



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica

TESIS DOCTORAL:

JUAN CARLOS ANDRÉS ORTEGA

“Factores asociados a la mortalidad y morbilidad cardiovascular en población dislipémica y diabética de la Comunidad Valenciana”.

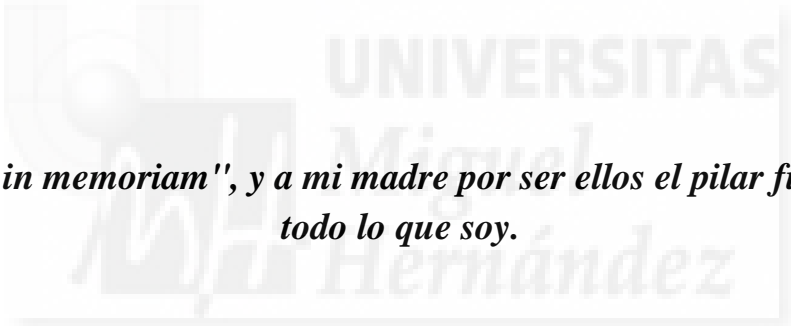
Estudio ESCARVAL-RISK.

DIRIGIDA POR EL PROFESOR:

Dr. Dº. Vicente Francisco Gil Guillén.

Hospital General Universitario de Elda, 2017.





A mi padre "in memoriam", y a mi madre por ser ellos el pilar fundamental en todo lo que soy.



AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. D. Vicente F. Gil Guillén, director de la Cátedra de Medicina de Familia, profesor titular del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández, Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria, por haber confiado en mí en todo momento, mi más sincero agradecimiento, porque he podido alcanzar con tu ayuda y por la gran capacidad científica, docente e investigadora de la que dispones, he podido alcanzar mi deseo académico, la realización de mi Tesis Doctoral.

Al equipo de compañeros y compañeras de la Unidad de Investigación del Hospital General Universitario de Elda, por estar siempre en colaboración en todo momento.

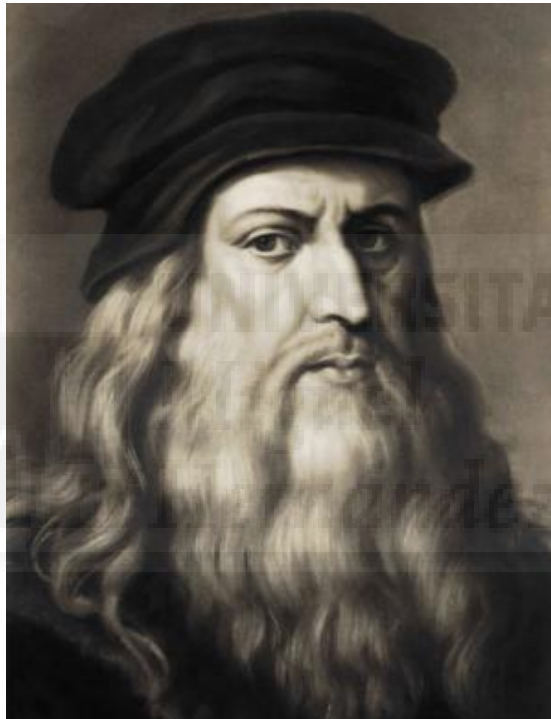
Al Servicio de Rehabilitación del Hospital General Universitario de Elda, en especial a todos los Fisioterapeutas, que componemos la Unidad de Fisioterapia, por su entrega y dedicación profesional, a las personas afectas con secuelas neurológicas, de etiología y/o comorbilidad cardiovascular, nuestra ayuda profesional les mejora su calidad de vida.

A, José López de los Mozos por estar siempre disponible a cualquier ayuda informática.

A todas y todos los pacientes que han contribuido para la realización de esta investigación que han sido muchas, les quiero expresar mi más profundo agradecimiento.

Y a toda mi familia y amigos, porque siempre confían en mí.





