

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo original

Rendimiento de las funciones de riesgo cardiovascular propuestas para España en la población extremeña de la cohorte HERMEX



Francisco J. Félix-Redondo^{a,b,*}, Isaac Subirana^c, Luis Lozano^{b,d}, Francisco Buitrago^{b,e}, Luis Palomo^{b,f}, José F. Pérez^{b,g} y Daniel Fernández-Bergés^b

^a Centro de Salud Villanueva Norte, Servicio Extremeño de Salud, Villanueva de la Serena, Badajoz, España

^b Unidad de Investigación, Área de Salud Don Benito-Villanueva de la Serena, Servicio Extremeño de Salud, Villanueva de la Serena, Badajoz, España

^c Grupo de Investigación de Epidemiología Cardiovascular y Genética, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

^d Centro de Salud Urbano I, Servicio Extremeño de Salud, Mérida, Badajoz, España

^e Centro de Salud La Paz, Servicio Extremeño de Salud, Badajoz, España

^f Centro de Salud Zona Centro, Servicio Extremeño de Salud, Cáceres, España

^g Unidad Docente, Área de Salud Don Benito-Villanueva de la Serena, Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena, Servicio Extremeño de Salud, Don Benito, Badajoz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de marzo de 2019

Aceptado el 10 de mayo de 2019

On-line el 17 de junio de 2019

Palabras clave:

Enfermedades cardiovasculares

Prevención y control

Estimación de riesgos para la salud

Estudios de seguimiento

Valor predictivo de test

Técnicas de apoyo a la decisión

RESUMEN

Introducción y objetivos: Comparar el rendimiento de distintas funciones de riesgo cardiovascular propuestas para España, a partir del seguimiento de una cohorte poblacional de Extremadura, con el fin de proporcionar pruebas que respalden su uso.

Métodos: Se aplicaron las funciones REGICOR y FRESCO CI para la predicción de la cardiopatía isquémica, la SCORE para países de bajo riesgo y para personas mayores, y la FRESCO ECV para el riesgo cardiovascular total. La validez se analizó mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y la discriminación, con el índice C de Harrell. Se calculó la proporción de participantes en cada categoría de riesgo.

Resultados: Cohorte inicial de 2.833 personas. Se analizó a 2.669 tras excluir a 103 por antecedentes de enfermedad cardiovascular y a 61 que se perdieron. Seguimiento medio 6,9 años (rango 6,1-8,1). Se registraron 59 eventos coronarios, 45 cerebrovasculares y 23 otras muertes cardiovasculares. La razón entre casos esperados/observados fue REGICOR: 1,04 (0,81-1,5), FRESCO CI: 0,82 (0,62-1,21), SCORE: 1,75 (1,23-2,69) y FRESCO ECV: 0,79 (0,63-1,03). La prueba de Hosmer-Lemeshow mostró diferencias para SCORE ($p = 0,012$) y FRESCO ECV ($p = 0,005$). El índice C fue para REGICOR: 0,77, FRESCO CI: 0,79, SCORE: 0,87 y FRESCO ECV: 0,82. SCORE categorizó como riesgo alto-muy alto al 24,7% de la población, por el 3,2, 5,3 y 10,5% de FRESCO CI, REGICOR y FRESCO ECV, respectivamente.

Abreviaturas: ECV, enfermedad cardiovascular; FRESCO, Función de Riesgo Española de Acontecimientos Coronarios y Otros; HERMEX, Harmonizing Equation of Risk in the Mediterranean countries-Extremadura; REGICOR, Registre Gironí del COR; SCORE BR + OP, Systematic Coronary Risk Estimation versión países de bajo riesgo + versión para personas mayores.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: felixredondofj@gmail.com (F.J. Félix-Redondo).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.04.011>

2605-1532/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: Las funciones que predicen cardiopatía isquémica (REGICOR y FRESCO CI) presentaron mayor validez. SCORE sobrestimó de forma significativa el riesgo y clasificó como riesgo alto o muy alto el 25% de la población estudiada.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Performance of cardiovascular risk functions proposed for Spain in the Extremadura population of the HERMEX cohort

A B S T R A C T

Keywords:

Cardiovascular diseases
Prevention and control
Health risk appraisals
Follow-up studies
Predictive value of test
Decision support techniques

Introduction and objectives: To compare the performance of different cardiovascular risk functions proposed for Spain based on the follow-up of a population cohort in Extremadura, in order to provide evidence to support their use.

Methods: The cardiovascular risk functions of REGICOR and FRESCO CHD were applied for the prediction of coronary heart disease, SCORE for low risk countries and older persons, and FRESCO CVD for overall cardiovascular risk. Validity was analysed using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, and discrimination with the Harrell C index. The proportion of participants in each risk category was calculated.

Results: Of the initial cohort of 2833 subjects, 2669 were analysed after excluding 103 for history of cardiovascular disease, and 61 due to losses. The mean follow-up was 6.9 years (range 6.1-8.1), and 59 coronary events, 45 cerebrovascular events, and 23 other cardiovascular deaths were recorded. The ratio of expected/observed cases was REGICOR: 1.04 (0.81-1.5), FRESCO CHD: 0.82 (0.62-1.21), SCORE: 1.75 (1.23-2.69) and FRESCO CVD: 0.79 (0.63-1.03). The Hosmer-Lemeshow test showed differences for SCORE ($P = .012$) and FRESCO CVD ($P = .005$). The C index was REGICOR: 0.77, FRESCO CHD: 0.79, SCORE: 0.87, and FRESCO CVD: 0.82. SCORE classified 24.7% of the population as high-very high risk, by 3.2%, 5.3% and 10.5% of FRESCO CHD, REGICOR and FRESCO CVD, respectively.

