

Prevención cardiovascular (I)

Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart StudyChristopher J. O'Donnell^{a,b} y Roberto Elosua^{c,d}^aNational Heart, Lung and Blood Institute's Framingham Heart Study. Framingham. Massachusetts. Estados Unidos.^bCardiology Division. Department of Medicine. Massachusetts General Hospital. Harvard Medical School. Boston. Massachusetts. Estados Unidos.^cUnidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular. Institut Municipal d'Investigació Mèdica-Hospital del Mar. Barcelona. España.^dCIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona. España.

La epidemiología se dedica al estudio de la distribución y la frecuencia de la enfermedad y sus determinantes en la población. La epidemiología cardiovascular se inició en los años treinta como consecuencia de los cambios observados en las causas de mortalidad. En los años cincuenta se pusieron en marcha varios estudios epidemiológicos para aclarar las causas de la enfermedad cardiovascular. Cuatro años después del inicio del Framingham Heart Study, los investigadores identificaron que el colesterol elevado y la presión arterial alta eran factores importantes en cuanto a la aparición de la enfermedad cardiovascular. En los años siguientes, el estudio de Framingham y otros estudios epidemiológicos contribuyeron a identificar otros factores de riesgo, que ahora se consideran ya clásicos.

Al acuñar la expresión «factor de riesgo», el Framingham Heart Study facilitó un cambio en el ejercicio de la medicina. En la actualidad, definimos un factor de riesgo como un elemento o una característica mensurable que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye factor predictivo independiente y significativo del riesgo de contraer una enfermedad. En esta revisión de carácter narrativo, presentaremos algunos de los resultados más relevantes respecto a las causas de la enfermedad cardiovascular derivados del Framingham Heart Study, centrándonos en la identificación de los factores de riesgo, el análisis de su capacidad predictiva y las consecuencias que estas observaciones tienen en lo relativo a la prevención.

Palabras clave: *Enfermedad cardiovascular. Enfermedad coronaria. Epidemiología. Prevención. Factor de riesgo.*

Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study

Epidemiology involves the study of disease frequency and its determinants within the population. Cardiovascular epidemiology began in the 1930s as a result of changes observed in the causes of death. In the 1950s, several epidemiological studies were set in motion with the aim of clarifying the cause of cardiovascular disease. Four years after the Framingham Heart Study started, researchers had identified high cholesterol and high blood pressure levels as important factors in the development of cardiovascular disease. In subsequent years, the Framingham study and other epidemiological studies have helped to identify other risk factors, which are now considered classical risk factors.

By coining the expression «risk factor», the Framingham Heart Study helped to bring about a change in the way medicine is practiced. Today, a risk factor is defined as a measurable characteristic that is causally associated with increased disease frequency and that is a significant independent predictor of an increased risk of presenting with the disease. This wide-ranging overview describes some of the most important insights into the causes of cardiovascular disease to have come from the Framingham Heart Study. The emphasis is on the identification of risk factors, and the assessment of their predictive ability and their implications for disease prevention.

Key words: *Cardiovascular disease. Coronary heart disease. Epidemiology. Prevention. Risk factor.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. C.J. O'Donnell.
National Heart, Lung and Blood Institute's Framingham Heart Study.
73 Mount Wayte Ave. Framingham. Massachusetts 01702. Estados Unidos.

INTRODUCCIÓN

La epidemiología se dedica al estudio de la distribución y la frecuencia de la enfermedad y sus determinantes en la población¹. El significado del término deriva de la palabra epidemia, y en la primera mitad del pasado siglo las principales epidemias eran brotes de enfermedades infecciosas. Con el descubrimiento de

los antibióticos² y la aplicación de medidas de salud pública para controlar la diseminación de esas enfermedades³, la mortalidad debida a las infecciones disminuyó y se produjo un aumento de la esperanza de vida. Como consecuencia de estos cambios, un grupo de enfermedades no infecciosas pasó a ser la causa principal de mortalidad: las enfermedades cardiovasculares. Aproximadamente a mediados del siglo pasado, la mortalidad por enfermedad cardiovascular empezó a aumentar rápidamente, pero se sabía muy poco de sus orígenes y sus causas.

La epidemiología cardiovascular empezó en los años treinta como consecuencia de los cambios observados en las causas de mortalidad. En 1932, Wilhelm Raab describió la relación existente entre la dieta y la enfermedad coronaria (EC) en distintas zonas⁴, y en 1953 se describió una asociación entre las concentraciones de colesterol y la mortalidad por EC en diversas poblaciones⁵.

En los años cincuenta se pusieron en marcha varios estudios epidemiológicos para aclarar las causas de la enfermedad cardiovascular (ECV)⁶⁻¹⁰. En 1948, el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos inició el Framingham Heart Study, con la finalidad de estudiar la epidemiología y los factores de riesgo de la ECV¹¹. Ese mismo año, se amplió el National Institute of Health, que pasó a englobar diversos institutos, cada uno de ellos dedicado al estudio de determinadas enfermedades. El Framingham Heart Study pasó a depender del National Heart Institute, fundado en 1949, que ahora se denomina National Heart, Lung, and Blood Institute y aún lo dirige. Desde 1970, el Framingham Heart Study ha tenido también una estrecha relación con la Boston University. Se eligió la ciudad de Framingham, situada 32 km al oeste de Boston, Massachusetts, porque en ella se había realizado con éxito un estudio de base poblacional sobre la tuberculosis en 1918, y por su proximidad a los principales centros médicos de Boston; la presencia de varias empresas grandes y el apoyo prestado por la comunidad médica y la sociedad civil que estaban bien informadas y se mostraban muy colaboradoras.

La primera cohorte la formaron 5.209 habitantes sanos, de entre 30 y 60 años de edad, que se incorporaron al estudio en 1948, para la realización de exámenes bianuales que han continuado desde entonces. En 1971, se seleccionó a 5.124 hijos e hijas (y sus cónyuges) de la cohorte inicial, para su inclusión en el Offspring Study. Finalmente, en 2002, un total de 4.095 participantes se incorporaron a la cohorte de tercera generación (Third Generation) del estudio¹². En la figura 1 se resumen algunos de los principales resultados y de los momentos clave del Framingham Heart Study.

En los años cincuenta se consideraba que los individuos que presentaban una ECV eran personas con mala suerte. Al acuñar la expresión «factor de riesgo»,

el Framingham Heart Study facilitó un cambio en el ejercicio de la medicina. En la actualidad, definimos un factor de riesgo como un elemento o una característica mensurable que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye factor predictivo independiente y significativo del riesgo de presentar la enfermedad de interés.