“Ninguna investigación humana puede ser denominada ciencia si no pasa por pruebas matemáticas”¹
Leonardo Da Vinci

¹ This image is in the public domain because its copyright has expired. This applies to Australia, the European Union and those countries with a copyright term of life of the author plus 70 years.



ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS MÁS UTILIZADOS

A1C	Hemoglobina A1C
ABUCASIS	Sistema informático datos clínicos pacientes AVS
AVS	Agencia Valencia de Salud
ACV	Accidente(s) cerebrovascular (es)
ACVA	Accidente cerebro vascular agudo
ADA	American Diabetes Association
AP	Atención primaria
C	Coefficiente de correlación
cHDL, HDL	Lipoproteína de alta densidad "colesterol bueno"
CI	Cardiopatía isquémica
CIBERDEM	Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas
CIOMS	Consejo de las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CT	Colesterol total
dL	Decilitro
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus. Tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DT	Desviación estándar
EAP	Equipo de Atención Primaria
ECV	Enfermedades cerebro vasculares
EE	Error estándar
EIC	Enfermedad isquémica coronaria
ENSE	Encuestas Nacionales de salud españolas
EPIC-Norfolk	European Prospective Investigation of Cancer).
ESCARVAL	Estudio Cardiometabólico Valenciano
ESCARVAL-RISK	Estudio Cardiometabólico Valenciano de riesgo
FG CKD-EPI	Filtrado glomerular método CKD
FG MDRD-	Filtrado glomerular método MDRD
FR	Factores de riesgo
FRCV	Factor de Riesgo Cardiovascular
FV	Fibrilación ventricular
GBA	Glucemia basal
GPC	Guías de práctica clínica
HbA1C	Hemoglobina
HTA	Hipertensión arterial
HGU-ELDA	Hospital General Universitario-Elda

IAM	Infarto agudo de miocardio
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
ICTUS	Infarto cerebral transitorio
IDF	Federación internacional de la diabetes
IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
ITB	Índice tobillo-brazo
ITG	Intolerancia a la glucosa
Log	Logaritmo
mg	Miligramos
n	Número de datos
OMS	Organización Mundial de la salud
OR	Odds-ratio
p	Nivel de significación
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PIN	Número de identificación personal
Qm	Quilomicrones
R2	Programa informático para estadística
RCV	Riesgo cardiovascular
RI	Resistencia a la insulina
TFG	Tasa de filtrado glomerular
TG	Triglicéridos
TSA	Tensión sistólica arterial
UMH	Universidad Miguel Hernández
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad LDL
cHDL	Colesterol HDL
cLDL	Colesterol LDL

ÍNDICE

1	RESUMEN	19
1.1	INTRODUCCIÓN	19
1.2	OBJETIVOS	19
1.3	MATERIAL Y MÉTODOS	19
1.4	RESULTADOS.....	20
1.5	CONCLUSIONES.....	21
2	ABSTRACT	25
3	INTRODUCCIÓN	33
3.1	Dislipemia.....	33
3.1.1	¿QUÉ ES LA DISLIPEMIA?	33
3.1.2	LA DISLIPEMIA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIO VASCULAR.	33
3.1.3	LAS EVIDENCIAS DE CAUSALIDAD EN LA DISLIPEMIA	39
3.2	LA DIABETES MELLITUS	43
3.2.1	¿Qué es la diabetes Mellitus?	43
3.2.2	Epidemiología de la Diabetes Mellitus.....	43
3.2.3	Tipos de diabetes	44
3.2.4	Clasificación de las diabetes Mellitus atendiendo a diversos criterios.	45
3.2.5	Criterios para el diagnóstico de DM '	48
3.2.6	LA DIABETES MELLITUS y FRCV	48
3.3	Los Factores de Riesgo Cardiovascular y El Riesgo Cardiovascular.	49
3.4	MORBIMORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	53
3.5	Evolución de la mortalidad y la morbilidad en España.	55
4	Comunidad Valenciana. Proyecto ESCARVAL-RISK	61
5	JUSTIFICACIÓN	65
6	HIPÓTESIS	69
7	OBJETIVOS:	73
8	MATERIAL Y MÉTODOS.	77
8.1	DISEÑO	77
8.2	MARCO.....	77
8.3	PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO	77
8.4	ESTUDIO DE VARIABLES Y MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	79
8.5	ASPECTOS ÉTICOS	80
8.5.1	Ética	80
8.5.2	Confidencialidad de los datos	80
8.5.3	Consentimiento informado.....	81
8.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	81
9	RESULTADOS	87
9.1	ANÁLISIS DE DATOS DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.	87
9.2	ANÁLISIS DE DATOS DE LOS PACIENTES CON DISLIPEMIA.	108