Conclusions: The cardiovascular risk functions that predict coronary heart disease (REGICOR and FRESCO CHD) were more valid than the rest. SCORE significantly overestimated the risk and classified approximately 25% of the test population as high or very high risk.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV) a nivel individual se fundamenta en la estimación del riesgo cardiovascular, que condiciona el tipo e intensidad de las intervenciones¹. Existen múltiples modelos predictivos; sin embargo, muchos de ellos no disponen de validación externa o de una evaluación del impacto clínico². Cada población debería seleccionar la función de riesgo más válida, pero también la que se adapte a los recursos disponibles para llevar a cabo las intervenciones preventivas³. Las guías europeas actuales de prevención de las ECV recomiendan la función de riesgo basada en el Systematic COronary Risk Estimation (SCORE), aunque consideran como alternativa otras locales que estén previamente validadas¹. Actualmente existen para España 2 propuestas que cumplen esta condición⁴: la función de Framingham calibrada por el Registre Gironí del COR (REGICOR)⁵, que tiene distintos estudios de validación⁶⁻⁸, y un set de funciones del estudio Función de Riesgo Española de acontecimientos Coronarios y Otros (FRESCO), elaborado a partir de 11 cohortes españolas⁸.

La función de riesgo SCORE⁹ estima el riesgo de muerte cardiovascular presentando distintas versiones en función del riesgo-país, el uso del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y una forma calibrada para España¹⁰. Un estudio reciente ha analizado la validez en España de la versión de bajo riesgo (SCORE BR)¹¹. En 2016, SCORE propuso una versión para personas a partir de los 65 años (SCORE OP)¹², dado el estrecho rango de edad de la primera, pero aún sin estudios de validación externa.

Extremadura es una región situada en el centro-oeste de España, con una morbilidad cardiovascular superior a la media nacional desde hace décadas¹³, y que carece de estudios prospectivos sobre la validez de las funciones de riesgo propuestas.

El objetivo de este trabajo ha sido comparar el rendimiento de las distintas funciones de riesgo disponibles en España a partir de la prevalencia de factores de riesgo y la incidencia de acontecimientos cardiovasculares de una cohorte poblacional procedente de Extremadura, tras 6,9 años de seguimiento, para proporcionar pruebas que respalden su uso.

Métodos

La cohorte del estudio *Harmonizing Equations of Risk in Mediterranean Countries - EXtremadura (HERMEX)* se conformó entre 2007 y 2009 a partir de una muestra aleatoria de los residentes de entre 25 y 79 años en un área de salud de la provincia de Badajoz. La selección se realizó sobre la base de datos asistencial del Servicio Extremeño de Salud, que tiene una cobertura universal de la población de esta comunidad, y se obtuvo una tasa de participación del 80,5%. Los detalles sobre selección de la muestra y medida de los factores de riesgo se han publicado anteriormente¹⁴.

La cohorte tuvo seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2015, con un rango de 6,1 a 8,1 años. Las fuentes para la detección de los acontecimientos cardiovasculares fueron la base de datos asistencial del sistema sanitario público de Extremadura, una encuesta personal estandarizada de salud cardiovascular y el registro de defunciones del Instituto Nacional de Estadística. Todos los eventos detectados se verificaron a través de la historia clínica digital, los informes de alta hospitalaria y de seguimiento en consultas externas, siendo revisados por un cardiólogo y un neurólogo expertos en ECV.

Variables explicativas

Los factores de riesgo cardiovascular se recogieron mediante cuestionarios validados de la Organización Mundial de la Salud y mediciones estandarizadas¹⁴. Las extracciones de sangre para la determinación de glucemia, colesterol total y colesterol HDL se realizaron en ayunas de al menos 12 h y las muestras fueron analizadas en el mismo laboratorio en menos de 4 h desde la extracción. Se consideró tabaquismo activo si fumaban habitualmente o lo habían dejado hacía menos de un año. La diabetes se consideró si el paciente estaba en tratamiento con fármacos hipoglucemiantes, la glucemia basal en ayunas era ≥ 126 mg/dl o la hemoglobina glucosilada era $\geq 6,5\%$.

Acontecimientos de interés

Cardiopatía isquémica

Se consideraron la angina de pecho y el infarto agudo de miocardio. Solo se consideraron estos diagnósticos si se habían realizado en medio hospitalario.

Ictus

Se consideraron los déficits neurológicos con pruebas de neuroimagen compatibles y en su ausencia, si eran objetivados durante su ingreso hospitalario y así figuraba en el informe de alta hospitalario. No se consideraron las hemorragias subaracnoideas, las traumáticas ni los hematomas subdurales.

Mortalidad cardiovascular

Se consideraron todos los fallecimientos con diagnóstico de cardiopatía isquémica (I20-I25) o ictus (I63-I69) en el certificado de defunción. También se incluyeron otras causas de muerte cardiovascular que considera SCORE⁹ correspondientes a los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión (CCIE-10): paro cardíaco (I46), arritmias

cardíacas (I44-I49), insuficiencia cardíaca (I50), muertes súbitas de causa desconocida (R96), enfermedad hipertensiva (I10), enfermedad cardíaca hipertensiva (I11), enfermedades de las arterias (I70-I73), gangrena (R02) y complicaciones de dispositivos o procedimientos vasculares (T82, Y83).

Funciones de riesgo

Se calcularon los riesgos individuales y el riesgo medio para cada subgrupo de participantes en las distintas funciones de riesgo, según las condiciones de uso propias de cada una^{5,8,9}.

Para la predicción de los eventos de cardiopatía isquémica se testaron las funciones de riesgo de Framingham calibrada por REGICOR⁵, y de FRESCO (FRESCO CI)⁸. Ambos estiman el riesgo de presentar angina e infarto, mortal o no, la primera entre los 35 y los 74 años de edad y la segunda entre los 35 y los 79 años. Esta última realiza las estimaciones solo para pacientes que no tomen fármacos hipolipidemiantes, por lo que solo se utilizaron estos.

