

ARTÍCULO ORIGINAL

Rendimiento de la estimación del riesgo cardiovascular en España mediante la utilización de distintas funciones

Eva Comín^a, Pascual Solanas^{b,c}, Carmen Cabezas^d, Isaac Subirana^e, Rafel Ramos^{c,e}, Joan Gené-Badía^f, Ferran Cerdón^b, María Grau^{c,e}, Joan J. Cabré-Vila^g y Jaume Marrugat^{c,e}

^aInstitut Català de la Salut. Barcelona. España.

^bUnitat Docent de Medicina de Família de Girona. Institut Català de la Salut. Barcelona. España.

^cUniversitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

^dFundació Gol i Gurina e Institut Català de la Salut. Barcelona. España.

^eUnitat de Lípids i Epidemiologia Cardiovascular. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona. España.

^fConsorci Atenció Primària de l'Eixample. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

^gEAP Reus-1. CAP Sant Pere. Barcelona. España.

Introducción y objetivos. A pesar de que presentan una baja incidencia, las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de morbimortalidad en España. Se dispone de diversas funciones para calcular el riesgo cardiovascular en la prevención primaria, cuya capacidad para identificar a los pacientes que desarrollarán acontecimientos cardiovasculares es poco conocida. Comparamos el rendimiento de las funciones de Framingham original, adaptada de REGICOR (Registre Gironí del Cor) y SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) para países de bajo riesgo.

Métodos. Se registraron todos los acontecimientos cardiovasculares en un seguimiento de 5 años de una cohorte sin enfermedad coronaria en 9 comunidades autónomas. Se midieron los factores de riesgo cardiovascular entre 1995 y 1998. Se consideró que el riesgo era elevado a los 10 años en $\geq 20\%$ para Framingham, ≥ 10 , ≥ 15 y $\geq 20\%$ para REGICOR y $\geq 5\%$ para SCORE.

Resultados. Se produjeron 180 (3,1%) acontecimientos coronarios (112 en varones y 68 en mujeres) en las 5.732 personas (57,3% de mujeres) en las que se realizó

el seguimiento. Se produjo muerte cerebrovascular en 43 personas, así como 24 acontecimientos vasculares no coronarios. Con la función REGICOR se obtuvo el mayor valor predictivo positivo para enfermedad coronaria y cardiovascular a cualquier edad, y, tomando un límite de 10% de riesgo a los 10 años, se clasificó a menos población de alto riesgo de 35-74 años (12,4%) que con la función de Framingham (22,4%). SCORE y Framingham clasificaron al 8,4 y al 16,6% de la población de 35-64 años como de alto riesgo cardiovascular y REGICOR, al 7,5%.

Conclusiones. La función adaptada de REGICOR es la opción aplicable hasta los 74 años que muestra el mejor equilibrio en la capacidad de clasificación de riesgo de acontecimientos cardiovasculares. Su aplicación permite la clasificación de alto riesgo a individuos con un perfil más adecuado para ser candidatos a tratamiento hipolipemiente.

Palabras clave: Enfermedad coronaria. Factores de riesgo. Hipercolesterolemia. Riesgo cardiovascular.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 690-2

Comité científico del estudio VERIFICA (la lista completa de investigadores se encuentra disponible en www.regicor.org/verifica_inv): Jaume Marrugat, Carles Brotons, Carmen Cabezas, Joan Josep Cabré, Arantxa Catalán, Ramon Ciurana, Eva Comín, Ferran Cerdón, Joan Gené-Badía, Rafael Masía, Ramón Morera, Clara Pujol, Rafel Ramos, Joan Sala, Pascual Solanas y María-Concepció Violan.

Este estudio ha sido financiado mediante una ayuda no condicionada del Grupo Esteve. El estudio fue también financiado parcialmente por la red de investigación del Fondo de Investigación Sanitaria: Redes Temáticas RECAVA (FIS C03/01), RCESP (FIS C03/09), REDIAPP-Catalunya (FIS G03/170), y HERACLES (FIS G03/045) y por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, (Red HERACLES RD06/0009).

Correspondencia: Dr. J. Marrugat.
Unitat de Lípids i Epidemiologia Cardiovascular.
Institut Municipal d'Investigació Mèdica.
Dr. Aiguader, 80. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmarrugat@imim.es

Recibido el 10 de agosto de 2006.
Aceptado para su publicación el 3 de abril de 2007.

Estimating Cardiovascular Risk in Spain Using Different Algorithms

Introduction and objectives. Although its incidence is low, cardiovascular disease is the most common cause of morbidity and mortality in Spain. A number of different algorithms can be used to calculate cardiovascular disease risk for primary prevention, but their ability to identify patients who will experience a cardiovascular event is not well understood. The objective of this study was to compare the results of using the original Framingham algorithm and two adaptations for low-risk countries: the REGICOR (Registre Gironí del cor) and SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) algorithms.

Methods. All cardiovascular events during 5-year follow-up in a cohort of patients without coronary disease in nine autonomous Spanish regions were recorded. The levels of different cardiovascular risk factors were measured between 1995 and 1998. Participants were considered high-risk if their 10-year risk was $\geq 20\%$ with

the Framingham algorithm, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ or $\geq 20\%$ with REGICOR, and $\geq 5\%$ with SCORE.

