos marcadores biológicos y métodos diagnósticos de enfermedad cardiovascular subclínica

Las herramientas que se utilizan en la actualidad para predecir el riesgo cardiovascular tienen una capacidad de predicción limitada⁽¹⁴⁾. La identificación,

El futuro de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Oportunidades dentro de la complejidad.

Tabla 5.1.— Criterios para valorar la viabilidad, la efectividad y la implantación de un programa de cribado poblacional*

La enfermedad	• Debe ser un problema de salud importante. • Se conoce la epidemiología e historia natural, y debe existir un período latente o subclínico. • Existe un factor de riesgo o un marcador subclínico de enfermedad. • Todas las medidas de prevención primaria disponibles ya han sido implementadas.
La prueba	• Es una prueba sencilla, segura, precisa y validada. • La prueba debe ser aceptable por la población. • Se debe conocer la distribución de los resultados de la prueba en la población y debe existir un punto de corte adecuado. • Debe existir una estrategia consensuada que defina los procedimientos diagnósticos a realizar en los individuos que presenten un resultado positivo.
El tratamiento	• Debe existir un tratamiento efectivo para los pacientes identificados en fase subclínica, con evidencias de que el tratamiento en esta fase es más efectivo que el tratamiento en fases posteriores. • Debe definirse y consensuarse la estrategia que establezca a qué individuos se les va a ofrecer tratamiento y el tipo de tratamiento a ofrecer. • El tratamiento médico de los pacientes que presentan esta alteración debe de estar optimizado en el sistema sanitario.
El programa	• Debe existir evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados de calidad que demuestren que el programa de cribado es efectivo para reducir la morbilidad o mortalidad. • Debe existir evidencia de que el programa de cribado (prueba, procedimientos diagnósticos posteriores, tratamiento) es clínica, social y éticamente aceptado por los profesionales sanitarios y la sociedad. • Los beneficios del programa son superiores a los riesgos físicos y psicológicos del mismo (producidos por la prueba, procedimientos diagnósticos y tratamiento). • El coste del programa (prueba, procedimientos diagnósticos y tratamiento) deben de ser económicamente viable en el sistema sanitario. • Debe de existir un plan para el control y la monitorización del programa y un control de calidad definido. • Debe de existir personal y medios para realizar el programa (prueba, procedimiento diagnóstico y tratamiento) antes de iniciarlo. • Otras opciones para controlar la enfermedad ya han sido implementadas. • Se debe de proporcionar a los participantes en el programa información sobre el mismo, incluyendo las consecuencias de la prueba de cribado, los métodos diagnósticos y el tratamiento, para que cada participante decida participar. • Se debe anticipar que va a existir presión social para aumentar los criterios de participación en el programa y para aumentar la sensibilidad de las pruebas.

* Adaptado de: Second Report of the UK National Screening Programme⁽¹⁶⁾.

Roberto Elosua, Mariano Sentí

en los últimos años, de nuevos factores de riesgo cardiovascular ha permitido hipotetizar que su utilización podría aumentar la capacidad predictora de las ecuaciones de riesgo que se utilizan en la actualidad. Sin embargo y hasta el momento, pocos estudios han analizado la mejora en la capacidad predictora de las ecuaciones de riesgo al añadir los nuevos factores de riesgo cardiovascular, siendo además la mejora observada pequeña⁽¹⁷⁾. Uno de los problemas de este tipo de estudios es que, durante el seguimiento, el número de acontecimientos cardiovasculares observado suele ser pequeño, lo que limita el número de variables que pueden analizarse de forma simultánea en los modelos multivariados.

Otro concepto clave en las enfermedades cardiovasculares es que son enfermedades crónicas, que ya se inician en edades tempranas de la vida⁽¹⁸⁾. Por este motivo, puede ser difícil diferenciar entre prevención primaria y prevención secundaria. Además, lamentablemente en muchas ocasiones, la primera forma de manifestación clínica es la muerte súbita⁽¹⁹⁾. Por estos y otros motivos, en los últimos años se han desarrollado métodos para el diagnóstico de la enfermedad cardiovascular subclínica o asintomática⁽²⁰⁾. Estos métodos pueden tener su aplicación en la capacidad predictora de futuros acontecimientos cardiovasculares, en el control de la progresión de la enfermedad de individuos de alto riesgo, en la investigación en epidemiología, o incluso en ensayos clínicos para medir la eficacia de una intervención.

Proteína C Reactiva

En los últimos años, también hemos aprendido que la arteriosclerosis es un proceso muy complejo, iniciado por un exceso de lípidos circulantes y en el que la inflamación tiene un papel relevante⁽²¹⁻²³⁾. Los marcadores de inflamación, especialmente la proteína C reactiva (PCR), son unos candidatos prometedores para mejorar y aumentar la capacidad predictora de las ecuaciones actuales.

En la actualidad existen métodos para la determinación de la PCR válidos, repetibles, no muy costosos y sin mayor riesgo para el paciente que una punción venosa. No obstante, todavía existe cierta variabilidad entre los distintos métodos comerciales, lo que limita la comparabilidad de resultados y exige esfuerzos en la estandarización de los mismos⁽²⁴⁾.

En estudios prospectivos se ha observado que la PCR es un indicador de riesgo de acontecimientos cardiovasculares⁽²⁵⁾, y que también puede añadir información predictora a la ecuación de Framingham en algunas poblaciones seleccionadas⁽²⁶⁾, si bien hay datos contradictorios sobre su utilidad en estudios poblacionales⁽²⁷⁾.

Por estos motivos, y aunque hay opiniones discordantes, las recomendaciones actuales establecen que se necesitan más estudios antes de recomendar su

utilización como una prueba de rutina en la determinación del riesgo cardiovascular⁽²⁰⁾.

Índice de presión arterial tobillo-brazo (“ankle-brachial blood pressure index”)

El índice de presión arterial tobillo-brazo (ABI según su nombre en inglés) es un método de diagnóstico de arteriopatía periférica sencillo y poco costoso⁽²⁸⁾. Se calcula del siguiente modo:

- Se mide la presión arterial en ambos brazos.
- Se coloca el manguito de presión en una pierna y se determina la presión sistólica en las arterias tibial posterior y pedia mediante medición del flujo arterial por doppler. Se repite la determinación en la otra pierna.
- Se calcula un ABI para cada extremidad inferior, seleccionando el valor más alto de la presión sistólica observada en la arteria tibial posterior o pedia y dividiendo esta presión por la media de la presión arterial medida en ambos brazos (si la diferencia entre estos dos valores es < 10 mmHg) o el valor de la presión arterial más alta de los dos brazos (si la diferencia es ≥ 10 mmHg).
- Se considera que un índice $< 0,90$ es indicador de la presencia de arteriopatía periférica, cuanto menor sea el índice mayor será el grado de obstrucción arterial.