Para predecir el riesgo de ECV total se utilizaron la función de FRESCO que estima el riesgo combinado de cardiopatía isquémica e ictus (FRESCO ECV), según las mismas condiciones expuestas anteriormente⁸, y la de SCORE, que estima el riesgo de muerte por ECV. Para esta última se utilizaron 2 funciones, el SCORE BR⁷, que tiene uso para personas de 40 a 64 años, y la versión para personas mayores, SCORE OP¹², que lo tiene para personas de entre 65 y 79 años. En los diabéticos se estimó el riesgo para SCORE multiplicando por 2 en varones y por 4 en mujeres el obtenido por la función, tal como se indicaba en su publicación original⁹.

Se clasificó la muestra en distintos niveles de riesgo para cada función y se calculó la incidencia de eventos en cada una de las categorías. Para las que estiman el riesgo de cardiopatía isquémica y para FRESCO ECV se seleccionaron los puntos de corte que propone REGICOR a 10 años para esta función: riesgo bajo <5%, moderado 5-9%, alto 10-14% y muy alto $\geq 15\%$ ⁷. Para la mortalidad cardiovascular a 10 años se siguieron los definidos por SCORE BR⁹ y SCORE OP¹²: riesgo bajo <1% a 10 años, moderado 1-4%, alto 5-9%, muy alto $\geq 10\%$.

Para ajustar los puntos de corte al seguimiento de 7 años, se multiplicaron por 0,7 los puntos a 10 años, convirtiéndose para REGICOR y FRESCO en: riesgo bajo <3,5%, moderado 3,5-6,9%, alto 7-10,4%, muy alto $\geq 10,5\%$, y para SCORE en: riesgo bajo <0,7%, moderado 0,7-3,4%, alto 3,5-6,9% y muy alto $\geq 7\%$.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) si la variable no sigue una distribución normal. Las variables categóricas se expresan como frecuencia absoluta y relativa. Se calcularon los riesgos esperados individuales y medios para cada función de riesgo y se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para calcular la incidencia.

El rendimiento de las funciones se analizó según las recomendaciones actuales³. La calibración de cada función se probó mediante la razón de eventos esperados versus observados y el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, versión D'Agostino y Nam¹⁵, modificada a cuartiles de riesgo. La discriminación se analizó mediante el índice C de Harrell,

Tabla 1 – Características sociodemográficas, clínicas y eventos en la cohorte

Variables explicativas	Varones 1.211 (45,4%)	Mujeres 1.458 (54,6%)	Total 2.669 (100%)
Cuantitativas, media (DE)			
Edad (años)	50,3 (14,3)	50,8 (14,7)	50,6 (14,5)
IMC (kg/m ²)	29,1 (4,6)	28,0 (5,8)	28,5 (5,3) ^a
Perímetro abdominal (cm)	100,1 (11,6)	94,8 (14,4)	97,2 (13,5) ^a
PAS (mmHg)	132,1 (18,8)	121,4 (23,0)	126,2 (21,8) ^a
PAD (mmHg)	78,7 (10,2)	74,3 (11,0)	76,3 (10,8) ^a
Colesterol total (mg/dl)	210,8 (39,3)	207,10 (36,8)	208,8 (38,0) ^b
LDL directo (mg/dl)	125,9 (31,8)	118,3 (31,2)	121,8 (31,7) ^a
HDL (mg/dl)	52,0 (13,2)	60,8 (14,1)	56,8 (14,3) ^a
Glucemia (mg/dl)	107,2 (26,0)	100,4 (22,8)	103,5 (24,6) ^c
HbA _{1c} (%)	5,20 (0,79)	5,13 (0,81)	5,16 (0,80) ^b
Cualitativas, n (%)			
Tabaquismo activo	476 (39,3)	379 (26,0)	855 (32,0) ^a
IMC ≥ 30	438 (36,2)	469 (32,2)	907 (34,0) ^b
Obesidad central	451 (37,2)	925 (63,4)	1.376 (51,6) ^a
PA ≥ 140/90 mmHg	380 (31,4)	345 (23,7)	725 (27,2) ^a
Antihipertensivos	248 (20,5)	346 (23,7)	594 (22,3) ^b
Colesterol total ≥ 250 mg/dl	181 (14,9)	180 (12,3)	361 (13,5)
Colesterol LDL ≥ 155	196 (16,2)	173 (11,9)	369 (13,8) ^b
Colesterol HDL < 40 H, < 48 M	204 (16,8)	254 (17,4)	458 (17,2)
Hipolipidmiantes	166 (13,7)	230 (15,8)	396 (14,8)
Glucemia ≥ 126 mg/dl	130 (10,7)	121 (8,3)	251 (9,4) ^b
HbA _{1c} ≥ 6,5	61 (5,0)	74 (5,1)	135 (5,1)
Antidiabéticos (incluida insulina)	77 (6,4)	102 (7,0)	179 (6,7)
Eventos CV			
Angina de pecho	10 (0,83)	8 (0,55)	18 (0,67)
IAM no mortal	23 (1,90)	11 (0,75)	34 (1,27)
IAM mortal	5 (0,41)	2 (0,13)	7 (0,26)
Ictus isquémicos no mortales	22 (1,82)	21 (1,44)	43 (1,61)
Ictus mortales		2 (0,13)	2 (0,07)
Otras muertes CV ^d	12 (0,99)	11 (0,75)	23 (0,86)

CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IAM: infarto agudo de miocardio; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

^a p < 0,001.

^b p < 0,05.

^c p < 0,001 (U de Mann-Whitney).

^d Primer episodio para función SCORE; excepto los casos de fallecimiento por enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular ya anotada anteriormente, comprende los fallecimientos por insuficiencia cardíaca, arritmias, paro cardíaco, hipertensión arterial, cirugía de revascularización, isquemia en EEII/gangrena.

que estudia la capacidad para separar sujetos con distinto riesgo en los estudios de cohortes. Se interpreta como la proporción de personas en las que predicciones y resultados son concordantes, considerándose un valor de 0,5 que no tiene capacidad discriminadora y de 1 si la separación es perfecta¹⁶.