Results. In total, 180 (3.1%) coronary events (112 in men and 68 in women) occurred among the 5732 (57.3% female) participants during follow-up. Of these, 43 died from cerebrovascular disease, and 24 had a non-coronary vascular event. The REGICOR algorithm had the highest positive predictive value for coronary and cardiovascular disease in all age groups. Moreover, with a 10-year risk limit of 10%, it classified less of the population aged 35-74 years as high-risk (i.e., 12.4%) than the Framingham algorithm (i.e., 22.4%). The SCORE and Framingham algorithms classified 8.4% and 16.6% of the population aged 35-64 years, respectively, as having a high cardiovascular disease risk; with REGICOR, the figure was 7.5%.

Conclusions. The REGICOR adapted algorithm was the best predictor of cardiovascular events and classified a smaller proportion of the Spanish population aged 35-74 years as high risk than alternative algorithms.

Key words: *Coronary disease. Risk factors. Hypercholesterolemia. Cardiovascular risk.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

CI: cardiopatía isquémica.

ECV: enfermedad cardiovascular.

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

REGICOR: REGistre Gironí del COR.

SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation.

VERIFICA: Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV), especialmente la cardiopatía isquémica (CI), es una de las causas de muerte más frecuentes en nuestro medio¹. Su elevada letalidad en España es similar a la de otros países industrializados^{2,3}. Sin embargo, la incidencia de la ECV en general y de la CI en particular es de las más bajas del mundo⁴.

Las ecuaciones de Framingham han constituido una herramienta extraordinariamente útil para el cribado y la prevención primaria en los países de elevada incidencia de enfermedad coronaria y cardiovascular⁵. Sin embargo, sobreestiman el riesgo de enfermedad coronaria en mayor o menor grado en varios países⁶⁻¹⁰. El Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice recomienda utilizar las ecuaciones de riesgo Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), y recomienda enfáticamente que las guías de prevención cardiovascular se adapten a las características de la población de cada país en el que se van a utilizar¹¹.

Una parte de esta adaptación incluye la función de riesgo. Se dispone de una metodología validada para adaptar la función de Framingham a la realidad de cada país que permite obtener una predicción fiable y precisa de los acontecimientos coronarios¹²; el grupo del REGistre Gironí del COR (REGICOR) la utilizó para adaptar la función de Framingham a los datos de prevalencia poblacional de factores de riesgo y a la tasa de acontecimientos coronarios observados en España^{10,13,14}. El estudio Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada (VERIFICA) ha demostrado recientemente la fiabilidad y la precisión de la adaptación REGICOR en España¹⁵.

Esta multiplicidad de funciones de riesgo cardiovascular hace necesario analizar comparativamente su rendimiento operativo (sensibilidad, especificidad y valores predictivos), así como la proporción de población clasificada de alto riesgo, para seleccionar la más adecuada para la práctica clínica en España.

Comparamos el rendimiento de la función de Framingham original¹⁶, la adaptada de REGICOR¹³ y SCORE¹⁷ para países de bajo riesgo de ECV, en términos de capacidad de clasificación, es decir, sensibilidad, especificidad y valores predictivos. También valoramos las características diferenciales de los pacientes considerados como de riesgo elevado por las diversas funciones, y la proporción de población clasificada de alto riesgo.

MÉTODOS

Diseño

Estudio de cohortes de 5.732 participantes de 35-74 años (fig. 1), 4.427 seleccionados de manera aleatoria y retrospectiva en 67 centros de salud españoles de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi, Extremadura, Galicia, Islas Baleares, Madrid y Navarra, entre personas de las que se disponía de datos basales (1996-1998), y 1.305 procedentes de una cohorte poblacional representativa seleccionada en 1995, seguidas prospectivamente¹⁸.

Todos los sujetos estaban inicialmente libres de CI, accidente cerebrovascular o arteriopatía periférica, y tenían datos fiables entre enero de 1995 y diciembre de 1998 de presión arterial (PA), colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), consumo de tabaco y diabetes.

Para su inclusión era preciso disponer de información sobre el estado del paciente al final del período de seguimiento (5 años) y la posibilidad de realizar su seguimiento en el futuro.

Tamaño muestral

El número de acontecimientos coronarios registrados a los 5 años en el estudio VERIFICA (n = 180) permite estimar la sensibilidad de las pruebas con in-

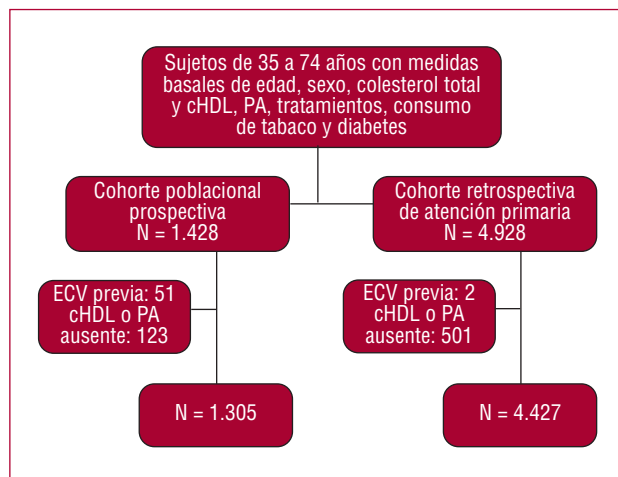


Fig. 1. Diagrama de flujo de la inclusión de participantes en las cohortes combinadas.

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; PA: presión arterial.

tervalos de confianza (IC) del 95% de ± 7 unidades porcentuales, asumiendo que la sensibilidad fuera del 40%. La especificidad se puede estimar con un IC del 95% inferior a ± 2 unidades porcentuales, asumiendo que se sitúe alrededor del 80%, ya que el número de pacientes sin acontecimientos coronarios fue de 5.552¹⁵.