La repetitibilidad de los resultados de este índice en personal entrenado y su validez para diagnosticar la presencia de estenosis superior al 50% es alta (sensibilidad 90%, especificidad 98%)⁽²⁹⁾.

Diferentes estudios han demostrado que la presencia de un ABI patológico está asociado con la prevalencia de otras formas clínicas de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral) y que a su vez es un predictor de acontecimientos coronarios, cardiovasculares y mortalidad global^(30,31).

Las recomendaciones actuales aconsejan utilizar este índice en ciertas poblaciones que tienen un riesgo elevado de presentar arteriopatía periférica, como personas de más de 50 años, o fumadores, o pacientes diabéticos^(20,32). El diagnóstico de arteriopatía periférica aconseja el inicio de medidas de prevención secundaria, aunque el paciente esté asintomático⁽²⁰⁾.

Medición del grosor de la íntima-media arterial mediante ecografía

La ecografía es un método seguro, no invasivo y relativamente barato que permite obtener imágenes de la luz y de la pared de algunas arterias (carótida, aorta y femoral). El método más utilizado como indicador de arteriosclerosis es la medición del grosor de la íntima y media en la arteria carótida. Se suelen realizar mediciones en la carótida común, bulbo y carótida interna de cada lado.

Roberto Elosua, Mariano Sentí

Aunque es un método ampliamente utilizado, el principal problema es que no existe un consenso sobre el protocolo a seguir y las determinaciones a realizar⁽³³⁾, de modo que diferentes estudios utilizan diferentes protocolos y mediciones y la comparabilidad de resultados es en ocasiones difícil.

Aunque la repetitibilidad de los resultados de la prueba y su validez diagnóstica son altos⁽³³⁾, es conveniente obtener un indicador de la repetitibilidad de los resultados en cada laboratorio y de la concordancia entre varios técnicos o laboratorios antes de realizar un estudio.

Diferentes estudios han demostrado que el grosor de la íntima-media de la arteria carótida está asociado con la prevalencia de otras formas clínicas de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral), y que a su vez es un predictor de acontecimientos coronarios, cardiovasculares y mortalidad global^(34,35).

Las recomendaciones actuales apoyan la utilidad de esta técnica como medida de arteriosclerosis subclínica, y como posible técnica que aporte información predictora adicional a la obtenida por los factores de riesgo clásicos⁽²⁰⁾. De todos modos, este último punto no se ha analizado extensivamente. Recientemente, en un análisis del estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) se ha observado que la inclusión del grosor de la íntima-media de la arteria carótida en el modelo predictor de acontecimientos coronarios, que ya incluía los factores clásicos, aumentaba el área bajo la curva ROC de 0,788 a 0,796 en mujeres blancas y de 0,681 a 0,707 en hombres blancos⁽¹⁷⁾, aunque en otro estudio el grosor de la íntima-media no mejoraba la capacidad predictora de los factores clásicos⁽³⁶⁾.

Medición del calcio intracoronario mediante tomografía computerizada

La tomografía computerizada por emisión de electrones (*Electron Beam Computed Tomography*, EBCT) es una técnica radiológica mediante la cual se estima la cantidad de calcio presente en las arterias coronarias, y se cuantifica mediante una puntuación⁽³⁷⁾. La calcificación de la pared de las arterias coronarias es un marcador de arteriosclerosis⁽³⁸⁾. Normalmente, se utiliza una puntuación superior a 100 como indicativa de presencia de lesiones coronarias significativas. De todos modos, hay que tener presente que el 25% de las personas de más de 50 años y el 50% de las mayores de 60 años presentan puntuaciones superiores a 100, por lo que aunque su sensibilidad para detectar la existencia de lesiones significativas (estenosis > 50%) es alta, su especificidad es baja (alrededor del 50%), sobre todo, como prueba de cribado⁽³⁹⁾. Además, su sensibilidad para detectar lesiones únicas o placas no estenóticas pero inestables con riesgo de ruptura y posterior trombosis también es baja⁽³⁹⁾. Otro aspecto a tener en cuenta es que es un método costoso.

El futuro de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Oportunidades dentro de la complejidad.

La presencia de calcio intracoronario se ha asociado con el riesgo futuro de presentar acontecimientos coronarios⁽⁴⁰⁾. La información que aporta esta prueba no aumenta la capacidad predictora de los factores de riesgo clásicos en personas con riesgo elevado⁽⁴¹⁾, pero puede aumentar esta capacidad predictora en personas de riesgo intermedio pasando de un área bajo la curva ROC de 0,63 a 0,68⁽⁴²⁾.

Actualmente no se recomienda utilizar esta metodología para la predicción del riesgo cardiovascular aunque podría ser útil en individuos de riesgo intermedio⁽²⁰⁾.

Estudio de la función endotelial

El endotelio tiene un papel fundamental, no sólo en la regulación del tono arterial, sino también en la inhibición de la aparición y progresión del proceso arterioscleroso⁽²¹⁻²³⁾. La función endotelial se puede determinar mediante un método no invasivo y poco costoso, utilizando ultrasonidos. A pesar de estas características y de su amplia utilización, este método tiene una serie de limitaciones técnicas e interpretativas que conviene tener en cuenta⁽⁴³⁾. Por estas limitaciones y por la ausencia de estudios prospectivos sobre la utilidad de esta exploración en la determinación del riesgo de acontecimientos cardiovasculares, su utilización como método para estimar el riesgo no está recomendada⁽²⁰⁾.

Futuro de los marcadores biológicos y los métodos de diagnóstico de enfermedad cardiovascular subclínica en la prevención

Como ya hemos mencionado anteriormente, en muchas ocasiones la primera manifestación clínica de las enfermedades cardiovasculares es un acontecimiento coronario agudo, como un infarto agudo de miocardio o una muerte súbita⁽¹⁹⁾. El mecanismo que desencadena el acontecimiento coronario agudo es, en aproximadamente un 70% de los casos, una rotura de una placa de ateroma, en un 20% una rotura de una placa estenótica y en un 50% una rotura de una placa no estenótica⁽⁴⁴⁾. Es decir, un 50% de los acontecimientos coronarios agudos se producen por rotura de placas que no producen una estenosis coronaria significativa.

Estas placas con riesgo de rotura se denominan placas vulnerables, y tienen alguna de las siguientes características: existen signos de inflamación presentes, presentan una capa fibrosa fina con un gran contenido lipídico en el centro de la placa, presentan erosión o denudación de la superficie endotelial con agregación plaquetar en la superficie de la placa, tienen una fisura en la superficie de la placa, o producen una estenosis muy severa⁽⁴⁴⁾.

Ni los métodos de diagnóstico de enfermedad subclínica que hemos presentado, ni otros más clásicos como la prueba de esfuerzo, tienen suficiente

Roberto Elosua, Mariano Sentí

sensibilidad para diagnosticar la presencia de placas vulnerables no estenóticas. Por este motivo, uno de los retos para el futuro es desarrollar marcadores biológicos o exploraciones no invasivas que puedan utilizarse en el diagnóstico de este tipo de placas vulnerables y no estenóticas⁽⁴⁵⁾.