Se representó la proporción de sujetos y la incidencia acumulada de eventos por categorías de riesgo según los valores umbrales de los trabajos originales adaptados a 7 años de seguimiento para el total de la cohorte y para los mayores de 64 años.

Resultados

De la cohorte inicial de 2.833 participantes estuvieron disponibles para este análisis 2.669, tras excluir 103 por antecedentes de enfermedad coronaria o ictus y 61 casos perdidos, con los que no se consiguió contactar ni tenían registros actuales en

su historia clínica. La media de seguimiento de la cohorte total fue de 6,87 años (intervalo de confianza del 95%, 6,83-6,91), lo que corresponde a 18.056 pacientes-año. La media de edad en el momento de la inclusión fue de 50,6 años, sin diferencias entre sexos. La prevalencia de la mayoría de los factores de riesgo fue elevada y mayor en varones. Globalmente, la cohorte presentó 59 primeros casos de enfermedad coronaria (41 infartos agudos de miocardio y 18 anginas), 45 de ictus y 23 muertes por otras causas cardiovasculares tal como las define SCORE (tabla 1).

El distinto número de participantes y la diferente prevalencia de los factores de riesgo con cada función estuvieron condicionados por los distintos tramos de edad de uso y, en el caso de FRESCO, por la ausencia de los participantes en tratamiento con hipolipidmiantes (tabla 2). La incidencia acumulada en todos los modelos fue superior en los varones y presentó una tendencia creciente con las categorías de riesgo para ambos sexos (p para tendencias < 0,05). La razón

Tabla 2 – Variables explicativas, resultados esperados y observados, y rendimiento de las distintas funciones de riesgo

Función de riesgo	Cardiopatía isquémica		Riesgo cardiovascular total	
	REGICOR	FRESCO CI ^a	SCORE (BR + OP)	FRESCO ECV ^a
Rango edad (años)	35-74	35-79	40-79	35-79
<i>Variables independientes</i>				
N (% mujeres)	2.090 (53,8)	1.858 (53,7)	1.947 (55,2)	1.858 (53,7)
Mediana de edad (Q2-Q3)	51 (42-61)	50 (42-61)	55 (46-65)	50 (42-61)
Fumadores ^b , %	31,9	33,3	28	33,3
Diabéticos ^c , %	11,7	9,2	14,4	9,2
PAS mmHg, media (DE)	127,1 (20,9)	126,7 (21,8)	131,2 (21,7)	126,7 (21,8)
Colesterol total (mg/dl), media (DE)	212,4 (37,0)	213,6 (36,6)	214,5 (37,0)	213,6 (36,6)
Colesterol HDL (mg/dl), media (DE)	56,7 (14,3)	56,7 (14,1)	56,9 (14,4)	56,7 (14,1)
Tratamientos colesterol, %	15,7	-	19,4	-
Tratamientos hipertensión, %	23,1	19,9	29,6	19,9
Seguimiento (años), (IC95%)	6,86 (6,81-6,90)	6,80 (6,75-6,85)	6,86 (6,81-6,90)	6,80 (6,75-6,85)
Seguimiento personas/año	14.328	12.648	13.351	12.648
<i>Incidencia acumulada</i>				
Total, n (%)	46 (2,20)	40 (2,15)	32 (1,64)	70 (3,77)
Mujeres, n (%)	16 (1,42)	14 (1,40)	13 (1,21)	30 (3,01)
Varones, n (%)	30 (3,11)	26 (3,06)	19 (2,18)	40 (4,65)
<i>Incidencia por Kaplan-Meier, % (IC95%)</i>				
Total	2,30 (1,62-2,99)	2,22 (1,50-2,93)	1,74 (1,13-2,35)	3,96 (3,00-4,92)
Mujeres	1,46 (0,75-2,18)	1,33 (0,61-2,05)	1,30 (0,58-2,01)	2,94 (1,84-4,04)
Varones	3,30 (2,08-4,51)	3,26 (1,96-4,56)	2,28 (1,25-3,32)	5,15 (3,50-6,80)
<i>Riesgos estimados a 7 años</i>				
Total, media (DE)	2,41 (2,35)	1,64 (2,13)	3,04 (5,15)	2,74 (3,27)
Mujeres, media (DE)	1,70 (1,65)	0,89 (1,26)	2,32 (4,29)	1,80 (2,38)
Varones, media (DE)	3,22 (2,74)	2,50 (2,57)	3,93 (5,94)	3,82 (3,78)
<i>Calibración</i>				
Razón E/O total (IC95%) ^d	1,044 (0,806-1,482)	0,821 (0,621-1,210)	1,750 (1,297-2,688)	0,779 (0,627-1,029)
Razón E/O mujeres (IC95%) ^d	1,164 (0,781-2,285)	0,774 (0,502-1,696)	1,719 (1,184-3,137)	0,722 (0,526-1,151)
Razón E/O varones (IC95%) ^d	0,978 (0,714-1,550)	0,848 (0,606-1,410)	1,792 (1,156-3,978)	0,822 (0,623-1,209)
<i>Discriminación</i>				
Índice C de Harrell (IC95%) ^e	0,770 (0,700-0,840)	0,793 (0,728-0,857)	0,868 (0,817-0,919)	0,812 (0,768-0,857)

DE: desviación estándar; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; PAS: presión arterial sistólica.

^a FRESCO no considera para la estimación del riesgo para las personas bajo tratamiento con hipolipidemiantes.

^b Consumían tabaco a diario o lo habían dejado hacía menos de un año.

^c Recibían tratamiento farmacológico, presentaban glucemia basal plasmática en sangre venosa ≥ 126 mg/dl o una hemoglobina glucosilada $\geq 6,5\%$.

^d Razón entre los casos esperados (riesgo medio estimado) por cada función de riesgo y los observados (incidencia por Kaplan-Meier).