Medidas

En la cohorte poblacional, todos los factores de riesgo cardiovascular se midieron de forma estandarizada¹⁸. Se consideró diabéticos a los participantes previamente diagnosticados, en tratamiento antidiabético o con una glucemia > 125 mg/dl en el examen inicial. Se consideró hipertensos a los previamente diagnosticados, que recibían tratamiento antihipertensivo o que tuvieran una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg en el examen inicial. Los fumadores de al menos un cigarrillo/día en el año precedente se consideraron fumadores. A los 5 años se realizó un seguimiento telefónico mediante cuestionario estructurado para valorar la aparición de los acontecimientos de interés, y un examen para realizar un electrocardiograma. Se revisaron, además, las historias clínicas de atención primaria y hospitalaria de los participantes incluidos que habían sido hospitalizados durante el seguimiento.

En la cohorte de atención primaria, todos los participantes incluidos disponían de medidas fiables de la PA, el colesterol total, el cHDL, el consumo de tabaco, la diabetes y sus tratamientos farmacológicos en los 5 años previos a la inclusión en el estudio. Para establecer la fecha de inicio de seguimiento, y por tanto, la de los valores basales de los factores de riesgo, se consideró la fecha de determinación del

colesterol total. Si se disponía de más de una medida de la PA o de los lípidos, se calculaba la media atendiendo a los siguientes criterios: se anotaba la media de las primeras 2 determinaciones consecutivas de colesterol total y cHDL en el período de 3 meses más antiguo o el valor aislado más antiguo entre enero de 1996 y diciembre de 1998. Si había una determinación de colesterol total aislado y posteriormente una de colesterol total y cHDL, se registraba la media de los dos colesteroles totales y el valor del cHDL de la segunda determinación. Se anotaban los valores de PA más cercanos a la fecha de las medidas de colesterol utilizadas del siguiente modo: la media de las 2 o 3 medidas consecutivas en los 6 meses más próximos a la fecha de la primera determinación de colesterol del apartado anterior, o el valor más próximo si no se disponía de valores consecutivos en 6 meses. Se asumió que todos los pacientes con tratamiento farmacológico habían recibido el consejo dietético correspondiente¹⁵. El médico de familia se puso en contacto con todos los pacientes durante el período de recogida de datos del estudio para conocer su situación actual y determinar si habían experimentado alguna ECV no registrada en la historia clínica.

Los acontecimientos valorados fueron, para las ecuaciones de Framingham y REGICOR, los acontecimientos coronarios mortales y no mortales (incluida la angina de pecho de inicio), y para SCORE, los acontecimientos cardiovasculares mortales (coronarios, cerebrales, insuficiencia cardíaca y arteriopatía periférica). El diagnóstico de los acontecimientos de interés se realizó mediante los criterios estandarizados¹⁵.

Control de calidad de la información

Se muestreó al azar un 15% de casos seleccionados para que 3 monitores independientes (médicos previamente entrenados) verificaran los datos recogidos en las historias clínicas correspondientes. La concordancia hallada fue muy buena¹⁵.

Seguimiento

Se presentan los datos del seguimiento realizado durante el año 2003, censurados a 5 años.

Acontecimientos de interés

Se ha considerado la aparición de angina de pecho de cualquier tipo con cambios electrocardiográficos durante el dolor, prueba de esfuerzo con o sin isótopos o coronariografía positivas, infarto agudo de miocardio sintomático no fatal, accidente cerebrovascular no mortal, muerte por ECV, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva, y otras causas de muerte.

TABLA 1. Características globales y por sexos de la población estudiada

| | Global (n = 5.732) | Mujeres (n = 3.285) | Varones (n = 2.447) |
|---|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Edad (años)* | 56,3 ± 10,5 | 56,8 ± 10,4 | 55,7 ± 10,6 |
| Diabetes | 16,4% | 14,6% | 18,8% |
| PAS (mmHg)* | 135 ± 18 | 135 ± 19 | 135 ± 18 |
| PAD (mmHg)* | 81 ± 11 | 81 ± 11 | 82 ± 10 |
| PA (categorías) (mmHg) | | | |
| Óptima: PAS < 120 y PAD < 80 | 13,2% | 14,2% | 11,7% |
| Normal: PAS 120-129 o PAD 80-84 | 17,4% | 16,7% | 18,3% |
| Normal-alta: PAS 130-139 o PAD 85-89 | 22,2% | 20,6% | 24,3% |
| Grado I: PAS 140-159 o PAD 90-99 | 33,6% | 34,7% | 32,1% |
| Grados II-III: PAS ≥ 160 o PAD ≥ 100 | 13,6% | 3,7% | 13,5% |
| Diagnóstico previo de hipertensión | 44,8% | 47,2% | 41,7% |
| Tratamiento farmacológico para hipertensión | 30,9% | 33,8% | 27,3% |
| Colesterol total (mg/dl)* | 232 (42) | 234 (42) | 229 (41) |
| Categorías colesterol total (mg/dl) | | | |
| < 160 | 3,8% | 3,3% | 4,4% |
| 160-199 | 18,4% | 17,4% | 19,6% |
| 200-239 | 35,9% | 35,1% | 37,1% |
| 240-279 | 30,1% | 30,8% | 29,2% |
| ≥ 280 | 11,8% | 13,4% | 9,7% |
| cHDL (mg/dl)* | 54 ± 15 | 58 ± 14 | 49 ± 14 |
| Categorías de cHDL (mg/dl) | | | |
| < 35 | 6,4% | 2,9% | 11,2% |
| 35-44 | 21,8% | 13,7% | 32,7% |
| 45-49 | 15,6% | 15,4% | 16,0% |
| 50-59 | 25,6% | 27,8% | 22,6% |
| ≥ 60 | 30,6% | 40,3% | 17,6% |
| Tratamiento farmacológico hipercolesterolemia | 11,5% | 12,1% | 10,6% |
| Fumadores o ex fumadores < 1 año | 24,7% | 10,6% | 43,8% |
| Antecedentes patológicos: ECV | 1,7% | 1,3% | 2,2% |
| Insuficiencia cardíaca | 1,2% | 1,2% | 1,1% |
| Enfermedad vascular periférica | 1,1% | 0,5% | 1,8% |
| Enfermedad valvular | 1,6% | 1,4% | 1,8% |
| Acontecimientos observados a 5 años según curva de Kaplan-Meier (%) | 3,2 | 1,7 | 4,0 |
| Número acontecimientos coronarios en el seguimiento | | | |
| Infarto de miocardio mortal | 16 | 9 | 7 |
| Infarto de miocardio | 47 | 11 | 36 |
| Angina | 117 | 48 | 69 |
| Cualquier tipo de acontecimiento coronario | 180 | 68 | 112 |