Genética y enfermedad cardiovascular

Hace casi 150 años que Mendel publicó los resultados de sus experimentos que iniciaron el estudio de la genética moderna, y 50 años que Watson y Crick publicaron la estructura del ADN⁽⁴⁶⁾. El descubrimiento reciente y la publicación de la secuenciación del genoma humano han abierto una nueva era en la investigación genética que sin duda tendrá un impacto en la epidemiología y la salud pública⁽⁴⁷⁾.

Epidemiología genética

La epidemiología genética estudia la relación entre factores genéticos, y sus complejas interacciones con el ambiente, y la susceptibilidad para presentar enfermedades en diferentes poblaciones⁽⁴⁸⁾. Esta nueva disciplina ha abierto una nueva área de investigación para los epidemiólogos con una nueva terminología y conceptos⁽⁴⁹⁻⁵²⁾, una nueva metodología en el diseño de estudios⁽⁵³⁾ y en el análisis de los resultados⁽⁵⁴⁾.

Un primer objetivo de la epidemiología genética es definir si existe un componente genético en la enfermedad, y posteriormente establecer la arquitectura genética de la misma. Las enfermedades con un componente genético pueden ser monogénicas (o mendelianas), mutaciones en un único gen que causan la enfermedad, o poligénicas (o complejas), esto es, mutaciones en varios genes que influyen en el riesgo de presentar una o en ocasiones varias enfermedades. Además, en las enfermedades complejas existen interacciones entre factores ambientales y genéticos que modulan la susceptibilidad de presentar este tipo de enfermedades.

En las últimas dos décadas, mediante el estudio de familias que presentan una enfermedad y utilizando análisis de ligamiento (*linkage*)⁽⁵⁵⁾, se ha avanzado mucho en el descubrimiento de los genes que causan las enfermedades monogénicas. Se han descubierto los genes causantes de unas 1.500 enfermedades o alteraciones. El conocimiento del gen causal permite conocer la/s proteína/s que explican el mecanismo molecular y etiopatogénico de la enfermedad. De esta manera se pueden establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas adecuadas. El problema, desde el punto de vista de la salud pública, es que estas enfermedades son raras, afectan a pocas personas, por lo que el impacto en la salud de la población suele ser reducido.

El futuro de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Oportunidades dentro de la complejidad.

En los últimos años se ha intentado utilizar la metodología del análisis de ligamiento, tan eficaz en enfermedades monogénicas, para el estudio de los factores genéticos que contribuyen a la susceptibilidad de presentar enfermedades complejas. Pero el éxito de este tipo de aproximación ha sido, hasta el momento, limitado^(56,57).

Los estudios de asociación (casos y controles, cohorte, estudios en familias) son los más utilizados para el estudio de los factores genéticos relacionados con enfermedades complejas⁽⁵³⁾. Uno de los grandes problemas de este tipo de estudios es la falta de replicabilidad de los resultados. Únicamente, el 16-30% de los resultados de este tipo de estudios son replicados de forma consistente^(58,59). Esta limitación obliga a que cuando se observe una asociación entre un marcador genético y una enfermedad, tengamos que analizar en detalle las cuatro posibilidades que pueden explicar la asociación observada:

- Falso positivo (error tipo I).
- Error sistemático (sesgo) en el diseño del estudio, el análisis de laboratorio, las variables recogidas, el análisis realizado o sesgos biológicos.
- El marcador genético asociado con la enfermedad está a su vez asociado (desequilibrio de ligamiento - *linkage disequilibrium*) con otro marcador que es el verdadero factor genético causal.
- La asociación observada es real.

¿Cómo reducir el error tipo I? Existen varias estrategias propuestas para reducir este tipo de error. En estudios de ligamiento se suelen seguir las recomendaciones de Lander y Kurglyak⁽⁶⁰⁾ que establecen un valor de significación estadística muy pequeño, generalmente $p < 0,001$, para rechazar la hipótesis nula y considerar una asociación como estadísticamente significativa. En estudios de asociación, aunque no hay un consenso, es conveniente tener en cuenta las comparaciones múltiples que se analizan y definir un valor conservador del nivel de significación estadística. Los dos métodos más frecuentemente utilizados son la corrección de Bonferroni, y el método propuesto por Benjamín⁽⁶¹⁾. Sin embargo, hay autores que consideran que esta aproximación es muy conservadora y que reduce considerablemente la potencia estadística de los estudios, ya que generalmente las asociaciones existentes entre un marcador genético y una enfermedad son de pequeña magnitud. Recientemente, se ha propuesto que se presenten los resultados del estudio junto con un metaanálisis de los datos existentes en la literatura, como método para analizar la consistencia de los resultados⁽⁵⁹⁾.

¿Cómo controlar los sesgos? A pesar de la gran cantidad de estudios epidemiológicos que analizan factores genéticos, existen muy pocos artículos de revisión sobre la metodología para diseñar y analizar este tipo de estudios^(53,54,62). Además de las consideraciones generales que ya se tienen en cuenta en los

Roberto Elosua, Mariano Sentí

estudios epidemiológicos clásicos: validez de las medidas, selección adecuada de casos y controles, etc... en los estudios genéticos hay que tener en cuenta una serie de sesgos de naturaleza biológica que pueden invalidar los resultados. Uno de estos sesgos es la estratificación poblacional o mezcla de poblaciones (*population stratification or admixture*). Este sesgo se produce cuando existen diferentes razas/poblaciones en la muestra del estudio, y tanto la frecuencia del marcador genético en estudio como la frecuencia de la enfermedad es diferente entre ellas⁽⁶³⁾. La presencia de este sesgo se puede traducir tanto en la presencia de una asociación falsamente positiva como en que los resultados sean falsamente negativos (**Figura 5.1**). Existen diferentes opiniones sobre la relevancia o importancia de este tipo de sesgo, pero cuando en el estudio participan individuos de diferentes razas/poblaciones conviene considerar esta posibilidad, y utilizar métodos para controlarlo⁽⁶⁴⁾.

¿Asociación causal o debida a asociación con el marcador genético causal (desequilibrio de ligamiento - linkage disequilibrium- LD)?. En ocasiones se observa una asociación entre un marcador genético analizado y una enfermedad sin que esta asociación sea causal, sino explicada porque el marcador analizado está estrechamente asociado (en LD) con el marcador genético causal. En estos casos, la asociación puede ser útil para establecer el riesgo de enfermar, pero será de poca utilidad para conocer los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad. En muchas ocasiones es difícil determinar si el marcador estudiado es el factor causal real de la enfermedad o si está en LD con el verdadero responsable⁽⁶⁵⁾. El análisis de la funcionalidad o no del marcador genético estudiado, mediante estudios en modelos animales o celulares⁽⁶⁶⁾, y la adecuada selección del mismo pueden ayudar a reducir esta posibilidad.