10	DISCUSIÓN	132
10.1	MODELOS PREDICTIVOS	132
10.2	Importancia de la diabetes mellitus y la dislipemia sobre los diferentes modelos predictivos cardiovasculares	135
10.3	Fortalezas y limitaciones	136
11	CONCLUSIONES.....	140
12	Referencias bibliográficas.....	144



ÍNDICE DE IMÁGENES

FIGURA 1.	<i>Modificado de Taskinen MR. Diabeticdyslipidemia. AtherosclerSuppl. 2002; 3:47-51.....</i>	38
FIGURA 1.	<i>cHDL como factor de riesgo, independiente de las concentraciones de cLDL (datos del estudio Framingham) 41</i>	
FIGURA 2.	<i>Incidencia de accidentes coronarios (por 1000 individuos en un periodo de 6 años) según niveles de TG y de HDL (datos del estudio PROCAM). Eje de abscisas: cifra de triglicéridos. Eje de ordenadas: cifra de cHDL</i>	42
FIGURA 3.	<i>Categoría de riesgo y prioridades.....</i>	51
FIGURA 4.	<i>Tabla SCORE: riesgo a 10 años de ECV mortal; SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.....</i>	52
FIGURA 5.	<i>Tabla de riesgo relativo derivada de la conversión SCORE de</i>	52
	<i>mol/l a mg/dl: 8 = 310; 7 = 270; 6 = 230; 5 = 190; 4 = 155.</i>	52
FIGURA 6.	<i>Causas de defunción en el mundo en 2015</i>	53
FIGURA 7.	<i>Causas de defunción en el mundo en 2000</i>	53
FIGURA 8.	<i>Causas de defunción en países de ingresos altos 2015.</i>	54
FIGURA 9.	<i>A Proporción de muertes debido a las causas más importantes en Europa entre hombres.</i>	55
	<i>B Mujeres. Último año disponible.</i>	55
FIGURA 10.	<i>Tasa de mortalidad hospitalaria por enfermedades del sistema circulatorio.....</i>	56
FIGURA 11.	<i>Tasa de morbilidad hospitalaria por enfermedades del sistema circulatorio</i>	56
FIGURA 12.	<i>Causas de muerte en España, 2015. Hombres y mujeres.....</i>	57
FIGURA 13.	<i>Causas de muerte en España, 2015. Por grupos de edad.</i>	57
FIGURA 14.	<i>Diagrama de flujo del estudio ESCARVAL.....</i>	78
FIGURA 15.	<i>Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes.</i>	96
FIGURA 16.	<i>Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes.....</i>	96
FIGURA 17.	<i>Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según género.</i>	97
FIGURA 18.	<i>Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según género..</i>	97
FIGURA 19.	<i>Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según hábito tabáquico.</i>	98
FIGURA 20.	<i>Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según hábito tabáquico</i>	99
FIGURA 21.	<i>Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de hipertensión.....</i>	100
FIGURA 22.	<i>Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de hipertensión.</i>	100
FIGURA 23.	<i>Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de hipertensión, según el diagnóstico previo de dislipemia.</i>	101
FIGURA 24.	<i>Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de dislipemia.</i>	102
FIGURA 25.	<i>Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de fibrilación auricular.....</i>	103
FIGURA 26.	<i>. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de fibrilación auricular.....</i>	103
FIGURA 27.	<i>Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de insuficiencia renal estimada mediante la formulación CKD.EPI.</i>	104
FIGURA 28.	<i>Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de insuficiencia renal estimada mediante la formulación CKD.EPI.</i>	104
FIGURA 29.	<i>Relación de parámetros basales con el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes diabéticos. Modelos univariantes de regresión de Cox utilizando splines penalizados, con la mediana de cada parámetro como referencia para el cálculo de hazard ratios.</i>	105
FIGURA 30.	<i>Curva de calibración del modelo.....</i>	107
FIGURA 31.	<i>Nomograma para la predicción de morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con efectos lineales.....</i>	107
FIGURA 32.	<i>. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia.</i>	118
FIGURA 33.	<i>. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia.</i>	118