^e El índice C de Harrell se interpreta de forma similar al área bajo la curva ROC, 0,5: ausencia de capacidad discriminatória, 1: concordancia total entre los riesgos predichos y observados.

de casos esperados entre los observados no difirió significativamente para REGICOR, FRESCO CI y FRESCO ECV, pero fue significativamente superior a 1 en los casos esperados para SCORE en ambos sexos (tabla 2). El test de Hosmer-Lemeshow no halló diferencias entre los eventos esperados y observados para REGICOR y FRESCO CI, pero sí para SCORE y FRESCO ECV (fig. 1). Los análisis de la capacidad de discriminación dieron una estimación, del índice C, superior a 0,75 para las ecuaciones estimativas del riesgo de cardiopatía isquémica y por encima de 0,80 para el riesgo de ECV total (tabla 2).

REGICOR y FRESCO CI clasificaron a menos del 10% de la población analizada en riesgo alto-muy alto, mientras FRESCO ECV lo hizo en un 10% y casi un 25% SCORE BR + OP. La mayoría de los acontecimientos se concentraron en distintas categorías de riesgo según cada función: el riesgo bajo para FRESCO CI, el riesgo intermedio para REGICOR y el riesgo alto para FRESCO ECV y SCORE BR + OP (fig. 2).

La mayoría de los eventos cardiovasculares sucedieron en la población de mayores de 64 años con SCORE y FRESCO ECV,

con el 81,3 y el 58,6%, respectivamente. La incidencia acumulada a esta edad fue menor que la estimada por SCORE y mayor que la de FRESCO ECV (tabla 3). La proporción de población mayor de 64 años clasificada como riesgo alto o muy alto fue del 11,1% con FRESCO CI, del 18,8% con REGICOR, del 41,6% con FRESCO ECV y del 75,4% para SCORE OP. Los eventos se concentraron en mayor proporción en las categorías de riesgo intermedio con REGICOR, bajo e intermedio con FRESCO CI y alto para FRESCO ECV y SCORE OP (fig. 3).

Se realizó también un análisis específico para la población diabética, que se presenta en la tabla 1 del material adicional y en las figuras 1 y 2 del material adicional.

Discusión

Este estudio analiza el rendimiento de las distintas funciones de riesgo propuestas para España sobre una misma población y además supone una validación externa de nuevos modelos

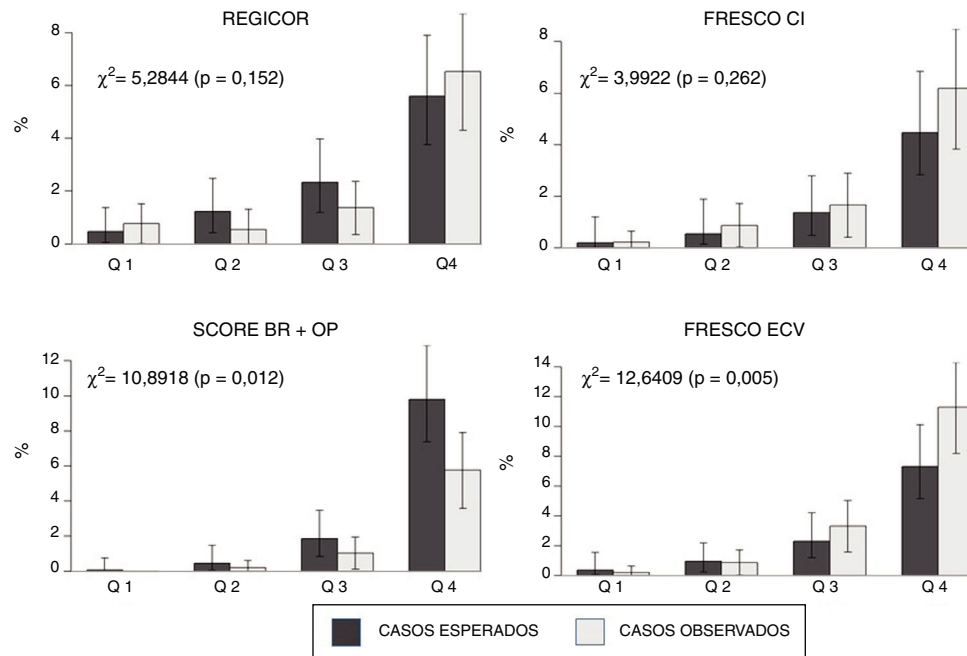


Figura 1 – Calibración mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para cada función de riesgo. FRESCO CI: función FRESCO para estimar el riesgo de cardiopatía isquémica; FRESCO ECV: función FRESCO para estimar el riesgo cardiovascular total; SCORE BR + OP: funciones SCORE para países de bajo riesgo y para personas mayores.