Una vez que se han considerado todos estos puntos, tanto si observamos una asociación estadísticamente significativa como si no, es el momento de comunicarla a la comunidad científica y de que intentemos responder a la pregunta de si la asociación observada es causal⁽⁶⁵⁾.

Pruebas genéticas

Una prueba genética es el análisis del ADN, ARN, cromosomas, proteínas o ciertos metabolitos, para detectar genotipos, mutaciones o cariotipos relacionados con la presencia o el riesgo de presentar enfermedades hereditarias⁽⁶⁷⁾. El objetivo de estas pruebas abarca desde el diagnóstico de enfermedades genéticas, la identificación de portadores para consejo genético, el diagnóstico prenatal, el cribado en recién nacidos hasta la identificación de individuos sanos con riesgo elevado de presentar una enfermedad en el futuro. En el cribado de la población, las pruebas genéticas deben de formar parte de un programa bien definido y estructurado.

El futuro de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Oportunidades dentro de la complejidad.

Ejemplo 1: Falso positivo relacionado con mezcla de poblaciones

Población A

Prevalencia de marcador genético: 20%
Prevalencia de enfermedad: 40%

	Enfermos	No enfermos	
Marcador +	80	120	200
Marcador -	320	480	800
	400	600	1.000

$OR = (80 \times 480) / (120 \times 320) = 1$
(IC 95%: 0,73-1,37)

Se seleccionan 1.000 individuos de población A y 1.000 de la población B.

Población B

Prevalencia de marcador genético: 80%
Prevalencia de enfermedad: 60%

	Enfermos	No enfermos	
Marcador +	480	320	800
Marcador -	120	80	200
	600	400	1.000

$OR = (480 \times 80) / (320 \times 120) = 1$
(IC 95%: 0,73-1,37)

Población A+ B

	Enfermos	No enfermos	
Marcador +	560	440	1.000
Marcador -	440	560	1.000
	1.000	1.000	2.000

$OR = (560 \times 560) / (440 \times 440) = 1,62$ (IC 95%: 1,36-1,93)

Ejemplo 2: Falso negativo relacionado con mezcla de poblaciones

Población A

Prevalencia de marcador genético: 80%
Prevalencia de enfermedad: 10%

	Enfermos	No enfermos	
Marcador +	90	710	800
Marcador -	10	190	200
	100	900	1.000

$OR = (90 \times 190) / (710 \times 10) = 2,41$
(IC 95%: 1,23-4,72)

Se seleccionan 1.000 individuos de población A y 1.000 de la población B.

Población B

Prevalencia de marcador genético: 45%
Prevalencia de enfermedad: 45%

	Enfermos	No enfermos	
Marcador +	250	200	450
Marcador -	200	350	550
	450	550	1.000

$OR = (250 \times 350) / (200 \times 200) = 2,19$
(IC 95%: 1,70-2,82)

Población A+ B

	Enfermos	No enfermos	
Marcador +	340	910	1.250
Marcador -	210	540	750
	550	1.450	2.000

$OR = (340 \times 540) / (910 \times 210) = 0,96$ (IC 95%: 0,79-1,18)

Figura 5.1

Ejemplo de sesgo biológico existente en estudio de epidemiología genética: estratificación poblacional o mezcla de poblaciones (population stratification or admixture). En el caso 1 se presenta un ejemplo de un resultado falso positivo, mientras que en el caso 2 se presenta un ejemplo de un resultado falso negativo.

Roberto Elosua, Mariano Sentí

Hay cuatro apartados fundamentales que deben ser evaluados en todas las pruebas genéticas⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾:

- a) Validez analítica: capacidad de una prueba de laboratorio para medir un marcador genético con precisión y repetibilidad. Esta validación tiene a su vez cuatro componentes:
 1. Sensibilidad analítica, capacidad de la prueba para detectar las muestras que presentan el marcador genético en estudio.
 2. Especificidad analítica, capacidad de la prueba para identificar las muestras que no presentan el marcador genético en estudio.
 3. Control de calidad, procedimientos de laboratorio para asegurar la validez de los resultados.
 4. Robustez, consistencia de los resultados ante cambios en las características de las muestras analizadas.
- b) Validez clínica: capacidad para detectar o predecir el fenotipo (enfermedad) en estudio. Además de los cuatro elementos anteriormente descritos existen otros 6 componentes:
 1. Sensibilidad clínica, capacidad de la prueba para detectar la enfermedad.
 2. Especificidad clínica, capacidad de la prueba para identificar las personas que no presentan la enfermedad en estudio.
 3. Prevalencia del fenotipo en estudio.
 4. Valor predictivo positivo o negativo.
 5. Penetrancia, viene definida por la relación entre el genotipo y el fenotipo y es un indicador de la expresión clínica del genotipo en estudio.
 6. Variables modificadores del efecto o asociación (interacción con genes o ambiente).
- c) Utilidad clínica, definida por la evaluación de los beneficios y riesgos asociados con la introducción de la prueba en la práctica diaria. Hay varios aspectos que hay que evaluar y conocer ya presentados en la **Tabla 5.1**.
- d) Aspectos éticos, legales y sociales, los aspectos éticos, legales y sociales tienen una gran importancia y se discuten en un apartado independiente.

Un aspecto fundamental y diferencial de una prueba genética es que los resultados de la prueba pueden tener implicación no sólo a nivel individual, sino también a nivel familiar. En Europa, la Sociedad Europea de Genética Humana ha publicado en el año 2000 una serie de recomendaciones sobre los programas de cribado genético a nivel poblacional⁽⁷⁰⁾. En los últimos años han proliferado las compañías que ofrecen directamente al consumidor la realización de pruebas genéticas. Esta práctica es peligrosa y no es recomendable:

El futuro de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Oportunidades dentro de la complejidad.

la realización de una prueba genética se considera un acto médico, debe de ir acompañada de información previa sobre riesgos y beneficios, y de atención posterior adecuada en el supuesto de un resultado positivo⁽⁷¹⁾.

Del gen a la salud pública

La genética está teniendo y tendrá un impacto importante en la salud individual⁽⁷²⁾ y en las políticas de salud pública⁽⁷³⁾. Las pruebas genéticas a nivel poblacional se realizan fundamentalmente en programas de cribado en recién nacidos, para detectar portadores de enfermedades monogénicas⁽⁷⁴⁾. En la actualidad, no se realizan programas de este tipo para el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares en recién nacidos. Hay varias alteraciones y enfermedades cardiovasculares que están producidas por alteraciones monogénicas^(75,76). En España tenemos un ejemplo claro de la utilización de pruebas genéticas para el diagnóstico de este tipo de enfermedades y su aplicación en la salud pública: la hipercolesterolemia familiar (HF)⁽⁷⁷⁾. Esta alteración, en su forma heterocigota, afecta a 1 de cada 500 recién nacidos. La práctica totalidad de casos de HF están producidos por un defecto en el gen que codifica el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), habiéndose descrito en el mundo más de 800 mutaciones en este gen. En España, se han descrito unas 180 mutaciones y se ha desarrollado un *biochip* que actualmente detecta unas 150 mutaciones, y que permite el diagnóstico genético de la mayoría de las HF. De este modo, es posible realizar un diagnóstico preciso e iniciar el tratamiento de estos pacientes para reducir la morbimortalidad cardiovascular. En España, además, el diagnóstico genético hace que el coste del tratamiento médico en personas afectas sea de aportación reducida⁽⁷⁸⁾.