En esta revisión de carácter narrativo, presentaremos algunos de los resultados más relevantes respecto a las causas de la ECV derivados del Framingham Heart Study, centrándonos en la identificación de los factores de riesgo, el análisis de su capacidad predictiva y las consecuencias que estas observaciones tienen en lo relativo a la prevención.

EL CAMINO HASTA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Cuatro años después de iniciado el Framingham Heart Study, con 34 casos de infarto de miocardio en la cohorte, los investigadores identificaron el colesterol elevado y la presión arterial alta como factores importantes en el desarrollo de la ECV¹³. En los años siguientes, el estudio de Framingham y otros estudios epidemiológicos contribuyeron a identificar otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular que ahora se consideran ya clásicos.

Los factores de riesgo cardiovascular pueden clasificarse de diferentes formas. En la figura 2 se describe la relación de la evolución natural de las enfermedades cardiovasculares con el estilo de vida y determinadas características bioquímicas/fisiológicas que se consideran factores de riesgo de esas enfermedades, incluyendo los marcadores subclínicos de la enfermedad.

Lípidos

Cuando se iniciaron los estudios epidemiológicos, había algunos datos previos que indicaban una relación entre el colesterol total y la aterosclerosis; estos datos se basaban en estudios realizados en animales y en observaciones clínicas. La asociación fue confirmada por los estudios epidemiológicos, que mostraron una relación intensa entre las cifras de colesterol total en suero y el riesgo cardiovascular^{10,14-16} e indicaron que los cambios de las concentraciones de colesterol debidos a la migración^{17,18} o a la aplicación de intervenciones¹⁹ se asociaban a cambios de la tasa de incidencia de ECV. A la vista de los resultados de esos estudios, los clínicos y los epidemiólogos coincidieron en que el colesterol plasmático total constituía un marcador útil para predecir la ECV. Estos resultados se confirmaron cuando se comprobó que el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que son las principales lipoproteínas de transporte de colesterol en la sangre, presentaba también una asociación directa con la ECV^{20,21}. Además, la

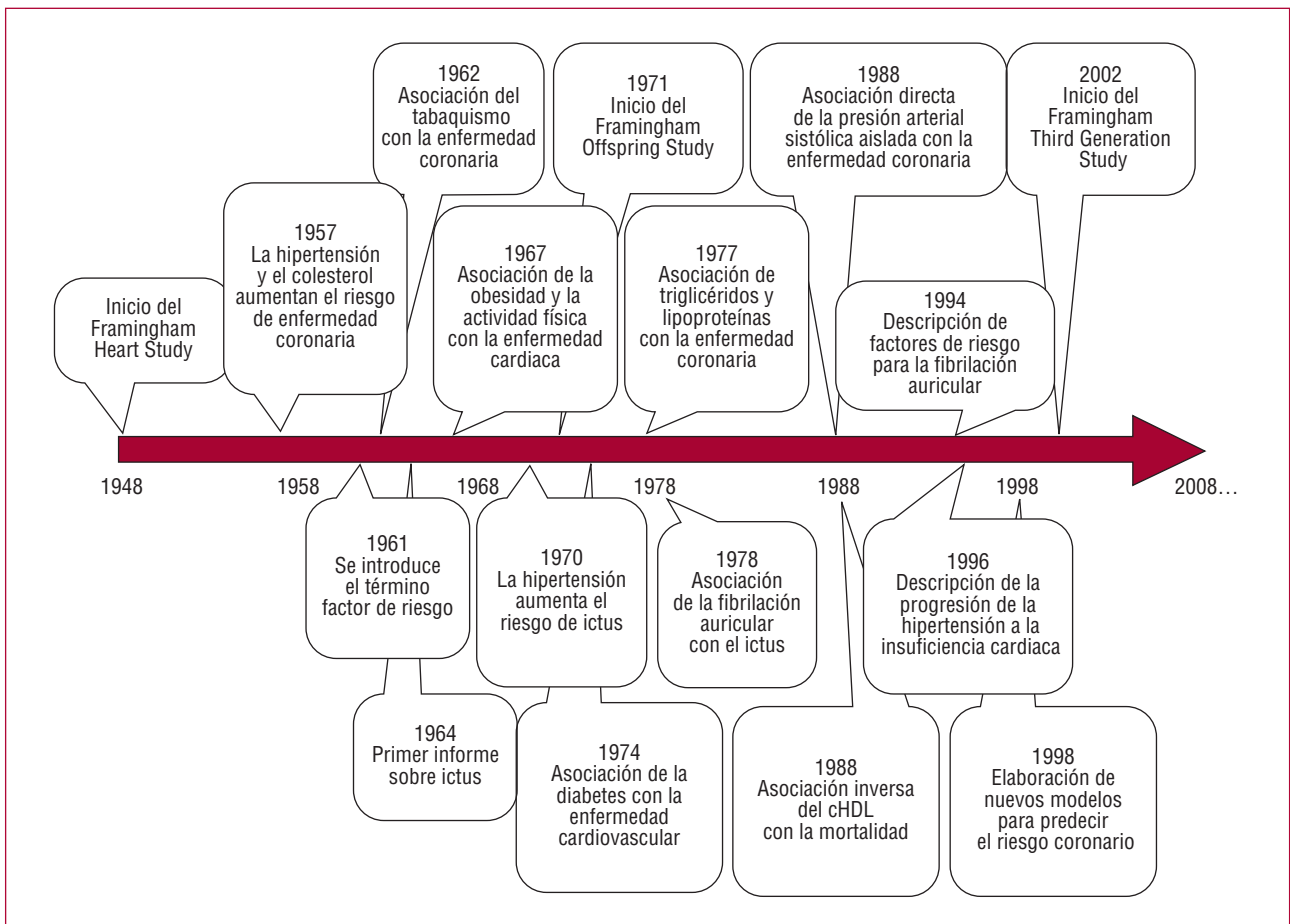
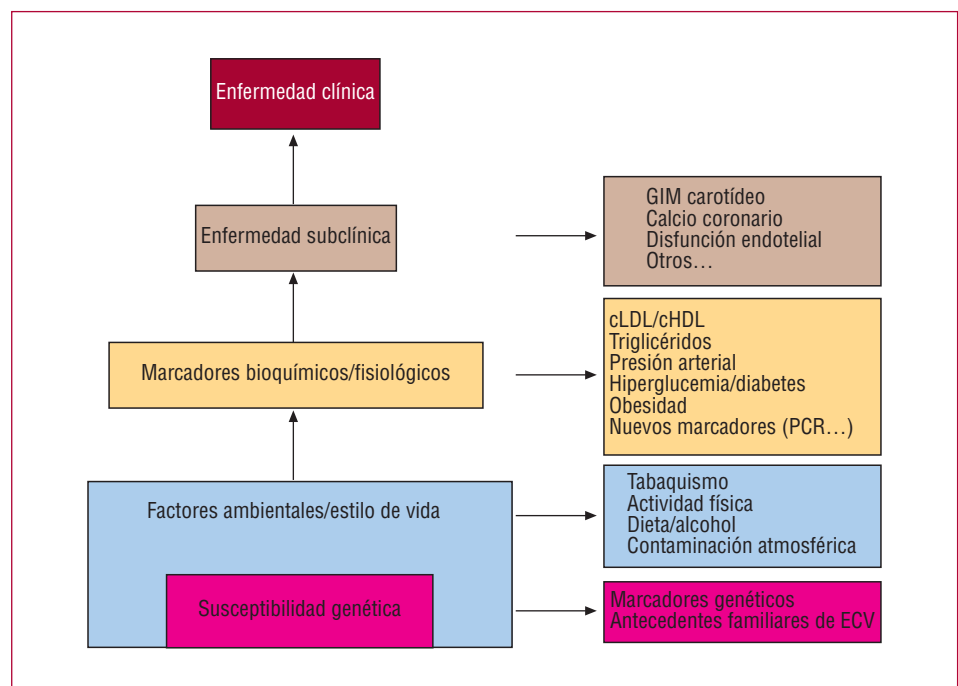