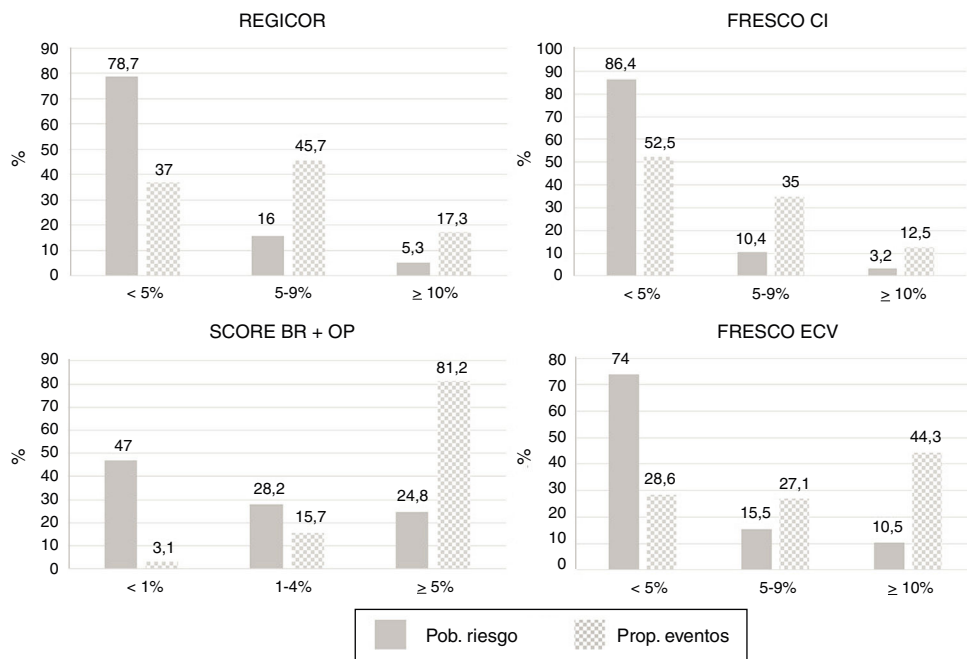


Figura 2 – Distribución de la población y proporción de casos por categorías de riesgo para cada una de las funciones según sus condiciones de uso. Se han fusionado las categorías de riesgo alto y muy alto y se han mantenido los puntos de corte de las categorías de riesgo a 10 años para una mejor comprensión. Los puntos de corte para los 7 años de seguimiento se encuentran en el texto. FRESCO CI: función FRESCO para estimar el riesgo de cardiopatía isquémica; FRESCO ECV: función FRESCO para estimar el riesgo cardiovascular total; Pob. riesgo: proporción de población estudiada por categorías de riesgo; Prop. eventos: proporción de eventos cardiovasculares sobre el total por categorías de riesgo; SCORE BR + OP: funciones SCORE para países de bajo riesgo y para personas mayores.

Tabla 3 – Riesgo estimado, incidencia acumulada y proporción de eventos respecto al total, en mayores de 64 años por funciones de riesgo

Funciones de riesgo	N (%)	Riesgo medio estimado, % (IC95%)	Incidencia acumulada, % (IC95%)	Proporción eventos (%) respecto al total
REGICOR	367 (17,6)	4,6 (4,3-5,0)	4,09 (2,06-6,11)	32,6
FRESCO IC	351 (18,9)	3,7 (3,4-4,0)	5,13 (2,82-7,44)	45,0
SCORE OP	521 (26,8)	8,7 (8,1-9,3)	4,99 (3,12-6,86)	81,3
FRESCO ECV	351 (18,9)	7,0 (6,5-7,4)	11,68 (8,32-15,04)	58,6

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

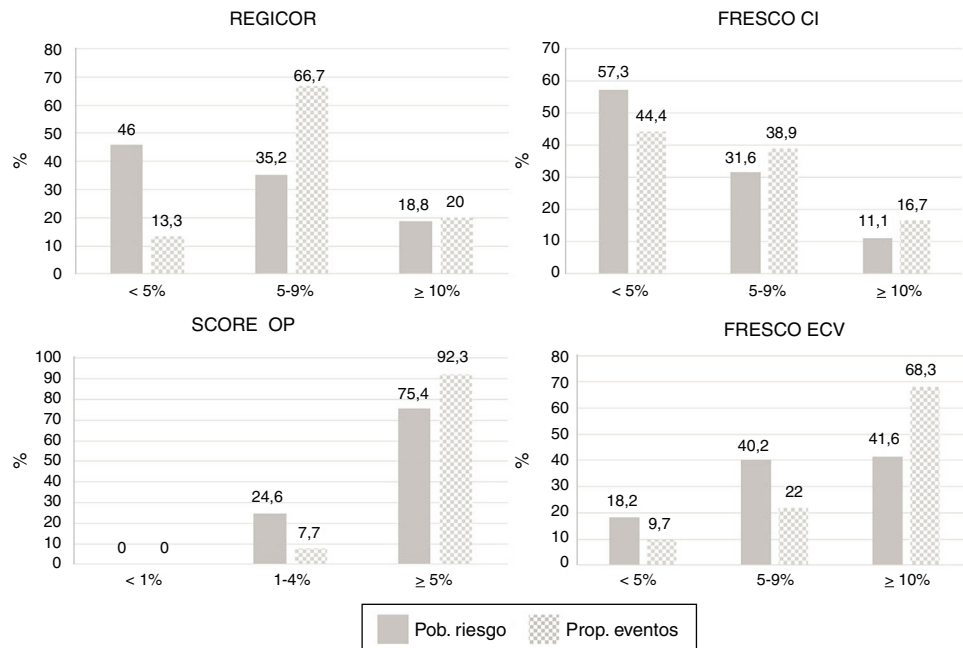


Figura 3 – Distribución de la población y proporción de casos por categorías de riesgo para cada una de las funciones según sus condiciones de uso en personas con 65 años y mayores. Se han fusionado las categorías de riesgo alto y muy alto y se han mantenido los puntos de corte de las categorías de riesgo a 10 años para una mejor comprensión. Los puntos de corte para los 7 años de seguimiento se encuentran en el texto. FRESCO CI: función FRESCO para estimar el riesgo de cardiopatía isquémica; FRESCO ECV: función FRESCO para estimar el riesgo cardiovascular total; Pob. riesgo: proporción de población estudiada por categorías de riesgo; Prop. eventos: proporción de eventos cardiovasculares, sobre el total, por categorías de riesgo; SCORE BR + OP: funciones SCORE para países de bajo riesgo y para personas mayores.

predictivos como FRESCO⁸ y SCORE OP¹². La metodología utilizada es la recomendada para este tipo de análisis y podría servir de modelo para la elección de las funciones de riesgo más apropiadas en distintas poblaciones o para estudiar la necesidad de realizar recalibraciones de las existentes¹⁷.

Predicción de la enfermedad cardiovascular

Estimar el riesgo de enfermar o morir en los siguientes 10 años a partir de la detección puntual de una exposición a ciertos factores de riesgo supone siempre un ejercicio incierto. Existen pruebas de una mayor eficiencia al tratar con hipolipidemiantes¹⁸ y antihipertensivos^{19,20} a las personas con riesgo alto, pero aún se carece de ellas para la toma de decisiones basadas en estos modelos predictivos²¹.