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; ECV: enfermedad cerebrovascular; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

*Media ± desviación estándar.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por los comités éticos de la Fundación Jordi Gol i Gurina y del Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria de Barcelona.

Análisis estadístico

Se ha calculado el riesgo a 5 años para cada individuo según la función de Framingham original¹⁶, la adaptada de REGICOR¹³ y la de SCORE¹⁷ para países de bajo riesgo. La tasa de acontecimientos censurada a

los 5 años se ha calculado mediante tablas supervivencia de Kaplan-Meier.

El diseño de las funciones permitió estimar el riesgo en la población de 35-74 años con la ecuación de Framingham original y adaptada de REGICOR, y en la de 35-65 años con SCORE.

Para la función original de Framingham se utilizó el punto de corte del 20% de riesgo a 10 años para determinar un riesgo elevado. Se consideraron puntos de corte en el 10, el 15 y el 20% de riesgo a 10 años con la función de REGICOR, y para la función SCORE, el recomendado del 5%. En los menores de 60 años que

TABLA 2. Comparación de las características de las personas con cardiopatía isquémica y sin ella durante los 5 años de seguimiento

| | Sin CI en el seguimiento (n = 5.552) | Con IAM o angina en el seguimiento (n = 180) | p |
|---|--------------------------------------|--|---------|
| Edad (años)* | 56,2 ± 10,5 | 62,0 ± 8,8 | < 0,001 |
| Varones | 42,1% | 62,2% | < 0,001 |
| Hipertensión grados I-III | 46,8% | 60,6% | < 0,001 |
| PAS* (mmHg) | 135 ± 18 | 141 ± 18 | < 0,001 |
| PAD* (mmHg) | 81 ± 11 | 83 ± 9 | 0,052 |
| Colesterol total* (mg/dl) | 232 ± 42 | 233 ± 42 | 0,625 |
| cHDL < 45 mg/dl | 27,6% | 46,1% | < 0,001 |
| cHDL* (mg/dl) | 54 ± 15 | 47 ± 12 | < 0,001 |
| Fumadores (o ex fumadores < 1 año) | 24,3% | 38,9% | < 0,001 |
| Diabetes | 16,0% | 30,0% | < 0,001 |
| Diagnóstico previo de hipertensión | 44,2% | 64,8% | < 0,001 |
| Tratamiento previo de hipertensión | 30,56% | 42,25% | 0,001 |
| Tratamiento previo de hipercolesterolemia | 11,3% | 16,7% | 0,028 |

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CI: cardiopatía isquémica sintomática; IAM: infarto de miocardio; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

*Media ± desviación estándar.

no alcanzaron el 5% de riesgo a los 10 años, también se ha calculado el SCORE extrapolado a 60 años de edad, tal como señala la Guía europea¹¹. Se han calculado tasas de incidencia a 5 años de CI y ECV. Se presentan también sus IC del 95%.

Se ha realizado un estudio descriptivo de la cohorte estudiada, y los valores se han presentado como la media ± desviación estándar en las variables cuantitativas y la proporción en las categóricas. Para las comparaciones entre dos grupos —por la presencia de acontecimientos o por la clasificación de alto riesgo—, se han aplicado las pruebas de la t de Student y de la χ^2 , respectivamente.

En todos los casos se ha fijado un valor de significación estadística bilateral de $p = 0,05$. Los análisis se realizaron con el programa S-Plus 2000 (Insightful Corporation, Seattle, WA, Estados Unidos) y SAS versión 8.2 (SAS Institute, Cary, N.C., Estados Unidos).

RESULTADOS

De las 5.732 personas incluidas, 3.285 eran mujeres (57,3%). En la tabla 1 se describen las características de la muestra estudiada según el sexo.

La concordancia entre los datos recogidos en el estudio y los registrados por los monitores fue elevada: kappa = 0,75 para los datos demográficos y factores de riesgo y kappa = 0,84 para los acontecimientos registrados durante el seguimiento. El coeficiente de correlación intraclass para las variables continuas (edad, colesterol total, cHDL, PAS y PAD) fue $\geq 0,90$ en todos los casos.