Fig. 1. Resumen de algunos de los principales resultados y momentos clave del Framingham Heart Study. cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

Fig. 2. Evolución natural de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y su interacción con algunos aspectos del estilo de vida y características bioquímicas y fisiológicas que se consideran factores de riesgo de esas enfermedades. cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; GIM: grosor intima-media; PCR: proteína C reactiva.



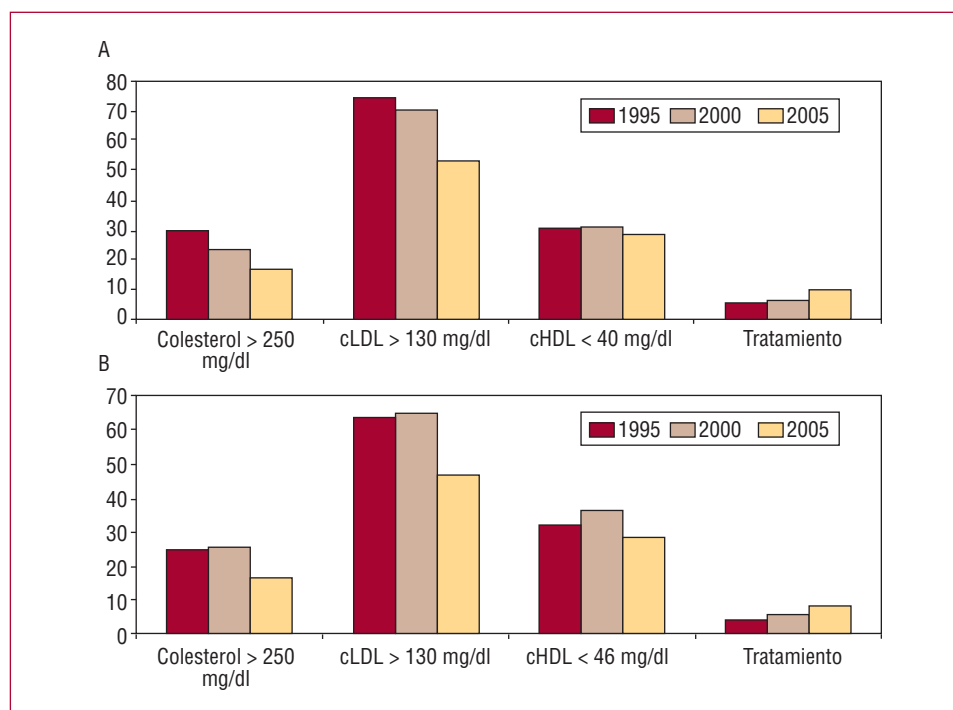


Fig. 3. Tendencias en el porcentaje de la población de Girona con valores de colesterol total, de las LDL y de las HDL mayores o menores que algunos valores umbral en los últimos 10 años. A: varones. B: mujeres. cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

concentración de colesterol de las LDL (cLDL) en los adultos jóvenes predice la aparición de ECV en una fase posterior de la vida^{22,23}, lo cual respalda la idea de que se debe considerar la relación entre el cLDL y la aparición de ECV como un proceso continuo que se inicia en una etapa temprana de la vida. Las directrices actuales identifican el cLDL como el objetivo principal del tratamiento de la hipercolesterolemia²⁴. En diversos ensayos clínicos se ha demostrado la eficacia de los tratamientos destinados a reducir el cLDL para obtener una disminución de la tasa de episodios de EC y la mortalidad^{24,25}. Teniendo en cuenta los datos obtenidos en estudios observacionales y experimentales, se ha estimado que los efectos beneficiosos de la reducción del colesterol sérico en cuanto al riesgo de EC están relacionados con la edad. Una reducción del 10% en el colesterol sérico produce una disminución del riesgo de EC de un 50% a la edad de 40 años, del 40% a los 50 años, del 30% a los 60 años y del 20% a los 70 años²⁶.

Mientras tanto, otros estudios estaban empezando a poner de relieve el hecho de que los individuos con concentraciones altas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) tenían una probabilidad de tener una EC inferior a la de los individuos con concentraciones de HDL bajas^{20,27}. Hubo que esperar a la publicación de los resultados del Cooperative Lipoprotein Study²⁸ y del Framingham Heart Study²⁹ para que el colesterol de las HDL (cHDL) fuera aceptado como un factor importante relacionado con la aterosclerosis. Se calcula que un aumento de 1 mg/dl en la concentración de HDL se asocia a una disminución del riesgo coronario de un 2% en los varones y un 3% en las

mujeres³⁰. El aumento de las concentraciones de cHDL ha pasado a ser una posible estrategia terapéutica para reducir la tasa de incidencia de EC. Aunque hay algunos fármacos, como fibratos, niacina y torcetrapib, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, cuya eficacia en el aumento del cHDL se ha demostrado^{31,32}, solamente con los fibratos se ha demostrado una reducción de los episodios coronarios graves; paradójicamente, se ha encontrado que el torcetrapib aumenta la presión arterial y el riesgo de morbilidad por un mecanismo todavía desconocido³³.