FIGURA 34.	Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según género.....	119
FIGURA 35.	Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico de dislipemia, según género.	120
FIGURA 36.....		120
FIGURA 37.	Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según hábito tabáquico.	121
FIGURA 38.	Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según hábito tabáquico.	121
FIGURA 39.	Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de diabetes.	122
FIGURA 40.	Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia,, según el diagnóstico previo de diabetes.	123
FIGURA 41.	Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de hipertensión.	124
FIGURA 42.	Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de hipertensión.	124
FIGURA 43.	Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de fibrilación auricular.....	125
FIGURA 44.	Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de fibrilación auricular.....	126
FIGURA 45.	Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de insuficiencia renal estimada mediante la formulación CKD.EPI.	126
FIGURA 46.	Relación de parámetros basales con el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con dislipemia. Modelos univariantes de regresión de Cox utilizando splines penalizados, con la mediana de cada parámetro como referencia para el cálculo de hazard ratios.	127
FIGURA 47.	Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de insuficiencia renal estimada mediante la formulación CKD.EPI.	128
FIGURA 48.	Curva de calibración del modelo	128
FIGURA 49.	Nomograma para la predicción de morbimortalidad cardiovascular en pacientes dislipémicos. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con efectos lineales.....	129
FIGURA 50.	Se observa el resultado de esa revisión sistemática y señalado con fechas los 5 factores de riesgos cardiovascular que hemos comentado.	136

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	<i>Riesgo relativo de enfermedad coronaria en función de la cifra de triglicéridos y HDL (datos del Helsinki HeartStudy)</i>	42
Tabla 2:	<i>Otros tipos específicos de diabetes</i>	45
Tabla 3:	<i>Clasificación de la Diabetes Mellitus realizada por el comité de expertos de la ADA y la OMS, de acuerdo con las causas de la enfermedad</i>	46
Tabla 4:	<i>Criterios para el diagnóstico de DM. Comité de Expertos ADA</i>	48
Tabla 5:	<i>2015. Elaboración propia a partir de los datos del INE⁷⁰ en %</i>	58
Tabla 6:	<i>Criterios de inclusión de los pacientes en el estudio ESCARVAL-RISK</i>	78
Tabla 7:	<i>Métodos de obtención de datos y variables principales de estudio del estudio ESCARVAL-RISK</i>	79
Tabla 8:	<i>Características basales de los pacientes diabéticos</i>	90
Tabla 9:	<i>Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes</i>	91
Tabla 10:	<i>Comparación de las características de los pacientes con diabetes según presenten o no morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento</i>	92
Tabla 11:	<i>Comparación de las características de los pacientes con diabetes según presenten o no morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento según género</i>	93
Tabla 12:	<i>Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según género</i>	97
Tabla 13:	<i>Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según hábito tabáquico</i>	98
Tabla 14:	<i>Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de hipertensión</i>	99
Tabla 15:	<i>Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de dislipemia</i>	101
Tabla 16:	<i>Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de hipertensión, según el diagnóstico previo de fibrilación auricular</i>	102
Tabla 17:	<i>Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de insuficiencia renal estimada mediante la formulación CKD.EPI</i>	103
Tabla 18:	<i>Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predecir morbimortalidad cardiovascular</i>	106
Tabla 19:	<i>Características basales de los pacientes dislipémicos</i>	111
Tabla 20:	<i>Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia</i>	114
Tabla 21:	<i>Comparación de las características de los pacientes con dislipemia según presenten o no morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento</i>	114
Tabla 22:	<i>Comparación de las características de los pacientes con dislipemia según presenten o no morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento según género</i>	116
Tabla 23:	<i>Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según género</i>	119
Tabla 24:	<i>Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según hábito tabáquico</i>	120
Tabla 25:	<i>Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de diabetes</i>	122
Tabla 26:	<i>Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de hipertensión</i>	123
Tabla 27:	<i>Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de hipertensión, según el diagnóstico previo de fibrilación auricular</i>	125
Tabla 28:	<i>Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de insuficiencia renal estimada mediante la formulación CKD.EPI</i>	126
Tabla 29:	<i>Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predecir morbimortalidad cardiovascular</i>	128