Además de seguir las recomendaciones para valorar la utilidad de estos modelos^{3,22}, también hemos considerado el impacto clínico de su uso, derivado de la cantidad de personas que se categorizan como de riesgo alto y la proporción de eventos en ellas, por las implicaciones que puede tener sobre la salud de la población y en los sistemas sanitarios.

Rendimiento de las funciones predictivas

Enfermedad coronaria

Las 2 funciones de riesgo utilizadas, REGICOR⁵ y FRESCO CI⁸, cumplieron los criterios referidos de validez^{3,22}, con superioridad de la segunda en la estimación puntual de la capacidad discriminativa. Para el caso de REGICOR, los resultados contrastan con la última validación publicada⁸, donde presentó una sobrestimación sistemática en todos los niveles de riesgo.

Esto se puede explicar porque exista un mayor riesgo de cardiopatía isquémica en nuestra comunidad, como presentan las estadísticas de morbilidad¹³. Para FRESCO CI los resultados de calibración y discriminación fueron óptimos y al menos tan buenos como los obtenidos por sus autores⁸.

Riesgo cardiovascular total

La función de SCORE BR + OP sobrestimó significativamente el riesgo en ambos sexos, entre un 70 y un 80%, corroborado con la prueba de bondad de ajuste, que mostró la misma tendencia en todos los cuartiles de riesgo. En el apartado positivo presentó la mayor capacidad de discriminación y en la categoría de riesgo alto se concentró el 80% de los eventos, pero a expensas de considerar un 10,7% de la población en la categoría riesgo alto y un 14,0% en la de riesgo muy alto.

La población diabética fue analizada específicamente al ser considerada directamente de riesgo alto-muy alto en las últimas versiones de SCORE y haberse realizado, para este trabajo, una estimación sobre recomendaciones anteriores menos intervencionistas. Con el condicionante de la menor precisión en los cálculos debido al menor número de eventos, SCORE obtuvo un buen resultado tanto en la calibración (figura 1 del material adicional) como en la discriminación (tabla 1 del material adicional). Respecto al resto de las funciones, hay que destacar que FRESCO CI obtuvo el peor resultado en ambos aspectos.

La recomendación de uso de SCORE en nuestro país debería pasar por una calibración que se ajuste mejor al riesgo de la población española, dado que en la validación previa publicada también sobrestimó entre 2 y 9 veces el riesgo respecto a los eventos acontecidos⁹. En otros países europeos son frecuentes estas calibraciones para ir adaptando esta función al menor riesgo que va experimentando la población^{23,24}, y metaanálisis recientes han demostrado esta necesidad¹⁷. También, en este caso, la sobrestimación no fue tan elevada como en otros trabajos⁹, apuntando esta vez hacia un mayor riesgo de la población extremeña para la mortalidad cardiovascular total, con respecto a la española.

La función FRESCO ECV no mostró diferencias entre los casos estimados y observados en el total, pero sí en el test de Hosmer-Lemeshow, aunque sin un sentido concreto de sobre o infraestimación. La discriminación fue también adecuada con una estimación puntual por encima del 80%, por lo que quedaría en una aceptable posición para ser recomendada.

Implicaciones prácticas de uso

Los modelos predictivos para la cardiopatía isquémica concentraron una escasa proporción de eventos en la categoría de riesgo alta, que podría hacer poco eficiente los esfuerzos por reducir significativamente la incidencia de la enfermedad en la población. Esta situación podría quizás mejorarse rebajando el valor umbral para esta categoría, habida cuenta la baja proporción de población también en ella, o bien reclasificando, mediante el uso de otros marcadores de riesgo, los sujetos situados en el riesgo intermedio¹, lo que requeriría de un mayor esfuerzo.

La función SCORE BR + OP categorizó en riesgo alto y muy alto a casi el 25% de la población estudiada, lo que supondría,

si pudiéramos extrapolar estos resultados a la totalidad de la comunidad extremeña, tratar posiblemente a más de 130.000 personas con estatinas y con antihipertensivos a partir de cifras de 140/90 mmHg¹, de una población total de un millón de habitantes. Esta es una situación a considerar, por lo que supone en utilización de recursos, tanto humanos como farmacológicos, en el ámbito de la Atención Primaria.

En la población diabética se clasificó en categoría de riesgo alto-muy alto al 25% con REGICOR, al 50% con FRESCO ECV y al 67% con SCORE para una proporción del total de eventos en esta categoría del 50, el 71 y el 93%, respectivamente (figura 2 del material adicional), lo que podría resultar de unas intervenciones más eficientes en estos pacientes.

La valoración del riesgo cardiovascular de las personas mayores plantea diversos problemas, pues la edad es el principal determinante de ese riesgo y hay menor evidencia de beneficio con las intervenciones¹. La incidencia de eventos observados en los mayores de 64 años para los subgrupos de SCORE OP y FRESCO ECV ya fue de una magnitud de riesgo alto a 7 años de seguimiento. También supuso para SCORE OP clasificar en esa categoría al 75% de las personas de esa edad y al 100% de las mayores de 69 años (datos no mostrados). El esfuerzo por ajustar la estimación del riesgo en personas mayores con esta variante de la SCORE original¹² no parece haber sido pues suficiente al menos con nuestra población, aunque en otras pueda serlo²⁵. Se debería ser muy cuidadoso con recomendaciones que puedan medicalizar a la mayor parte de la población anciana, cuando además el margen de beneficio aún no es bien conocido^{26,27}.