Un ejemplo clásico de la aplicación de programas de cribado con pruebas genéticas en salud pública es la campaña de detección de portadores de la mutación causante de la talasemia en Chipre⁽⁷⁹⁾. En esta población la prevalencia de portadores de la alteración genética que causa la talasemia era alta (12% de recién nacidos de origen griego, 7% en los de origen turco). En 1973 se instauró un programa para la prevención de esta enfermedad que consistió en un cribado genético obligatorio en todas las parejas antes de casarse. En las parejas en las que los dos miembros eran portadores se realizaba consejo genético. A los cinco años de implantarse este programa se consiguió reducir la incidencia de talasemia en un 75%⁽⁷⁹⁾, y en 1991 únicamente nacieron cinco niños afectos con la enfermedad. En otros países con otras realidades socioculturales los programas de cribado genético han sido diferentes⁽⁸⁰⁾.

Aunque, sobre el papel, la utilización de pruebas genéticas para predecir el riesgo futuro de enfermedad cardiovascular puede aumentar la capacidad predictora de los métodos que se utilizan en la actualidad⁽⁸¹⁾, su aplicación en la práctica es todavía lejana⁽⁸²⁾. La capacidad predictora de estas pruebas

Roberto Elosua, Mariano Sentí

depende de la magnitud del riesgo de enfermar asociado al marcador genético, del número de genes involucrados, de la penetrancia y del número de interacciones con otros genes o con el ambiente⁽⁸³⁾. Las enfermedades cardiovasculares son enfermedades complejas, es decir, participan muchos genes, que además tienen una gran variabilidad⁽⁸⁴⁾, y la asociación entre los marcadores genéticos y la enfermedad suele ser de magnitud pequeña, la penetrancia es muy variable y existen muchas interacciones entre genes y factores ambientales⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾. Todos estos factores contribuyen a que las pruebas genéticas para predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular sean de gran utilidad relativa, al menos en la actualidad⁽⁸²⁾.

Aspectos éticos y sociales

Los avances en el campo de la genética están planteando preocupaciones en los profesionales clínicos y de salud pública, en los políticos, y en la sociedad en general⁽⁸⁸⁾. Estos temas tienen que ser debatidos abiertamente entre todos los componentes de la sociedad, y los profesionales sanitarios tienen una importante responsabilidad en este proceso.

Uno de los conceptos sobre genética que existe en la sociedad es la idea del determinismo genético: los genes definen exactamente el futuro biológico. Aunque en algunas enfermedades este concepto puede ser correcto, en la mayoría de enfermedades el proceso biológico es mucho más complejo puesto que la enfermedad está producida por interrelaciones complejas entre muchos genes y el ambiente⁽⁸⁵⁾. Esta idea del determinismo puede tener un gran impacto a nivel individual y social. A nivel individual, los resultados de una prueba genérica pueden tener un impacto psicológico importante⁽⁸⁹⁾. Las implicaciones del resultado de una prueba genética a nivel social son más complejas, y van desde la estigmatización social, hasta la discriminación para acceder a un puesto de trabajo, o para obtener un seguro médico.

Por este motivo es crucial que antes de realizar una prueba genética se consideren tres puntos fundamentales:

- Obtención del consentimiento informado, que garantiza que se ha proporcionado a cada persona información válida sobre la utilidad de la prueba, el procedimiento y las implicaciones de los resultados. Una vez recibida esa información el individuo acepta voluntariamente realizar la prueba y firmar el consentimiento.
- Confidencialidad de los datos, que garantiza que los resultados obtenidos no son divulgados ni de acceso público. Aunque hay que tener en cuenta que en ocasiones, y dada la naturaleza de los datos genéticos, se plantea el problema ético de informar de los riesgos a los familiares directos⁽⁹⁰⁾.
- La prueba genética no es un acto médico aislado, sino que debe de formar parte de un programa global en el que tienen que estar bien definidos y

El futuro de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Oportunidades dentro de la complejidad.

aceptados por el participante, los pasos a seguir en caso de un resultado positivo (**Tabla 5.1**).

Hay que resaltar que los estudios epidemiológicos en los que se utilicen muestras genéticas deben obtener un consentimiento informado de los participantes para analizar estas muestras^(91,92). A nivel europeo las principales recomendaciones son⁽⁹²⁾:

- Es obligatorio obtener un consentimiento informado de los participantes para crear una colección de ADN.
- El consentimiento tiene que ser por escrito.
- Los participantes deben de ser informados del tipo y los objetivos de la investigación que se pretende realizar, de la accesibilidad a las muestras y de la duración del almacenamiento de las mismas.
- El consentimiento debe ser voluntario y libre, sin presiones, tras haber recibido información por personal cualificado y entrenado.
- Los participantes pueden decidir eliminar sus datos en cualquier momento, incluyendo la destrucción del material biológico existente.
- Al ser difícil predecir todas las posibles aplicaciones de las muestras obtenidas, se puede solicitar un consentimiento amplio que incluya la posible utilización de las muestras en futuros estudios.
- En colecciones de ADN existentes, los investigadores deberán contactar con los participantes para obtener su consentimiento antes de realizar nuevos estudios. En el caso de que el contacto sea imposible, un comité ético debe de dar la aprobación para el uso de estas muestras basándose en el concepto del mínimo riesgo del donante.

El debate sobre la ética de la aplicación de la genómica en el diagnóstico, prevención, tratamiento e investigación de enfermedades está abierto y debe de permanecer activo. Hay temas como las pruebas prenatales, la interrupción del embarazo, la investigación con células madre, la clonación humana que están planteadas abiertamente en la sociedad, pero hay otros temas como las desigualdades entre países desarrollados o en vías de desarrollo, la patente de marcadores genéticos de riesgo, etc... que tienen que ser abordados.

Futuro de la genómica en la salud pública

Una vez secuenciado el genoma humano se están destinando muchos esfuerzos y recursos para definir el “mapa de haplotipos” del genoma humano⁽⁹³⁾. Los haplotipos son las diferentes combinaciones de alelos (un tipo de marcador genético), en uno o varios genes contiguos, que se observan en una población⁽⁹⁴⁾. Normalmente, la información genética se transmite en forma de bloques que contienen varios haplotipos. La definición de estos bloques de haplotipos, y la identificación de un único marcador que los identifique, quizás permita

Roberto Elosua, Mariano Sentí

realizar en el futuro estudios de asociación utilizando gran parte de la información del genoma humano⁽⁹⁵⁾.