Durante los 5 años de seguimiento, presentaron algún episodio de CI 180 personas (3,1%; IC del 95%, 2,7-9,7%): 112 varones y 68 mujeres, y fallecieron por algún tipo de ECV 43 personas (0,75%; IC del 95%, 0,53-0,97%), 25 (1,0%) varones y 18 (0,5%) mujeres. El 46,6% de los acontecimientos cardiovasculares y el 69,8% de los fatales ocurrieron en personas de 65-74

años. En este período se observaron, además, 24 (0,4%; IC del 95%, 0,2-0,6) acontecimientos cardiovasculares no coronarios y 107 (1,9%; IC del 95%, 1,5-2,2) muertes por causas no cardiovasculares.

En la tabla 2 se muestran las diferencias entre los participantes según la aparición de algún episodio de CI. En los que lo presentaron se observó un mayor porcentaje de varones, así como una mayor prevalencia de los factores de riesgo estudiados, a excepción de la media de PAD y de colesterol total, que no presentaron diferencias entre los grupos. Pese a no haber diferencias significativas entre ambos grupos en la media de colesterol total, sí se observaron en el valor de cHDL, que fue inferior en los afectados de CI. En la tabla 3 se muestran las diferencias entre las personas que murieron por ECV y el resto. Las variables con diferencias significativas son las mismas que las observadas para la enfermedad coronaria, excepto en el porcentaje de fumadores y de individuos en tratamiento para la hipercolesterolemia, que son similares en ambos grupos.

En la tabla 4 se describen la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo de positivo de las tres funciones, así como el porcentaje de población que sería clasificado de alto riesgo con cada una de ellas, con distintos puntos de corte en el caso del REGICOR. La sensibilidad y la especificidad para predecir acontecimientos coronarios y cardiovasculares tienen una magnitud parecida en todas las funciones. REGICOR, con un punto de corte del 10 y el 15%, presenta el mayor valor predictivo positivo para ambos tipos de acontecimientos.

En la tabla 5 se comparan las características diferenciales de las personas clasificadas como de riesgo elevado mediante las funciones estudiadas. La función de REGICOR incluye mayor proporción de mujeres y de personas con cHDL < 45 mg/dl. El SCORE extrapolado y Framingham seleccionan un menor porcentaje de diabéticos en el grupo de alto riesgo.

TABLA 3. Comparación de las características de los participantes fallecidos por enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u otras cardiovasculares) y el resto de la muestra

| | Sin mortalidad cardiovascular (n = 5.689) | Con mortalidad cardiovascular (n = 43) | p |
|--|---|--|---------|
| Edad (años)* | 56,3 ± 10,5 | 65,3 ± 8,7 | < 0,001 |
| Varones | 42,6% | 58,1% | 0,040 |
| Hipertensión grados I-III | 47,1% | 67,4% | 0,008 |
| PAS* (mmHg) | 135 ± 18 | 147 ± 20 | < 0,001 |
| PAD* (mmHg) | 81 ± 11 | 83 ± 11 | 0,251 |
| Colesterol total* (mg/dl) | 232 ± 42 | 223 ± 37 | 0,162 |
| cHDL < 45 mg/dl | 28,0% | 51,2% | 0,001 |
| cHDL* (mg/dl) | 54 ± 15 | 47 ± 13 | 0,002 |
| Fumadores (o ex fumadores < 1 año) | 24,7% | 25,6% | 0,898 |
| Diabetes | 16,2% | 39,5% | < 0,001 |
| Diagnóstico previo de hipertensión | 44,6% | 81,0% | < 0,001 |
| Tratamiento previo de hipertensión | 30,8% | 55,8% | < 0,001 |
| Tratamiento previo hipercolesterolemia | 13,5% | 12,8% | 0,896 |

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CI: cardiopatía isquémica sintomática; IAM: infarto de miocardio; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

*Media ± desviación estándar.

En la tabla 6 mostramos el análisis comparativo de los casos de 35-64 años con riesgo alto discordante entre REGICOR y SCORE. Los pacientes considerados de riesgo según la función REGICOR, pero no por SCORE, presentan un colesterol total más elevado y un cHDL menor que los clasificados de alto riesgo por SCORE y no por REGICOR.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra que más de la mitad de los acontecimientos coronarios se produce en personas que estas funciones no clasifican como de alto

riesgo. La sensibilidad de todas las funciones y puntos de cortes estudiados es baja (< 60%) para detectar casos de CI en el seguimiento a 5 años. Hay una considerable variabilidad según la función y los puntos de corte utilizados en el porcentaje y las características de los candidatos seleccionados para recibir un posible tratamiento con hipolipemiantes. El porcentaje de población de 35-74 años seleccionada oscila entre el 0,8 y el 22,4% según la función. Para seleccionar juiciosamente a la población candidata para recibir intervención farmacológica de forma que se eviten tratamientos innecesarios, se precisa un equilibrio entre sensibilidad y especificidad de la