1 RESUMEN

1.1 INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus y la dislipemia son dos enfermedades muy prevalentes en la población española. Se consideran factores de riesgo cardiovascular mayores y están asociadas a eventos cardiovasculares, siendo la cardiopatía isquémica la más prevalente.

En nuestro país el grupo de enfermedades del aparato circulatorio se mantiene como la primera causa de muerte, con una tasa de 267,6 fallecidos cada 100.000 habitantes y cuando se analizan las causas de muerte en el mundo, las más prevalentes son: la cardiopatía isquémica y el accidente cerebro vascular. En España aunque la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular ha disminuido, la morbilidad hospitalaria ha aumentado.

1.2 OBJETIVOS

Tres son los objetivos planteados en éste trabajo:

- Identificar variables asociadas a la morbimortalidad cardiovascular en pacientes adultos con diagnóstico establecido de dislipemia y diabetes mellitus.
- Desarrollar, a partir de dichas variables, modelos predictivos de morbimortalidad cardiovascular, que permitan predecir la morbilidad y mortalidad cardiovascular a 5 años en pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia y diabetes mellitus.
- Generar una Escala Predictiva de Riesgo Cardiovascular propia de la Comunidad Valenciana, en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus y dislipemia, considerando los otros factores de riesgo cardiovascular, mediante el análisis de la incidencia de eventos cardiovasculares y de mortalidad cardiovascular y sus factores asociados.

1.3 MATERIAL Y MÉTODOS

Esta investigación se realiza dentro del estudio ESCARVAL- RISK. Se trata un diseño observacional, longitudinal, prospectivo y de cohorte. La muestra de estudio se seleccionó en un proceso bietápico, que ha involucrado el reclutamiento de

profesionales clínicos y sus pacientes ambulatorios. Se seleccionó de forma consecutiva a todos los pacientes de 30 años o más, con factores de riesgo cardiovascular. En este estudio, se analizan los datos obtenidos para pacientes diagnosticados de dislipemia o diabetes mellitus que acudieron a los Centros de Salud seleccionados.

El estudio cuenta con el apoyo de las autoridades de la Consellería de Sanitat de la Comunidad Valenciana y las Universidades de Valencia y de la Miguel Hernández de Elche, las sociedades científicas de médicos de atención primaria, la Sociedad Valenciana de Medicina de Familia y Comunitaria y la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana 2007-2012.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y ensayos clínicos de la Comunidad Valenciana.

Para participar en el estudio, todo paciente tenía que leer el formulario del estudio y firmar un documento dando su consentimiento. En la estrategia de análisis se han calculado incidencias acumuladas de morbimortalidad cardiovascular, curvas de supervivencia según la metodología de Kaplan-Meier. Se han utilizado modelos de riesgos proporcionales de Cox y cálculo de los nomogramas por spline. El análisis estadístico se ha realizado con los programas SPAA 19.0 para Windows y R 2.15.1, con los paquetes survival, smoothHR, rms y mfp.