Otra línea de investigación abierta, es la realización de estudios en grandes poblaciones. En este sentido la iniciativa privada en Islandia⁽⁹⁶⁾ y la pública en el Reino Unido⁽⁹⁷⁾ han puesto en marcha dos estudios para analizar la asociación entre marcadores genéticos y enfermedades complejas. Las implicaciones éticas, junto con intereses comerciales, son una de las grandes cuestiones abiertas en este tipo de estudios.

La secuenciación del genoma de otros mamíferos, como la reciente publicación del genoma de la rata, permitirá comparar el genoma humano con el de otros mamíferos para identificar zonas con gran similitud⁽⁹⁸⁾. Estas zonas conservadas en diferentes especies, sugieren que provienen de un mismo ancestro y que además contienen información genética que interviene en alguna función biológica relevante. Recientemente, comparando el genoma del hombre y el ratón, se ha identificado un gen (*APOA5*) que regula el nivel de triglicéridos en mamíferos⁽⁹⁹⁾.

Otra de las grandes áreas que está evolucionando rápidamente en el área de la genómica humana es la bioinformática, que tendrá una gran importancia en el tratamiento y la integración de toda la información que se está generando en los laboratorios de genómica. Sin duda, uno de los retos actuales es el desarrollo de herramientas estadísticas para analizar los datos genéticos⁽⁵⁴⁾.

La genómica y su aplicación en medicina y salud pública progresa con rapidez. En el futuro, uno de los campos que se irá desarrollando es el consejo genético lo que exigirá que existan profesionales formados para realizar esta función.

Por último, en el Anexo presentamos algunas páginas web, donde se va actualizando la información y los debates que se van generando en este campo, esperando que sean de utilidad.

ANEXO

Páginas web con información sobre aspectos relacionados con genética y salud pública

Sociedades Científicas e Instituciones Internacionales

<http://www.aegh.org/> (Asociación Española de Genética Humana).

<http://www.eshg.org> (The European Society of Human Genetics) donde se puede encontrar información sobre recomendaciones y guías para profesionales clínicos y del campo de salud pública para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades genéticas. Incluye una página con documentos publicados por esta sociedad relacionados con salud pública.

(<http://www.eshg.org/PPPC.htm>)

<http://www.eurogene.org/index.php> (European School of Genetic Medicine).

El futuro de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Oportunidades dentro de la complejidad.

<http://genetics.faseb.org/genetics/ashg/ashgmenu.htm> (The American Society of Human Genetics).

<http://www.acmg.net/> (American College of Medical Genetics).

<http://www.nsgc.org/> (National Society of Genetics Counsellors).

<http://www.nchpeg.org/> (National Coalition for Health Professionals Education in Genetics) material docente para profesionales sanitarios.

<http://www.who.int/genomics/en/> (WHO, The Genomic Resource Centre) información para profesionales sanitarios, y para especialistas en salud pública.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>: (Online Mendelian Inheritance in Man) catálogo de genes humanos y alteraciones genéticas editado por la Universidad Johns Hopkins.

<http://www.cdc.gov/genomics/> (Center for Disease Control, Genomics and Disease Prevention) página muy útil para profesionales de salud pública donde se puede encontrar gran cantidad de información sobre genética y salud pública. Incluye el programa Hugenet.

www.cdc.gov/genomics/hugenet (Human Genome Epidemiology Network).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (National Center for Biotechnology Information, EEUU) fuente de información sobre biología molecular y sus aplicaciones en salud humana.

<http://www.nhgri.nih.gov> (The National Human Genome Research Institute, EEUU) organización que lideró el proyecto del Genoma Humano y que actualmente está investigando las aplicaciones de la genómica para mejorar la salud humana.

<http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo> (The Human Genome Organisation) se incluyen recomendaciones para la denominación de genes y mutaciones.

<http://www.biostat.wustl.edu/~genetics/iges/index.html> (International Genetic Epidemiology Society).

<http://www.ists.quimr.edu.au>: Página web de la Sociedad Internacional para el estudio de gemelos.

Instituciones académicas con material educativo para profesionales

<http://med.usd.edu/som/genetics/curriculum/Handspic.htm> (South Dakota University, School of Medicine) página con material educativo.

<http://linkage.rockefeller.edu/> (Laboratory of Statistical Genetics at Rockefeller University) links con cursos y programas estadísticos para estudios de epidemiología genética.

<http://wwwchg.mc.duke.edu> (Duke Center for Human Genetics) cursos sobre genética on-line actualizados.

<http://www.kumc.edu/gec/geneinfo.html> (Information for Genetic Professionals, University of Kansas) página con diferentes links a otras organizaciones, material educativo.

Roberto Elosua, Mariano Sentí

<http://www.sph.umich.edu/genetics/> (Public Health Genetics, School of Public Health, University of Michigan).

Pruebas genéticas

<http://www4.od.nih.gov/oba/sacgt.htm> (Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing-EEUU) incluye información sobre conferencias y documentos sobre pruebas genéticas.

<http://www.geneclinics.org/> (GeneTests) página donde además de material de educación, se presenta la dirección de los laboratorios que realizan pruebas genéticas y las enfermedades para las que ya existen pruebas genéticas diagnósticas en la actualidad.

<http://genes-r-us.uthscsa.edu/resources/newborn/state.htm> Centro Nacional para el cribado en recién nacidos y de recursos genéticos (Estados Unidos).

<http://www.gendatabase.org> (Genetic Education Materials Database-EEUU) proyecto del National Newborn Screening y Genetics Resource Center que incluye un listado de documentos con recomendaciones aplicadas al campo de la genética y salud pública.

Bioética

<http://www.nuffieldbioethics.org/home/> (The Nuffield Council on Bioethics), bioética.

http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/index_en.htm (The European Group on Ethics in Science and New Technologies) grupo que aconseja a la Comisión Europea sobre temas éticos relacionados con ciencia y nuevas tecnologías.

<http://bioethics.gov/> (The National Bioethics Advisory Commission-EEUU).

<http://www.unesco.org/ibc/> (UNESCO International Bioethics Committee).

<http://www.gene-watch.org> (Council for Responsible Genetics) debates y documentos sobre las implicaciones sociales, éticas y ambientales de la genética.

<http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nirehg> (National Information Resource on Ethics & Human Genetics) información sobre ética y genética humana.

<http://www.genetics-and-society.org> (Center for Genetics and Society) organización sin ánimo de lucro que tiene definido como objetivo el uso responsable de las tecnologías genéticas y reproductivas.