TABLA 4. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de las diferentes tablas y puntos de corte de riesgo de cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular

| | Cardiopatía isquémica (n = 180) | | | Enfermedad cardiovascular (n = 247) | | | Población de alto riesgo (%) |
|----------------------|---------------------------------|-------------------|---------|-------------------------------------|-------------------|---------|------------------------------|
| | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | VPP (%) | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | VPP (%) | |
| 35-74 años | | | | | | | |
| Framingham 20% | 57,3 | 78,5 | 6,9 | 53,4 | 78,9 | 10,0 | 22,4 |
| REGICOR 20% | 4,9 | 98,2 | 6,9 | 4,0 | 98,2 | 8,8 | 1,9 |
| REGICOR 15% | 16,4 | 95,4 | 8,9 | 15,2 | 95,5 | 13,0 | 4,9 |
| REGICOR 10% | 36,8 | 88,3 | 8,0 | 32,8 | 88,5 | 11,1 | 12,4 |
| SCORE 5% | | | | | | | |
| No aplicable | | | | | | | |
| 35-64 años | | | | | | | |
| Framingham 20% | 59,2 | 84,2 | 6,7 | 53,4 | 84,5 | 9,6 | 16,6 |
| REGICOR 20% | 5,7 | 99,3 | 13,7 | 3,6 | 99,3 | 13,7 | 0,8 |
| REGICOR 15% | 17,4 | 97,9 | 14,0 | 13,5 | 98,0 | 17,1 | 2,4 |
| REGICOR 10% | 33,8 | 93,0 | 8,5 | 29,4 | 93,2 | 11,7 | 7,5 |
| SCORE 5% | 33,9 | 92,1 | 7,7 | 32,7 | 92,4 | 11,7 | 8,4 |
| SCORE extrapolado 5% | 51,5 | 84,2 | 5,9 | 48,6 | 84,5 | 8,8 | 16,5 |

REGICOR: REgistre Gironí del COR; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation (no se puede usar más allá de los 64 años); SCORE extrapolado: en los menores de 60 años que no alcanzaron el 5% de riesgo a 10 años también se ha calculado el SCORE extrapolado a 60 años de edad; VPP: valor predictivo de positivo.

TABLA 5. Comparación de las características de las personas menores de 65 años con riesgo alto a 10 años según las tres funciones

| | Framingham ≤ 20% (n = 698) | REGICOR* ≥ 10% (n = 315) | SCORE ≥ 5% (n = 352) | SCORE extrapolado ≥ 5% (n = 693) |
|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--|
| Edad (años)* | 57,3 ± 5,3 | 58,8 ± 4,2 | 60,9 ± 2,8 | 54,8 ± 7,6 |
| Varones | 74,6% | 65,1% | 73,9% | 78,4% |
| Hipertensión grados I-III | 72,3% | 80,3% | 79,0% | 74,9% |
| PAS* (mmHg) | 145 ± 17 | 148 ± 17 | 150 ± 17 | 148 ± 17 |
| PAD* (mmHg) | 86 ± 10 | 87 ± 10 | 86 ± 10,2 | 87 ± 10 |
| Colesterol total* (mg/dl) | 248 ± 40 | 251 ± 41 | 244 ± 42 | 247 ± 41 |
| cHDL < 45 mg/dl | 62,2% | 71,4% | 41,2% | 44,2% |
| cHDL* (mg/dl) | 43 ± 10 | 41 ± 8 | 49 ± 13 | 49 ± 14 |
| Fumadores (o ex fumadores < 1 año) | 53,2% | 58,4% | 55,4% | 63,5% |
| Diabetes | 45,4% | 61% | 60,2% | 50,9% |
| Diagnóstico de hipertensión | 60,0% | 67,8% | 67,0% | 60,0% |
| Tratamiento de hipertensión | 39,9% | 46,9% | 46,6% | 39,8% |
| Tratamiento de hipercolesterolemia | 22,0% | 22,8% | 20,2% | 18,5% |
| Acontecimientos coronarios | 7,9% | 10,2% | 8,5% | 7,1% |
| Acontecimientos cardiovasculares | 11,2% | 13,7% | 12,8% | 10,5% |

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; REGICOR: REGistre Gironí del COR; SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation; SCORE extrapolado: en los menores de 60 años que no alcanzaron el 5% de riesgo a 10 años, también se ha calculado el SCORE extrapolado a 60 años de edad.

*Media ± desviación estándar.

prueba de cribado. Los tratamientos disponibles producen una reducción relativa de riesgo limitada al 30% aproximadamente¹⁴. En este sentido, la función REGICOR, con un punto de corte en el 10% a los 10 años, puede utilizarse en los grupos de edad más avanzados y proporciona un buen equilibrio entre sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo. Además, clasifica de riesgo elevado a una proporción razonable de la población. En la población en la que es aplicable, el SCORE extrapolado como indican las guías de práctica clínica¹⁹ clasifica la

misma proporción de alto riesgo que la función de Framingham original. Ambas funciones sobreestiman de forma similar el número de acontecimientos observado en la población española^{15,20}.

Es fundamental adaptar las ecuaciones de riesgo en los países con baja incidencia de enfermedad coronaria, como España^{11,15,17}. En estos países, la mayoría de la población se situará en riesgos muy bajos, aunque nunca nulos. En consecuencia, la mayoría de los acontecimientos cardiovasculares ocurrirá en la población de bajo riesgo.