Limitaciones

A pesar de que existen otros modelos predictivos, solo se analizaron aquellos cuyas variables explicativas y de resultados estaban disponibles para su uso, habían sido recomendadas por el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular, tenían estudios de validación previos y publicados los coeficientes de la función de riesgo, tal como se recomienda²⁸. El escaso número de eventos debido a las características etarias de la cohorte y el tiempo de seguimiento impidió un análisis preciso por sexos, que podría haber dado recomendaciones específicas para cada uno de ellos. Por el mismo motivo, la calibración mediante la prueba de la bondad de ajuste se realizó en solo 4 grupos de riesgo para poder mejorar la precisión de las estimaciones. Para poder realizar la comparación entre los eventos registrados en 7 años y los predichos a 10 años, esta se efectuó sobre el 70% de los casos esperados asumiendo que el riesgo fue proporcional durante todo ese tiempo. La proporción de pacientes en las categorías de riesgo alto para FRESCO pueden no corresponderse con la realidad al estar excluidos los que ya tomaban hipolipemiantes. Los resultados aportados en personas mayores de 64 años y diabéticas deben ser valorados con precaución, dado el escaso número de personas y eventos incluidos en algunas funciones. La extrapolación de estos resultados podría realizarse a aquellas poblaciones nacionales con elevadas prevalencias de factores de riesgo como la nuestra y con una distribución etaria similar.

Conclusiones

El riesgo coronario se predice mejor que el cardiovascular total, y las funciones que las estiman, FRESCO CI y REGICOR, son las que proporcionan mayor fiabilidad y rendimiento. Tanto FRESCO ECV como SCORE BR+OP obtienen peores resultados en la calibración, sobrestimando la segunda el riesgo significativamente y clasificando un 25% de la población en alto riesgo, por lo que sería adecuada una recalibración con cohortes españolas actuales antes de seguir recomendándola. Las funciones de riesgo para cardiopatía isquémica serían recomendables en todos los ámbitos o casos donde pueda haber interés por este riesgo específico.

Financiación

Proyecto de Investigación en Salud (PI 14/00691) IS Carlos III. Cofinanciado con el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). Programa de Intensificación de la Actividad Investigadora en el Servicio Extremeño de Salud (2014). Ayudas a Grupos de Investigación de Extremadura (CTS016). Consejería de Economía (Junta de Extremadura). Apoyo administrativo y técnico de laboratorio por la Gerencia de Área de Salud Don Benito-Villanueva de la Serena (Servicio Extremeño de Salud).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con este manuscrito.

¿Qué se sabe del tema?

La prevención cardiovascular a nivel individual se basa en la estimación del riesgo mediante funciones de riesgo. Para España se recomienda SCORE, aunque existen nuevos modelos sin validaciones externas, como SCORE OP o FRESCO. Se desconoce el rendimiento de estas funciones en una región con alta morbilidad cardiovascular con respecto a la nacional, como la extremeña.

¿Qué novedades aporta?

Las funciones que mejor predicen en nuestra población son las de cardiopatía isquémica (REGICOR y FRESCO CI). La función de SCORE, versión países de bajo riesgo y personas mayores, sobrestima el riesgo y clasifica como riesgo alto-muy alto al 25% de la población, por lo que sería recomendable su recalibración. Debería ser una prioridad estimar el rendimiento de las funciones de riesgo en las poblaciones antes de recomendar su uso, dada la trascendencia para amplios estratos de la población y el alto consumo de recursos que condiciona.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rccl.2019.04.011](https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.04.011).

BIBLIOGRAFÍA

- Piepoli MP, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:939.e1-939.e87.
- Damen JAAG, Hooft L, Schuit E, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: Systematic review. *BMJ*. 2016;353:i2416.
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. A review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1210-1227.
- Royo-Bordonada MÁ, Armario P, Lobos Bejarano JM, et al., en nombre del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Publica*. 2016;90:e1-e24.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-261.
- Marrugat J, Subirana I, Comín E, et al., for the VERIFICA investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: The VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:40-47.
- Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385-394.
- Marrugat J, Subirana I, Ramos R, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: The FRESCO Study. *Prev Med*. 2014;61:66-74.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al., on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
- Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, et al. Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476-485.
- Baena-Díez JM, Subirana I, Ramos R, et al. Validity Assessment of Low-risk SCORE Function and SCORE Function Calibrated to the Spanish Population in the FRESCO Cohorts. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:274-282.
- Cooney MT, Selmer R, Lindman A, et al., on behalf of the SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1093-1103.
- Instituto Nacional de Estadística. INEbase. Disponible en: <http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica.P&cid=1254735971047>. Consultado 18 Nov 2018.
- Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Pérez JF, et al. Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura (España). Estudio HERMEX. *Aten Primaria*. 2011;43:426-434.
- D'Agostino RB, Nam BH. Evaluation of the performance of survival analysis models: Discrimination and calibration measures. En: Balakrishnan N, Rao CR, eds. *Handbook of statistics. Survival methods*. 23. Amsterdam: Elsevier BV; 2004:1-25.

16. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: Issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15:361-387.
17. Pennells L, Kaptoge S, Wood A, et al. Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: Individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. *Eur Heart J*. 2019;40:621-631.
18. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-590.
19. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014;384:591-598.
20. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk-Overview and meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2305-2314.
21. Collins DR, Tompson AC, Onakpoya IJ, et al. Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: Systematic review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2017;7:e013650.
22. Brotons C, Alemán JJ, Banegas JR, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPs 2018. *Aten Primaria*. 2018;50(Supl 1):4-28.
23. Rucker V, Keil U, Fitzgerald AP, et al. Predicting 10-year risk of fatal cardiovascular disease in Germany: An update based on the SCORE-Deutschland risk charts. *PLoS One*. 2016;11:e0162188.
24. Karjalainen T, Adiels M, Björck L, et al. An evaluation of the performance of SCORE Sweden 2015 in estimating cardiovascular risk: The Northern Sweden MONICA Study 1999-2014. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:103-110.
25. Brotons C, Moral I, Fernandez D, et al. Assessment of the new SCORE OP cardiovascular risk charts in patients older than 65 years. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:981-983.
26. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2018;362:k3359.
27. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041.
28. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. *J Clin Epidemiol*. 2015;68:134-143. Disponible en: <https://www.tripod-statement.org/>.