Páginas para pacientes afectados de alguna enfermedad genética:

<http://www.geneticalliance.org> (Genetic Alliance) coalición internacional formada por personas que presentan alguna enfermedad genética junto con abogados y personal sanitario que representan sus intereses. En su página presentan información dirigida al público general sobre diferentes afecciones genéticas.

El futuro de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Oportunidades dentro de la complejidad.

<http://www.gig.org.uk> (The Genetic Interest Group, Reino Unido) alianza de diferentes organizaciones que apoyan a niños, familias y personas que presentan alteraciones genéticas.

<http://www.cafamily.org.uk> (Contact a family, Reino Unido).

http://www.noah-health.org/spanish/illness/genetic_diseases/spgeneticdis.html página en español dirigida a población general donde se explica de forma sencilla las causas de algunas enfermedades genéticas, las posibilidades terapéuticas y existen links con organizaciones de personas afectas por estas alteraciones.

<http://www.kumc.edu/gec/support/spanish.html> página en español donde se pueden encontrar asociaciones de personas que promueven el conocimiento y la investigación de algunas enfermedades genéticas y en ocasiones se forman grupos de apoyo para personas afectas.

Otros

http://www.ornl.gov/TechResources/Human_Genome/genetics.html (Virtual Library on Genetics) con links a diferentes páginas web con información sobre genética.

<http://www.tigr.org> (The Institute of Genomic Research) página que presenta datos sobre el genoma de agentes patógenos de gran utilidad en enfermedades infecciosas.

<http://www.dnapolicy.org> (Genetics&Public policy Center) fuente de información sobre tecnologías genéticas y sus aplicaciones dirigida a la población general, medios de información y políticos.

Bibliografía

1. Boix R, Cañellas S, Almazán J, Cerrato E, Messeguer CM, Medrano MJ. Mortalidad cardiovascular en España. Año 2000. Bol Epidemiol Sem. 2003;11:241-4.
2. 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. Circulation. 1999;99:1767-73.
3. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, Keil U. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. Lancet. 2000;355:688-700.
4. Centro Nacional de Epidemiología. Servicio de enfermedades Cardiovasculares. Morbilidad hospitalaria por enfermedad isquémica del

Roberto Elosua, Mariano Sentí

- corazón por sexo. España 1980-99. (Citado 24 de marzo de 2004). Disponible en: <http://193.146.50.130/cardiov/tabla1i.htm>.
5. 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.
 6. Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR, de Andrés Manzano B, del Rey Calero J. Principios de prevención cardiovascular. *Med Clín (Barc)*. 1999;112:459-64.
 7. Rose G. Strategies of prevention: the individual and the population. En: Marmot M, Elliott P. *Coronary heart disease epidemiology. From etiology to public health*. Oxford: Oxford University Press; 1995. p. 311-24.
 8. Whelton P. Epidemiology of hypertension. *Lancet*. 1994;344:101-6.
 9. Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Ortega Sánchez-Pinilla R, Vilaseca Canals J, et al. Guía de prevención cardiovascular en atención primaria. (Citado 24 de marzo de 2004). Disponible en: <http://www.papps.org/guiacardio/cardio-vascular.pdf>
 10. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
 11. Conroy RM, Pyörälä 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.
 12. Ramos R, Solanas P, Cordon F, Rohlfes I, Elosua R, Sala J, et al. Comparación del riesgo poblacional de cardiopatía isquémica estimado mediante la función original de Framingham y la calibrada del REGICOR. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:521-6.
 13. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics. Time to end the "only-50%" myth. *Arch Intern Med*. 2001;161:2657-60.
 14. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results from a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7.
 15. Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J*. 2003;24:1903-11.
 16. Second Report of the UK National Screening Programme. (Citado 24 de marzo de 2004). Disponible en: <http://www.nsc.nhs.uk/pdfs/secondreport.pdf>
 17. Chambless LE, Folsom AR, Sharrett R, Sorlie P, Couper D, Szklo M, Nieto FJ. Coronary heart disease risk prediction in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 2003;56:880-90.

El futuro de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Oportunidades dentro de la complejidad.

18. Bertomeu A, García-Vidal O, Farre X, Galobart A, Vázquez M, Laguna JC, Ros E. Preclinical coronary atherosclerosis in a population with low incidence of myocardial infarction: cross sectional autopsy study. *BMJ*. 2003; 327:591-2.
19. Marrugat J, Elosua R, Gil M. Epidemiología de la muerte súbita cardíaca en España. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:717-25.
20. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention conference V: noninvasive tests of atherosclerotic burden. *Circulation*. 2000;101:e16-22.
21. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-26.
22. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233-41.
23. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. *Cell*. 2001; 104:503-16.
24. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem*. 2001;47:418-25.
25. Ridker PM. Clinical application of C-Reactive Protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-9.
26. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
27. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-Reactive Protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1387-97.
28. Orchard TJ, Strandness DE Jr. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes: report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*. 1993;88:819-28.
29. Ouriel K, MacDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery*. 1982; 91:686-93.
30. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Geigelson HS, D'Alauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326:381-6.
31. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733-9.
32. Sacks D, Bakal CW, Beatty PT, Becker GJ, Cardella JF, Raabe RD, et al. Position statement on the use of the ankle brachial index in the evaluation

Roberto Elosua, Mariano Sentí

- of patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Interv Radiol*. 2003; 14:S389.
33. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*. 2002;90:18L-21L.
 34. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 199;11:1245-9.
 35. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
 36. del Sol AI, Moons KG, Hollander M, Hofman A, Koudstaal PJ, Grobbee DE, et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32:1532-8.
 37. Stanford W, Thompson BH, Weiss RM. Coronary artery calcification: clinical significance and current methods of detection. *Am J Roentgenol*. 1993;161:1139-46.
 38. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications: a statement for health professionals from the American Heart Association: writing group. *Circulation*. 1996;94:1175-92.
 39. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VG, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:126-40.
 40. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries: 19 month follow up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation*. 1996;93:126-40.
 41. Detrano RC, Wong ND, Doherty TM, Shaverlle RM, Weiyl T, Ginzton LE, et al. Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults. *Circulation*. 1999;99:2633-8.
 42. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291:210-5.
 43. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamín EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:257-65.
 44. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1664-72.

El futuro de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Oportunidades dentro de la complejidad.

45. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108:1772-8.
46. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953;171:737-8.
47. International Human Genome Mapping Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409:860-921.
48. Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. *Fundamentals of Genetic Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1993.
49. Ellsworth DL, Manolio TA. The emerging importance of genetics in epidemiologic research. I. Basic concepts in human genetics and laboratory technology. *Ann Epidemiol*. 1999;9:1-16.
50. Calafell F, Malats N. Basic molecular genetics for epidemiologists. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:398-400.
51. Malats N, Calafell F. Basic glossary on genetic epidemiology. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:480-2.
52. Malats N, Calafell F. Advanced glossary on genetic epidemiology. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:562-4.
53. Ellsworth DL, Manolio TA. The emerging importance of genetics in epidemiologic research II. Issues in study design and gene mapping. *Ann Epidemiol*. 1999;9:75-90.
54. Ellsworth DL, Manolio TA. The Emerging Importance of Genetics in Epidemiologic Research III. Bioinformatics and statistical genetic methods. *Ann Epidemiol*. 1999;9:207-24.
55. Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis RW. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet*. 1980;32:314-31.
56. Botstein D, Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet*. 2003;33:228-37.
57. Chiodini BD, Lewis CM. Meta-analysis of 4 coronary heart disease genome-wide linkage studies confirms a susceptibility locus on chromosome 3q. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1863-8.
58. Ionidis JP, Trikalinos TA, Ntzani EE, Contopoulos-Ioannidis DG. Genetic associations in large versus small studies: an empirical assessment. *Lancet*. 2003;361:567-71.
59. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet*. 2003;33:177-82.
60. Lander E, Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet*. 1995;11:241-7.

Roberto Elosua, Mariano Sentí

61. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc [Ser B]*. 1995; 57:289-300.
62. Terwilliger JD, Goring HH. Gene mapping in the 20th and 21st centuries: statistical methods, data analysis, and experimental design. *Hum Biol*. 2000;72:63-132.
63. Cardon LR, Palmer LJ. Population stratification and spurious allelic association. *Lancet*. 2003;361:598-604.
64. Hoggart CJ, Parra EJ, Shiver MD, Bonilla C, Kittles RA, Clayton DG, McKeigue PM. Control of confounding of genetic associations in stratified population. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1492-504.
65. Page GP, George V, Go RC, Page PZ, Allison DB. "Are we there yet?" Deciding when one has demonstrated specific genetic causation in complex diseases and quantitative traits. *Am J Hum Genet*. 2003;73:711-9.
66. Fernández-Fernández JM, Tomás M, Vázquez E, Orio P, Latorre R, Sentí M, et al. Gain-of-function mutation in the KCNMB1 potassium channel subunit is associated with low prevalence of diastolic hypertension. *J Clin Investig*. 2004;113:1032-9.
67. Holtzman NA. Promoting safe and effective genetic testing in the United States: work of the Task Force on Genetic Testing. *Clin Chem*. 1999; 45:732-8.
68. Burke W, Atkins D, Gwinn M, Guttmacher A, Haddow J, Lau J, et al. Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers, and the public. *Am J Epidemiol*. 2002;156:311-8.
69. ACCE. A CDC-Sponsored project carried out by the Foundation for blood research. (Citado 24 de marzo de 2004). Disponible en: <http://www.cdc.gov/genomics/info/perspectives/files/testACCE.htm>
70. Recommendations of the European Society of Human Genetics. Genetic screening: technical and ethical issues, including commercialization of genetic tests. (Citado 24 de marzo de 2004). Disponible en: <http://www.eshg.org/ESHGscreeningrec.pdf>
71. American College of Medicine Genetics Board of Directors. ACMG Statement on direct-to-consumer genetic testing. *Gen Med*: 2004;6:60.
72. Guttmacher AE, Collins FS. Genomic Medicine – A primer. *N Engl J Med*. 2002;19:1512-9.
73. The advisory committee on health research. Genomics and World Health. Ginebra: World Health Organization; 2002.
74. Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ERB. Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med*. 2003;348:50-8.
75. Scheuner MT, Yoon PW, Khoury MJ. Contribution of Mendelian disorders to common chronic disease: opportunities for recognition, intervention and prevention. *Am J Med Genet*. 2004;125C:50-65.

El futuro de la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Oportunidades dentro de la complejidad.

76. Nabel EG. Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2003;349:60-72.
77. Civeira F, International Panel on management of familial hipercolesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55-68.
78. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE 4 de noviembre 2003.
79. Angastiniotis MA, Hadjiminis MG. Prevention of thalassemia in Cyprus. *Lancet*. 1981;1:369-71.
80. Angastiniotis M, Modell B, Englezos P, Boulyjenkow V. Prevention and control of haemoglobinopathies. *Bull World Health Organ*. 1995;73:375-86.
81. Yang Q, Khoury MJ, Botto L, Friedman JM, Flanders WD. Improving the prediction of complex diseases by testing for multiple disease-susceptibility genes. *Am J Hum Genet*. 2003;72:636-49.
82. Humphries SE, Ridker PM, Talmud PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: a useful clinical management tool or possible misinformation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:628-36. (En prensa).
83. Khoury MJ, Yang Q, Gwinn M, Little J, Dana Flanders W. An epidemiological assessment of genomic profiling for measuring susceptibility to common disease and targeting interventions. *Genet Med*. 2004;6:38-47.
84. Cambien F, Poirier O, Nicaud V, Herrmann SM, Mallet C, Ricard S, et al. Sequence diversity in 36 candidate genes for cardiovascular disorders. *Am J Hum Genet*. 1999;65:183-91.
85. Chakravarti A, Little P. Nature, nurture and human disease. *Nature*. 2003;42:412-4.
86. Sing CF, Stengard JH, Kardia SLR. Genes, environment and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1190-6.
87. Sentí M, Ordovas JM. Understanding the effects of protective interactions between genetic and environmental factors on cardiovascular ischaemic diseases. *Cardiov Risk Factors*. 1998;8:90-7.
88. Clayton EW. Ethical, legal and social implications of genomic medicine. *N Engl J Med*. 2003;349:562-9.
89. Marteau TM, Croyle RT. Psychological responses to genetic testing. *BMJ*. 1998;316:693-6.
90. Leung WC. Results of genetic testing: when confidentiality conflicts with a duty to warn relatives. Case study. *BMJ*. 2000;321:1464-6.
91. Beskow LM, Burke W, Merz JF, Barr PA, Terry S, Penchaszadeh VB, et al. Informed consent for population-based research involving genetics. *JAMA*. 2001;286:2315-21.
92. Recommendations of the European Society of Human Genetics. DNA storage and DNA banking for biomedical research. Technical, social

Roberto Elosua, Mariano Sentí

- and ethical issues. (Citado 24 de marzo de 2004). Disponible en: <http://www.eshg.org/ESHGDNAbankingrec.pdf>
93. The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature*. 2003;426:789-96.
 94. Gabriel SB, Schaffner SF, Hguyen H, Moore JM, Roy J, Blumenstiel B, et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science*. 2002; 296:2225-9.
 95. Kwok PY. Genetic association by whole-genome analysis? *Science*. 2001; 294:1669-70.
 96. Gulcher JR, Stefansson K. The Iceland healthcare database and informed consent. *N Engl J Med*. 2000;342:1827-30.
 97. Ferriman A. House of Lords supports first UK genetic database. *BMJ*. 2001; 322:755.
 98. Rat Genome Sequencing Project Consortium. Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution. *Nature*. 2004;428:493-521.
 99. Penacchio LA, Michael O, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*. 2001;294:169-73.