1.4 RESULTADOS

Los resultados de la cohorte en pacientes con diabetes mellitus, está compuesta por 19.769 pacientes, con una media de edad de 64,6 años. El 54,4 % son varones, el 65,8 % están diagnosticados de hipertensión arterial y el 59,7 % de dislipemia. Las incidencias acumuladas (comorbilidad surgida) en la cohorte fueron: 2,5 % en el primer año, 5,2 % en el segundo, 7,9 % en el tercero, 10,8 % en el cuarto y 14,9 % en el quinto. La supervivencia libre de morbimortalidad en el seguimiento de pacientes fue mayor en mujeres, no fumadores y no presentar hipertensión arterial cardiovascular con probabilidad inferior a 0.001.

En el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predecir morbimortalidad cardiovascular, 7 variables obtuvieron significación estadística, todas ellas con nivel de significación ($p < 0,001$) (edad, género, Hb-glicosilada, TSA, antecedentes tabaquismo, CT/HDL, CKD.EPI). El índice de correlación C fue de 0.6567 y se obtuvo un nomograma en función de los valores obtenidos de los 7 variables que dieron significación estadística en el análisis multivariante.

El resultado de la cohorte en pacientes con dislipemia está compuesta por 25.645 pacientes, con una media de edad de 64,0 años donde el 51,2 % son mujeres, el 69,9 % están diagnosticados de hipertensión arterial y el 50,1 % son diabéticos. Las incidencias acumuladas (comorbilidad surgida) fueron: 2,0 % en el primer año, 4,2 % en el segundo, 6,5 % en el tercero, 9,1 % en el cuarto y 12,0% en el quinto. La supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes fue mayor en mujeres, no fumadores, sin hipertensión arterial y sin diabetes. En el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predecir morbimortalidad cardiovascular, 7 variables obtuvieron significación estadística, 5 con un nivel de significación($p < 0,001$): (edad, género, Hb-glicosilada, CT/HDL, CKD.EPI). Una con un nivel de significación($p = 0,002$), tensión arterial sistólica y otra con una significación($p = 0,010$)(antecedentes tabaquismos).

El índice de correlación C fue de 0.6671 y se obtuvo un nomograma en función de los valores obtenidos de las 7 variables que dieron significación estadística en el análisis multivariante.

1.5 CONCLUSIONES.

- En la población diabética se produjeron durante el tiempo de seguimiento 1580 eventos cardiovasculares (ictus, cardiopatía isquémica y/o mortalidad cardiovascular). Ello supone una incidencia del 8,0%, lo que representa una tasa de incidencia de morbimortalidad cardiovascular en población diabética en la Comunidad Valenciana de 26,9 casos por 1000 personas/año.
- En población dislipémica se produjeron durante el tiempo de seguimiento 1578 eventos cardiovasculares (ictus, cardiopatía isquémica y/o mortalidad cardiovascular). Ello supone una incidencia del 6,2%, lo que representa una tasa de incidencia de morbimortalidad cardiovascular en población dislipémica en la Comunidad Valenciana de 22,9 casos por 1000 personas/año.
- Las variables asociadas a mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular en pacientes adultos con diagnóstico establecido tanto de diabetes mellitus, como en dislipemia son: la edad, el género (mayor en hombres), la hemoglobina glicosilada, la tensión arterial sistólica, el tabaquismo (mayor en fumadores/exfumadores) y el índice aterogénico (colesterol total/HDL) y el filtrado glomerular estimado por CKD. EPI.
- Con todo lo anterior podemos desarrollar un nomograma para la diabetes mellitus y otro para la dislipemia, con una escala predictiva de factor de riesgo

cardiovascular propia, para pacientes diagnosticados de diabetes mellitus o dislipemia, que debería ser validado para su uso en la práctica clínica.







2 ABSTRACT

1.1 INTRODUCTION

Diabetes mellitus and dyslipidemia are two very prevalent diseases in the Spanish population. They are considered major cardiovascular risk factors and are associated with cardiovascular events, with ischemic heart disease being the most prevalent.