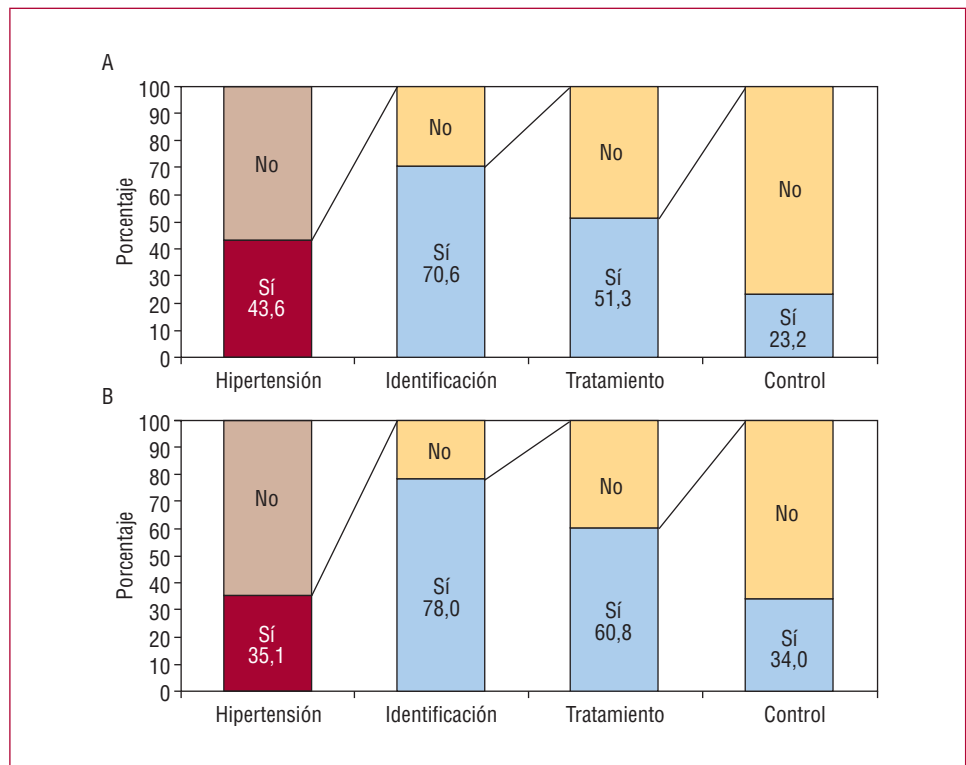
El papel de los triglicéridos como factor independiente de riesgo de EC ha sido siempre controvertido y, aunque se ha presentado alguna evidencia convincente, hay algunas dudas acerca del carácter independiente de la relación observada³⁴.

En España, la prevalencia de la hipercolesterolemia también es elevada, y se estima que un 23% de la población adulta presenta un colesterol total > 250 mg/dl³⁵. En la figura 3 se indican las tendencias en el porcentaje de la población de Girona que ha presentado cifras de colesterol total, cLDL y cHDL mayores o menores que diversos umbrales durante los 10 últimos años³⁶.

Hipertensión

En 1948 se pensaba que era necesaria una presión arterial alta para impulsar la sangre a través de las arterias rígidas de las personas de mayor edad, y que su existencia era un elemento normal en el envejecimiento, por lo que se consideraba apropiado no tener en

Fig. 4. Tendencias en la prevalencia, la identificación, el tratamiento y el control de la hipertensión en la población de Girona en los últimos 10 años. A: varones. B: mujeres.



cuenta las elevaciones lábiles y sistólicas de la presión arterial³⁷; rara vez se tenía en cuenta seriamente la hipertensión sistólica aislada³⁸.

Los investigadores de Framingham disiparon estos mitos y describieron una asociación directa entre la presión arterial, independientemente de lo lábil que fuera, y el riesgo cardiovascular³⁹. Además, se observó que la hipertensión sistólica aislada era un potente factor de predicción de ECV⁴⁰.

Y lo que es más importante, el estudio de Framingham y otros estudios epidemiológicos demostraron que la presión arterial sistólica y la diastólica tienen una asociación continua, independiente, gradual y positiva con los parámetros de evolución cardiovascular⁴¹⁻⁴⁴. Incluso los valores de presión arterial normales-altos se asocian a un aumento del riesgo de ECV⁴⁵. A la vista de estos estudios, el séptimo informe del Joint National Committee elaboró una nueva clasificación de la presión arterial para los adultos de edad ≥ 18 años⁴⁶, que incluía una nueva categoría denominada prehipertensión, puesto que estos individuos presentan un aumento del riesgo de progresión a hipertensión y muestran un aumento del riesgo de ECV.

En los individuos de 40 a 70 años, cada 20 mmHg de incremento de la presión arterial sistólica o 10 mmHg de incremento de la presión arterial diastólica se duplica el riesgo de ECV en todo el intervalo de valores de presión arterial que va de 115/75 a 185/115 mmHg⁴⁷. En los ensayos clínicos, el tratamiento antihipertensivo se ha asociado a una reducción de un 35-40% de la in-

cidencia de ictus, una reducción de un 20-25% en la incidencia de infarto de miocardio y una reducción de más de un 50% en la de insuficiencia cardíaca⁴⁸.

En España, la prevalencia de hipertensión es elevada, y se estima que se sitúa alrededor del 34% de la población adulta³⁵. En la población de Girona, las tendencias en cuanto a identificación, tratamiento y control de la hipertensión han puesto de manifiesto una mejora en los últimos 10 años, aunque la proporción de hipertensión controlada continúa estando lejos de lo que sería ideal (fig. 4)³⁶.