TABLA 6. Comparación de las características de las personas con riesgo alto discordante entre las funciones de riesgo REGICOR (REGistre Gironí del Cor) y el sistema SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) para países de bajo riesgo (edad, 35-64 años)

| | REGICOR ≥ 10% y SCORE < 5% (n = 104) | REGICOR < 10% y SCORE ≥ 5% (n = 141) | p |
|------------------------------------|---|---|---------|
| Edad (años)* | 55,4 ± 4,3 | 61,5 ± 2,3 | < 0,001 |
| Varones | 38,5% | 67,4% | < 0,001 |
| Hipertensión arterial grados I-III | 81,7% | 78,0% | 0,476 |
| PAS (mmHg)* | 145 ± 16 | 150 ± 17 | 0,011 |
| PAD (mmHg)* | 89 ± 10 | 86 ± 10 | 0,049 |
| Colesterol total (mg/dl) | 255 ± 42 | 237 ± 43 | 0,001 |
| cHDL < 45 mg/dl | 87,5% | 7,8% | < 0,001 |
| cHDL (mg/dl)* | 38 ± 6 | 60 ± 13 | < 0,001 |
| Fumadores (o ex fumadores < 1 año) | 41,3% | 38,3% | 0,630 |
| Diabetes | 54,8% | 54,6% | 0,975 |
| Acontecimientos coronarios | 10,6% | 6,4% | 0,236 |
| Acontecimientos cardiovasculares | 11,5% | 9,9% | 0,686 |

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; REGICOR, REGistre Gironí del COR; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation.

*Media ± desviación estándar.

Los pacientes que presentaron algún acontecimiento coronario en relación con los que no lo hicieron tenían inicialmente más factores de riesgo cardiovascular, incluida una menor concentración de cHDL, pero no valores superiores de colesterol total, lo que coincide con otras observaciones^{21,22}. Parece, pues, importante que la función para el cálculo del riesgo en España considere la concentración de cHDL.

Se debate aún si los pacientes con diabetes y sin CI presentan un riesgo coronario asimilable al de los pacientes con CI previa^{19,23}. El riesgo coronario de los pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria es aproximadamente la mitad que el de los pacientes sin diabetes que presentan ya CI^{24,25}. Indiscutiblemente, la diabetes es un factor de riesgo cardiovascular que ha de considerarse en las funciones. Framingham original y REGICOR lo incluyen en sus funciones, mientras SCORE no diferenció a estos pacientes en su muestra. En pacientes diabéticos, la función REGICOR, frente a UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) y Framingham original, es la única que no presenta diferencias significativas entre los casos observados y los esperados²⁶. El riesgo asociado con la diabetes debería probablemente incluir su tiempo de evolución, así como la presencia de complicaciones, como la albuminuria.

Las diferentes funciones no concuerdan en la totalidad de individuos catalogados de riesgo. La principal diferencia en los factores modificables entre las poblaciones clasificadas de riesgo únicamente por una ecuación radica en el mayor número de individuos con alteraciones del colesterol (colesterol total elevado y/o cHDL bajo) entre los clasificados de riesgo sólo por REGICOR frente a los clasificados de riesgo sólo por SCORE.

Características y limitaciones del estudio

Sin ser representativa de la población de cada una de las Comunidades Autónomas, la muestra utilizada contiene participantes de las zonas más pobladas de España y el tamaño muestral ha sido suficiente para obtener un resultado concluyente.

El seguimiento de la parte retrospectiva de nuestra cohorte podría implicar algún sesgo de información que se procuró minimizar realizando la selección en centros de salud cuyas historias clínicas tuvieran sistemas de registro fiables. Para ser incluidos en el estudio, tenía que ser posible conocer el estado de salud de los pacientes mediante contacto personal o telefónico y verificar supuestos eventos cardiovasculares, así como la causa de la muerte en su caso, comunicados por el propio paciente o sus familiares, respectivamente, si no constaban ya en la historia clínica.

La cohorte retrospectiva está constituida por población atendida que presenta una prevalencia de factores de riesgo cardiovascular superior a la de la población

general. Esta situación no permite calcular la incidencia poblacional de la enfermedad. El estudio no se diseñó con el objetivo de obtener una muestra representativa de la población, ya que para validar una ecuación de riesgo se precisa una muestra representativa de cada una de las categorías de riesgo.

Una limitación inevitable de los estudios de cohorte contemporáneos es que no se puede soslayar la intervención (farmacológica o no) durante el período de seguimiento que puede modificar los factores de riesgo estudiados del participante. La población estudiada que desarrolló un acontecimiento coronario recibía con más frecuencia tratamiento hipotensor e hipocolesterolemiante al inicio del seguimiento en 1995. En cambio, no se detectaron diferencias en el tratamiento previo hipocolesterolemiante entre los pacientes con y sin acontecimientos cardiovasculares mortales. El ajuste por tratamiento en los modelos, sin embargo, no modificó los resultados¹⁵.

Implicaciones clínicas

La prevención primaria de la ECV ha sido un tema controvertido²⁷⁻³³. La elección de la función más adecuada para cada país debería basarse en pruebas científicas, así como adaptarse a sus necesidades y políticas de prevención¹¹. La función de REGICOR está adaptada a las características de la población española, se ha validado en dicha población¹⁵ y puede aplicarse entre los 65 y 74 años, edad en que se producen casi la mitad de los acontecimientos cardiovasculares y más de dos terceras partes de los mortales. Permite analizar separadamente el riesgo en la población diabética y proporciona la mejor capacidad predictiva para valorar a los individuos con alteraciones del colesterol^{13,14}.