Tabaquismo

Antes del estudio de Framingham, el tabaquismo no era aceptado como una causa real de cardiopatía; incluso la American Heart Association hizo público en 1956 un informe en el que afirmaba que la evidencia existente era insuficiente para llegar a la conclusión de que hubiera una relación causal entre el consumo de cigarrillos y la incidencia de EC⁴⁹. El Framingham Study y el Albany Cardiovascular Health Center Study demostraron al poco tiempo que los fumadores presentaban un aumento del riesgo de infarto de miocardio o muerte súbita⁵⁰. Además, el riesgo estaba relacionado con el número de cigarrillos consumidos al día, y los ex fumadores tenían una morbilidad por EC similar a la de los individuos que nunca habían fumado⁵⁰. Estos resultados fueron confirmados por otros estudios epidemiológicos⁵¹⁻⁵³, y ello situó el taba-

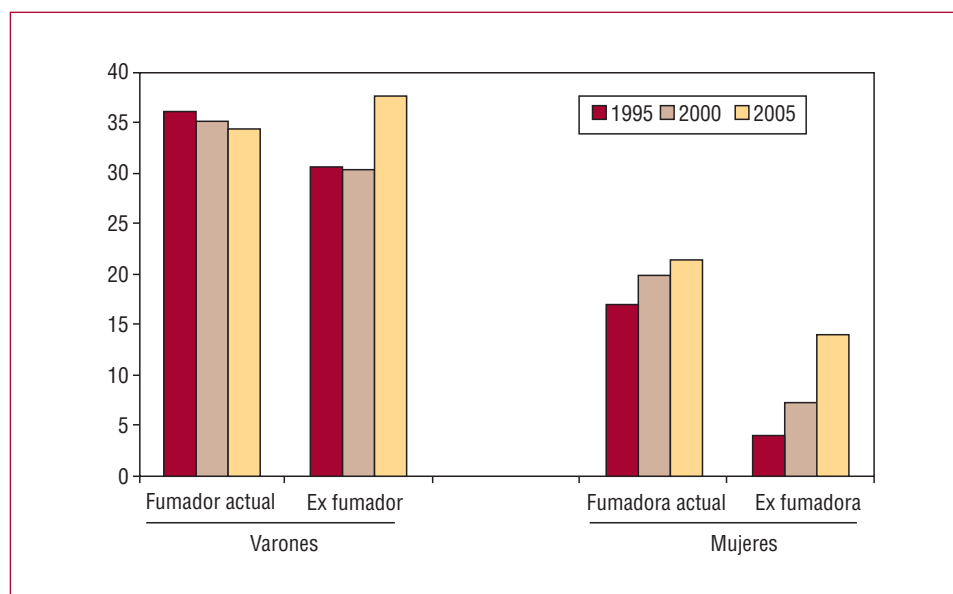


Fig. 5. Tendencias en la prevalencia de tabaquismo en la población de Girona en los 10 últimos años.

quismo como una cuestión de alta prioridad en los programas de prevención.

En España, la prevalencia del tabaquismo es muy elevada, y aunque ha disminuido ligeramente en los varones, ha aumentado en las mujeres durante la última década (fig. 5)³⁶.

Diabetes

La diabetes se asocia a un aumento de 2-3 veces en la probabilidad de aparición de una ECV⁵⁴, y este aumento es mayor en las mujeres que en los varones⁵⁵; la intolerancia a la glucosa se asocia también a un aumento de 1,5 veces en el riesgo de aparición de ECV⁵⁶.

Además, la diabetes se asocia también a una mayor probabilidad de aparición de hipertrigliceridemia, cHDL bajo, presión arterial alta y obesidad, que generalmente preceden a la aparición de la diabetes⁵⁷. Se ha señalado que la resistencia a la insulina es un mecanismo frecuente de estos factores de riesgo⁵⁸, a cuya combinación se denomina síndrome metabólico⁵⁹, pero continúan existiendo ciertas dudas acerca del mecanismo común y el valor añadido que aporta este diagnóstico respecto al diagnóstico individual de cada uno de los componentes⁶⁰.

En España, la prevalencia de diabetes es de un 8% de las mujeres y un 12% de los varones⁶¹ y parece mantenerse estable, si bien el aumento de prevalencia de obesidad en esta población puede comportar un aumento de la prevalencia de la diabetes⁶².

Inactividad física

Tras el primer estudio de Morris et al publicado en 1953⁶³, diversos estudios epidemiológicos han confir-

mado que hay relación entre la inactividad física y la EC⁶⁴. El riesgo relativo de muerte por EC en un individuo sedentario en comparación con un individuo activo es 1,9 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,6-2,2)⁶⁴. En un reciente estudio se ha llegado a la conclusión de que las diferencias en los factores de riesgo conocidos explican una gran parte (59%) de la asociación inversa observada entre la actividad física y la EC. Los biomarcadores inflamatorios/hemostáticos eran los elementos que contribuían en menor medida a reducir el riesgo (32,6%), seguidos de la presión arterial (27,1%), el índice de masa corporal (10,1%) y la glucohemoglobina/diabetes (8,9%)⁶⁵. La recomendación de realizar ejercicio físico ha pasado a ser un elemento importante de las políticas preventivas en los adultos⁶⁶, los ancianos⁶⁷ y los niños⁶⁸.

Obesidad

La obesidad es un trastorno metabólico crónico asociado a numerosas comorbilidades, como EC⁶⁹, ECV⁷⁰, diabetes mellitus tipo 2⁶², hipertensión⁷¹, determinados cánceres y apnea durante el sueño. Además, la obesidad es un factor independiente del riesgo de mortalidad por todas las causas^{72,73}, relación que fue identificada por los investigadores de Framingham hace 40 años⁷⁴. Aparte de las alteraciones del perfil metabólico, cuando se acumula un exceso de tejido adiposo, se producen diversas adaptaciones de la estructura y la función cardíacas⁷⁵. De manera similar a lo observado con el cLDL, un estudio reciente ha indicado que tener un IMC más alto durante la infancia se asocia a un aumento del riesgo de EC en la edad adulta, lo cual respalda el concepto de que se debe considerar la progresión de la aterosclerosis como un

proceso continuo que se inicia en una fase temprana de la vida⁷⁶. Esta asociación parece ser más intensa en los niños que en las niñas y aumenta con la edad en ambos sexos⁷⁶.

La prevención y el control del sobrepeso y la obesidad en los adultos y los niños ha pasado a ser un elemento clave para la prevención de las enfermedades cardiovasculares⁷⁷⁻⁷⁹.

Nuevos factores de riesgo

Aunque está muy difundido el concepto engañoso de que los 4 factores de riesgo cardiovascular tradicionales modificables (tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia) explican «tan sólo un 50%» del total de individuos que acaban teniendo una EC⁸⁰, la exposición a los principales factores de riesgo es muy frecuente (> 80%) en las personas que contraen una EC^{81,82} y explica alrededor del 75% de la incidencia de EC⁸³, lo cual resalta la importancia de tener en cuenta todos los factores de riesgo principales al estimar el riesgo de EC y al intentar prevenir la EC clínica.

No obstante, la investigación sobre los factores de riesgo no tradicionales y las causas genéticas de la EC es importante para descubrir nuevas vías relacionadas con la aterosclerosis⁸⁴. En próximos artículos de esta serie, diversos autores examinarán aspectos específicos de estos nuevos factores de riesgo.

EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS FACTORES DE RIESGO

Las enfermedades crónicas como la ECV son el resultado de interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales durante largos períodos (fig. 2). En este apartado analizaremos la capacidad que tienen los factores de riesgo de predecir futuros episodios de ECV.

Una de las aportaciones de los investigadores de Framingham fue el desarrollo de nuevos métodos estadísticos multivariantes para analizar el desarrollo de una enfermedad compleja⁸⁵. Estos métodos nos permiten estimar el riesgo individual según el grado de exposición a diferentes factores de riesgo incluidos en una función matemática. La estimación de los episodios de EC y otros episodios cardiovasculares es un campo dinámico, y los investigadores de Framingham han propuesto y desarrollado diversas funciones⁸⁶⁻⁸⁸. La función más reciente es la publicada en 1998 y desarrolla un modelo de predicción coronaria simplificado, que utiliza la presión arterial, el colesterol y las clases de cLDL propuestas por el JNC-V y el NCEP/ATP-II⁸⁸. Una de las preocupaciones existentes respecto al uso de la función de riesgo de Framingham ha sido la posibilidad de generalización a otras poblaciones, puesto que se basó en la experiencia del Framingham Study, que utiliza una muestra de individuos blancos procedentes de una población al oeste de Bos-

ton. Sin embargo, se ha comprobado que tiene una validez razonable en la predicción de la EC en diversas poblaciones de Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda, y aunque sobrestima el riesgo absoluto en las poblaciones china y europea⁸⁹, tras un recalibrado teniendo en cuenta las diferencias en la prevalencia de los factores de riesgo y las tasas de incidencia de acontecimientos coronarios, puede aplicarse a diferentes poblaciones⁹⁰, incluida la española^{91,92}.

La validez de una función de riesgo refleja tanto la capacidad de diferenciar a los individuos que van a tener la enfermedad de los que no (discriminación) como la coincidencia entre la probabilidad esperada y la observada (calibración).

La discriminación es la capacidad de un modelo predictivo de diferenciar a los individuos que sufren un episodio de EC de los que no lo sufren. Generalmente se cuantifica utilizando el parámetro estadístico *c*, que es análogo al área bajo la curva de características operativas del receptor (ROC); este valor es una estimación de la probabilidad de que un modelo asigne un riesgo más alto a los individuos que presentan una EC en un período de seguimiento de 5 años que a los que no la presentan⁹⁰.

La calibración mide el grado de coincidencia entre las probabilidades de aparición de EC predichas y su aparición real. La calibración se evalúa por un parámetro que resume el grado en el que los riesgos esperados y los observados coinciden dentro de cada decil de riesgo esperado (estadístico de Hosmer-Lemeshow). Como se ha mencionado antes, cuando se utiliza la función de riesgo en poblaciones con una probabilidad de enfermedad o una prevalencia de factores de riesgo que difieren mucho de las existentes en la población en la que se ha desarrollado la función de riesgo, ésta debe recalibrarse para que mantenga su validez⁹⁰. En este punto, es importante señalar que, si bien la incidencia de la EC difiere en distintas poblaciones, el riesgo relativo asociado al grado de exposición a los distintos factores de riesgo es homogéneo en las diversas poblaciones analizadas^{93,94}.

La elección de los factores de riesgo a incluir en una ecuación de predicción del riesgo suele ser motivo de controversia, y tiene en cuenta la disponibilidad de métodos para la medición de los factores de riesgo y los costes de esas mediciones, así como consideraciones generales de simplicidad y exactitud de la ecuación. Sin embargo, una vez validada la ecuación de predicción del riesgo, la cuestión clave es el grado en que la adición de un nuevo factor de riesgo mejora la capacidad de predicción. El cambio del parámetro estadístico *c* como medida de la capacidad de discriminación aporta una indicación de esa mejora.

Aunque hay varios nuevos factores de riesgo con demostrada relación con la EC, estos factores no han mejorado de manera significativa la capacidad de discriminación de la función de riesgo clásica de Fra-

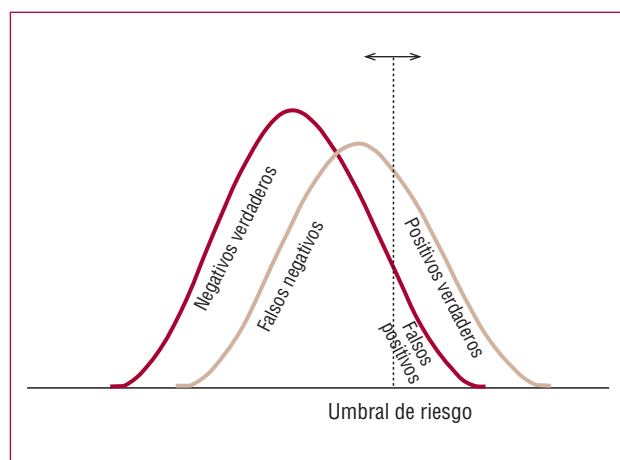


Fig. 6. Solapamiento en la distribución de factores de riesgo entre los individuos con la enfermedad y los individuos sanos, que explica el elevado porcentaje de resultados falsamente positivos y negativos cuando se emplean las funciones de riesgo cardiovascular para la predicción de episodios cardiovasculares.

mingham, ni siquiera con factores con una magnitud de la asociación con EC (medida como la *odds ratio* o la razón de riesgos) $> 3^{95,96}$. La explicación de este hecho está en el solapamiento existente en las distribuciones del factor de riesgo entre los individuos con la enfermedad y los individuos sanos (fig. 6), que limita la mejora de la sensibilidad y la especificidad de la función de predicción de riesgo⁹⁷. Se han descrito dificultades similares para mejorar la capacidad de discriminación de las funciones de riesgo al utilizar técnicas de diagnóstico por la imagen, como el grosor íntima-media de la carótida o el calcio coronario⁹⁸⁻¹⁰⁰. Queda mucho por investigar antes de que los nuevos biomarcadores puedan proporcionar una base para la predicción individual del riesgo y para definir un subgrupo de individuos en los que estos biomarcadores puedan aportar más datos complementarios.

CONSECUENCIAS EN CUANTO A LA PREVENCIÓN

Cuando aparecieron los primeros resultados de los estudios epidemiológicos, había opiniones divergentes respecto a la necesidad de detectar y tratar los factores de riesgo asintomáticos, como la hipertensión o la hipercolesterolemia¹⁰¹. Sin embargo, los primeros resultados del Framingham Heart Study pusieron de manifiesto que gran parte de la mortalidad prematura debida a EC e ictus se producía en individuos con una propensión general a la aterosclerosis, y en el contexto de unos factores de riesgo identificados que aparecían mucho antes que los síntomas clínicos¹⁰². Estas observaciones condujeron a un cambio de paradigma en la percepción de las causas de la ECV y alentaron a los médicos a poner mayor énfasis en la prevención, así

como en la detección y el tratamiento de los factores de riesgo, además de facilitar a los individuos la percepción de que podían reducir personalmente su riesgo de EC. Como afirmaba el Dr. Kannel, que fue investigador principal del Framingham Heart Study, «los episodios cardiovasculares empiezan a ser considerados un fracaso médico más que la primera indicación para el tratamiento»¹⁰³. Sesenta años después del inicio del estudio, las ECV continúan siendo la principal causa de mortalidad total, y la morbilidad relacionada con estas enfermedades es elevada también en España^{104,105}. Sin embargo, algunos datos recientes indican que las tasas de incidencia se redujeron en los varones de 35-64 años durante el período 1990-1999, pero no así en los de 65-74 años, lo cual indica que las medidas preventivas han elevado la edad a la que se observa el infarto de miocardio o su recurrencia en los varones; sin embargo, no se observaron cambios en la tasa de incidencia de las mujeres¹⁰⁶.

Las directrices actuales aportan recomendaciones sobre los métodos de detección sistemática e identificación de individuos asintomáticos en riesgo de ECV. Los objetivos de estas directrices son reducir la incidencia de primeros episodios clínicos debidos a enfermedad coronaria, ictus isquémico y enfermedad arterial periférica o recurrencias posteriores. Se centran en la prevención de la discapacidad y la muerte prematura. Para ello, las directrices actuales abordan el papel de los cambios de estilo de vida, el tratamiento de los principales factores de riesgo cardiovascular y el uso de diferentes medicaciones profilácticas para la prevención de la ECV clínica. El primer paso en este proceso es el cálculo del riesgo cardiovascular individual según la exposición a factores de riesgo^{24,107-110}. Estudios recientes indican que el conocimiento y la aceptación de las directrices son altos, aunque su aplicación podría mejorarse mucho^{111,112}. No obstante, sigue habiendo diferencias entre las distintas directrices en cuanto a los métodos de cálculo del riesgo cardiovascular, las definiciones de los umbrales de riesgo y las definiciones de qué pacientes deben ser tratados^{113,114}, lo cual causa confusión en los clínicos; ésta podría ser una causa importante de que no se consiga aplicar estas directrices en la práctica clínica.

Por otra parte, no debemos considerar las funciones de riesgo cardiovascular un instrumento diagnóstico, ya que su sensibilidad y especificidad son bajas (fig. 6)¹¹⁴. Estas funciones de riesgo son pruebas de cribado que nos ayudan a racionalizar la selección de los pacientes en los que aplicar diferentes estrategias de prevención primaria, así como su intensidad.

Teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de mortalidad en los países industrializados, serán necesarios nuevos esfuerzos para reducir la carga que estas enfermedades suponen. En este contexto, las modificaciones del estilo de vida basadas en la evitación del taba-

quismo, la realización de actividad física regular y la mejora del control de la hipertensión podrían ser la intervención más efectiva en un ámbito poblacional. En España, se ha estimado que la supresión del tabaquismo y el fomento de la actividad física podrían reducir el número de muertes por enfermedad coronaria en un 20 y un 18%, respectivamente¹¹⁵; el control de la hipertensión podría reducir el número de muertes por enfermedad cerebrovascular en un 20-25%¹¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Last JM. A dictionary of epidemiology. 3.^a ed. New York: Oxford University Press; 1995.
2. Fleming A. Twentieth-century changes in the treatment of septic infections. *N Engl J Med*. 1953;248:1037-45.
3. Paneth N. Assessing the contributions of John Snow to epidemiology: 150 years after removal of the broad street pump handle. *Epidemiology*. 2004;15:514-6.
4. Raab W. Alimentäre faktoren in der entstehung von arteriosklerose und hypertonie. *Med Klin*. 1932;28:487-521.
5. Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer Public Health. *J Mt Sinai Hosp*. 1953;20:118-39.
6. Doyle JT, Helsin SA, Hilleboe HE, Formel PF, Korn RF. A prospective study of cardiovascular disease in Albany: report of three years' experience: ischemic heart disease. *Am J Public Health*. 1957;47:25-32.
7. Chapman JM, Goerke LS, Dixon W, Loveland DB, Phillips E. Measuring the risk of coronary heart disease in adult population groups, IV: clinical status of a population group in Los Angeles under observation for two-three years. *Am J Public Health*. 1957;47:33-42.
8. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1957;47:4-24.
9. Keys A, Taylor HL, Blackburn HB, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed 15 years. *Circulation*. 1963;28:381-95.
10. The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to the incidence of major coronary events: final report of the pooling Project. *J Chronic Dis*. 1978;31:201-306.
11. Dawber TR, Meadors GF, Moore FEJ. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1951;41:279-86.
12. Splansky GL, Corey D, Yang Q, Arwood LD, Cupples LA, Benjamin EJ, et al. The third generation cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: Design, Recruitment, and Initial Examination. *Am J Epidemiol*. 2007;165:1328-35.
13. A symposium: measuring the risk of coronary heart disease in adult population groups. *Am J Public Health*. 1957;47:1-63.
14. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986;256:2823-8.
15. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, et al. The Seven Countries Study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984;13:141-54.
16. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA*. 1987;257:2176-80.
17. Toor M, Katchalsky A, Agmon J, Allalouf D. Atherosclerosis and related factors in immigrants to Israel. *Circulation*. 1960;22:265-79.
18. Kagan A, Harris BR, Winkelstein W Jr, Jonson KG, Kato H, Syme SL, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chron Dis*. 1974;27:345-64.
19. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results II: the relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251:365-74.
20. Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic heart disease, atherosclerosis and longevity. *Circulation*. 1966;34:679-97.
21. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1979;90:85-91.
22. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang K-Y, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1993;328:313-8.
23. Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000;284:311-8.
24. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report. *Circulation*. 2002;106:3143.
25. Gundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
26. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease. *BMJ*. 1994;308:367-72.
27. Barr DP, Russ EM, Eder HA. Protein-lipid relationships in human plasma, II: in atherosclerosis and related conditions. *Am J Med*. 1951;11:480-93.
28. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease: the Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Circulation*. 1977;55:767-72.
29. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med*. 1977;2:707-14.
30. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
31. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:185-97.
32. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesterol ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2004;350:1505-15.
33. Barter PJ, Caulfield M, Ericsson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al; Illuminate Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-22.
34. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115:450-8.
35. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis.

- lisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.
36. Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:653-9.
37. Smirk FH, Veale AM, Alstad KS. Basal and supplemental blood pressures in relationship to life expectancy and hypertension symptomatology. *N Z Med J*. 1959;58:711.
38. Koch-Weser J. The therapeutic challenge of systolic hypertension. *N Engl J Med*. 1973;289:481-2.
39. Kannel WB, Sorlie P, Gordon T. Labile hypertension: a faulty concept? The Framingham study. *Circulation*. 1980;61:1183-7.
40. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham study. *Circulation*. 1980;61:1179-82.
41. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Arch Intern Med*. 1993;153:598-615.
42. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996;275:1571-6.
43. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Magelkerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the World. *N Engl J Med*. 2000;342:1-8.
44. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani U, Manson JE, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation*. 1997;95:1132-7.
45. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1291-7.
46. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72 [fe de errores en: *JAMA*. 2003;290:197].
47. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
48. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. *Lancet*. 2000;356:1955-64.
49. American Heart Association Committee on Smoking and Cardiovascular Disease, 1956. Cigarette smoking and cardiovascular diseases: report of the American Heart Association. *Circulation* 1960;22 Suppl 12:160-6.
50. Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Heslin AS, Kahn HA. Cigarette smoking and coronary heart disease: combined experience of the Albany and Framingham studies. *N Engl J Med*. 1962;266:796-801.
51. Lakier JB. Smoking and cardiovascular disease. *Am J Med*. 1992;93 Suppl 1A:A1-8.
52. Rosenberg L, Kaufman D, Helmrich S, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med*. 1985;313:1511-4.
53. Rosenberg L, Palmer J, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med*. 1990;322:213-7.
54. Fox C, Coady S, Sorlie P, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Jr. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004;292:2495-9.
55. Goldschmid M, Barrett-Connor E, Edelstein S, Wingard DL, Cohn BA, Herman WH. Dyslipemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation*. 1994;89:991-7.
56. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979;2:120-6.
57. Wilson PWF, McGee DL, Kannel WB. Obesity, very low density lipoproteins and glucose intolerance over fourteen years. *Am J Epidemiol*. 1981;114:697-704.
58. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
59. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52 [fe de errores en: *Circulation*. 2005;112:e297-8].
60. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
61. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657-70.
62. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2006;29:1697-9.
63. Morris JN, Raffle PAB, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart disease and physical activity of work. *Lancet*. 1953;2:1053-7.
64. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1990;132:612-28.
65. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007;116:2110-8.
66. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical Activity and Public Health Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116:1081-93.
67. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical Activity and Public Health in Older Adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116:1094-105.
68. Pate RR, Davis MG, Robinson TN, Stone EJ, McKenzie TL, Young JC. Promoting physical activity in children and youth. A leadership role for schools. A scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Physical Activity Committee) in collaboration with the Councils on Cardiovascular Disease in the Young and Cardiovascular Nursing Promoting Physical Activity in Children and Youth. *Circulation*. 2006;114:1214-24.
69. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968-77.
70. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162:1867-72.
71. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*. 1978;240:1607-10.
72. Engeland A, Bjorge T, Sogaard AJ, Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32-year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. *Am J Epidemiol*. 2003;157:517-23.
73. Jee SH, Sull JW, Park J, Lee SY, Ohrr H, Guallar E, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med*. 2006;355:779-87.

74. Kannel WB, LeBauer EJ, Dawber TR, McNamara PM. Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham Study. *Circulation*. 1967;35:734-44.
75. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Weight Loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific. *Circulation*. 2006;113:898-918.
76. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*. 2007;357:2329-37.
77. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:184-96.
78. Lama More RA, Alonso Franch A, Gil-Campos M, Leis Trabazo R, Martínez Suárez V, Moráis López A, et al; Comité de Nutrición de la AEP. Obesidad Infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte I. Prevención. Detección precoz. Papel del pediatra. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:607-15.
79. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for obesity in adults: recommendations and rationale. *Ann Intern Med*. 2003;139:930-2.
80. Canto JG, Iskandrian AE. Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the "only 50%" myth. *JAMA*. 2003;290:947-9.
81. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and non-fatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891-7.
82. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904.
83. Magnus PMB, 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.
84. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290:932-40.
85. Manton KG, Woodbury MA, Stallard E. Analysis of the components of CHD risk in the Framingham study: new multivariate procedures for the analysis of chronic disease development. *Comput Biomed Res*. 1979;12:109-23.
86. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1987;59:G91-4 [fe de errores en: *Am J Cardiol*. 1987;60:A11].
87. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:357-63.
88. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
89. Eichler K, Puhon MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: A systematic review. *Am Heart J*. 2007;153:722-31.
90. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7.
91. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
92. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al; VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:40-7 [fe de errores en: *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:655].
93. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1-8.
94. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA*. 1995;274:131-6.
95. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2006;145:35-42.
96. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355:2631-9.
97. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med*. 2006;355:2615-7.
98. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HH, Van Dijk W, Van Rooij FJ, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation*. 2005;112:572-7.
99. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459-67.
100. Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J*. 2007 Oct 29; doi:10.1093/eurheartj/ehm487 [Epub ahead of print].
101. Werko L. Risk factors and coronary Heart disease: facts or Nancy? *Am Heart J*. 1976;91:87-91.
102. Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease: the Framingham Study. *JAMA*. 1971;215:1617-25.
103. Kannel WB. Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research. *Circulation*. 1995;92:3350-60.
104. 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.
105. Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castell C, et al. Estimación de la incidencia poblacional y la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular establecida isquémica y hemorrágica en 2002. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:573-80.
106. Gil M, Martí H, Elosua R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:349-56.
107. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
108. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:S1-113.
109. Plaza Pérez I, Villar Álvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez F, Maizquez Galán A, Casasnovas Lenguas JA, et al. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:815-37.
110. Velasco JA, Cosín J, Maroto JM, Muñoz J, Casasnovas JA, Plaza I, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1095-120.

111. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med.* 2000;160:459-67.
112. Hobbs FD, Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam Pract.* 2002;19: 596-604.
113. Ballantyne C, Arroll B, Sherpherd J. Lipids and CVD management: towards a global consensus. *Eur Heart J.* 2005;26: 2224-31.
114. Comín E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gené-Badía J, et al. Rendimiento de la estimación del riesgo cardiovascular en España mediante la utilización de distintas funciones. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:693-702.
115. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos JM, Fernando Rodríguez Artalejo. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2003. Madrid: SEA; 2003.