Para entender la utilidad de las funciones de riesgo cardiovascular debe distinguirse entre pruebas diagnósticas de enfermedad y sistemas de cribado. El riesgo cardiovascular no es ninguna enfermedad que deba tratarse, sino una forma de racionalizar la selección de individuos para formular la mejor actuación posible de prevención primaria. Una función permite estimar un riesgo a escala poblacional, lo cual implica un elevado grado de incertidumbre al proyectarlo a escala individual. De ahí la escasa sensibilidad de las funciones. Una prueba diagnóstica con una sensibilidad del 50% no sería aceptable para determinar si un paciente tiene un infarto de miocardio al llegar con un dolor torácico a urgencias. Para una prueba de cribado que pretende proporcionar un instrumento que ayude a ordenar la prevención cardiovascular primaria, la importancia de esta característica es sólo relativa. La prevención con consejo sobre estilos de vida es universal y prácticamente independiente del grado de riesgo cardiovascular; y el resultado de la estimación de riesgo afecta casi exclusivamente a la decisión del tratamien-

to farmacológico de la dislipemia. Cabe destacar que no hay ningún estudio de intervención que haya seleccionado a los pacientes sobre la base de su riesgo coronario o cardiovascular. Para alcanzar el 100% de sensibilidad para detectar al grupo de personas que desarrollará un acontecimiento cardiovascular a 10 años debería tratarse a toda la población, y ni aún así se conseguirían evitar todos los acontecimientos, ya que la eficacia de los métodos preventivos es limitada. Los datos de la tabla 4 indican que, para mejorar unas tres unidades porcentuales la sensibilidad de la función REGICOR, la especificidad empeora aproximadamente en una unidad en la población de 35-74 años. Con la incidencia de acontecimientos observada esto implica que cada unidad de sensibilidad equivale a 1,8 individuos que desarrollarán algún acontecimiento coronario, y cada unidad de especificidad a unos 55 que no la desarrollarán. Un simple cálculo indica que, por cada individuo de 35-74 años con un futuro acontecimiento coronario o cardiovascular en general, que se identifique con una función de riesgo, la reducción de especificidad implica que aproximadamente 10 que no lo desarrollarían recibirán prevención o tratamiento. En la población de 35-64 años, la relación sería de 1 a 5, aproximadamente. Esta información debe permitir determinar hasta dónde es prudente llegar en el esfuerzo preventivo. La sensibilidad y la especificidad sólo dependen del punto de corte en el riesgo de una función a partir del cual se decide actuar farmacológicamente, por ejemplo.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados revelan que la función adaptada de REGICOR es la opción aplicable hasta los 74 años que muestra el mejor equilibrio en la capacidad de clasificación de riesgo de acontecimientos cardiovasculares en términos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de las ecuaciones de riesgo disponibles. Su aplicación permite la clasificación de alto riesgo a individuos con un perfil más adecuado para ser candidatos a tratamiento hipolipemiente.

BIBLIOGRAFÍA

- Marrugat J, Elosúa 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.
- Álvarez-León EE, Elosúa R, Zamora A, Aldasoro E, Galcerá J, Vanaclocha H, et al. Recursos hospitalarios y letalidad por infarto de miocardio. Estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:514-23.
- Gil M, Marrugat J, Sala J, Masiá R, Elosúa R, Albert X, et al, for the REGICOR Investigators. Relationship of Therapeutic Improvements and 28-Day Case Fatality in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction Between 1978 and 1993 in the REGICOR Study, Gerona, Spain. *Circulation.* 1999;99:1767-73.

- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J.* 1997;18:1231-48.
- Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L, Wilson PW. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. *Am Heart J.* 2004;148:16-26.
- Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, Wu Z, Wang W, Sun J, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA.* 2004;291:2591-9.
- Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ.* 2003;327:1267-73.
- Empana JP, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Evans A, Ruidavets J, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J.* 2003;24:1903-11.
- Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany—results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J.* 2003;24:937-45.
- Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosúa R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57:634-8.
- 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. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2003;24:1601-10.
- D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, for the 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.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:253-61.
- Ramos R, Solanas P, Cordon F, Rohlfs I, Elosúa R, Sala J, et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc).* 2003;121:521-6.
- Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosúa R, et al. For the VERIFICA (Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada) Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Comm Health.* 2007;61:40-7.
- 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.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
- Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al, and the REGICOR investigators. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Comm Health.* 1998;52:707-15.
- Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.
- Mostaza JM, Vicente I, Taboada M, Laguna F, Echániz A, Gracia Iglesias F, et al. La aplicación de las tablas del SCORE a varones de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo en comparación con la función de Framingham. *Med Clin (Barc).* 2005;124:487-90.

Comín E et al. Funciones de riesgo cardiovascular en España

21. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:107-13.
22. 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.
23. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-34.
24. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ.* 2002;324:1-5.
25. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL, for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109:855-60.
26. Jimeno J, Molist N, Franch J, Serrano V, Serrano L, Gracia R. Variabilidad en la estimación del riesgo coronario en la diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria.* 2005;35:30-6.
27. Katerndahl DA, Lawler WR. Variability in meta-analytic results concerning the value of cholesterol reduction in coronary heart disease: a meta-meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 1999;149:429-41.
28. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2000;321:1-5.
29. Do statins have a role in primary prevention? *Therapeutics letter (revista electrónica)* 2003 April-May [accedido 12 Feb 2007]. Disponible en: <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter48.htm>
30. Miguel García F, García Ortiz A, Montero Alonso MJ. Prevención primaria con estatinas, consenso y tablas de riesgo. *Aten Primaria.* 2005;36:31-8.
31. Jackson PR, Wallis EJ, Haq IU, Ramsay E. Statins for primary prevention: at what coronary risk is safety assured? *J Clin Pharmacol.* 2001;52:439-46.
32. Cucherat M, Lievre M, Gueyffier F. Clinical benefits of cholesterol lowering treatments. Meta-analysis of randomized therapeutic trials. *Presse Med.* 2000;29:965-76.
33. Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomised trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003;41:567-77.