In our country, the group of diseases of the circulatory system remains the leading cause of death, with a rate of 267.6 deaths per 100,000 inhabitants and when the causes of death in the world are analyzed, the most prevalent are ischemic heart disease and stroke. In Spain, although the mortality rate due to cardiovascular disease has decreased, hospital morbidity has increased.

1.2 OBJECTIVES

Three objectives are presented in this paper:

- To identify variables associated with cardiovascular morbimortality in adult patients with established diagnosis of dyslipidemia and diabetes mellitus.
- To develop, from these variables, predictive models of cardiovascular morbidity and mortality, which allow predicting cardiovascular morbidity and mortality at 5 years in patients with established diagnosis of dyslipidemia and diabetes mellitus.
- Generate a Predictive Scale of Cardiovascular Risk characteristic of the Valencian Community in patients diagnosed with diabetes mellitus and dyslipidemia, considering the other cardiovascular risk factors, by analyzing the incidence of cardiovascular events and cardiovascular mortality and their associated factors.

1.3 MATERIAL AND METHODS

This research is done within the ESCARVAL-RISK study. This is an observational, longitudinal, prospective and cohort design. The study sample was selected in a two-stage process, which has involved the recruitment of clinical professionals and their outpatients. All patients 30 years of age and older with cardiovascular risk factors were consecutively selected. In this study, we analyze the data obtained for patients diagnosed with dyslipidemia or diabetes mellitus who attended the selected Health Centers.

The study has the support of the authorities of the Consellería de Sanitat of the Valencian Community and the Universities of Valencia and Miguel Hernández de Elche, the scientific societies of primary care physicians, the Valencian Society of Family and Community Medicine and The Spanish Society of Primary Care Physicians of the Valencian Community 2007-2012.

The study was approved by the Ethics and Clinical Trials Committee of the Valencian Community.

To participate in the study, all patients had to read the study form and sign a document giving their consent. In the analysis strategy we have calculated cumulative incidences of cardiovascular morbidity and mortality, survival curves according to the Kaplan-Meier methodology. Cox proportional hazards models and calculation of spline nomograms have been used. The statistical analysis was performed with the SPAA 19.0 programs for Windows and R 2.15.1, with the survival, smoothHR, rms and mfp packages.

1.4 RESULTS

The results of the cohort in patients with diabetes mellitus, consists of 19,769 patients, with a mean age of 64.6 years. 54.4% were men, 65.8% were diagnosed with arterial hypertension and 59.7% were dyslipidemia. Cumulative incidences (comorbidities) in the cohort were: 2.5% in the first year, 5.2% in the second, 7.9% in the third, 10.8% in the fourth and 14.9% in the third year. the fifth. Morbidity-free survival at follow-up was greater in women, non-smokers, and did not present cardiovascular hypertension with a probability lower than 0.001.

In the Cox proportional hazards regression model to predict cardiovascular morbidity and mortality, 7 variables were statistically significant ($p < 0.001$) (age, gender, Hb-glycosylated, TSA, smoking history, CT / HDL, CKD EPI). The correlation index C was 0.6567 and a nomogram was obtained based on the values obtained from the 7 variables that gave statistical significance in the multivariate analysis.

Results of the cohort in patients with dyslipidemia. It is composed of 25,645 patients, with a mean age of 64.0 years where 51.2% are women, 69.9% are diagnosed of arterial hypertension and 50.1% are diabetics. Cumulative incidences (comorbidity emerged) were: 2.0% in the first year, 4.2% in the second, 6.5% in the third, 9.1% in the fourth and 12.0% in the fifth. The free survival of cardiovascular morbidity and mortality in the follow-up of patients was higher in women, non-smokers, without arterial hypertension and without diabetes. In the Cox proportional hazards regression model to predict cardiovascular morbidity and mortality, 7 variables were statistically significant In the multivariate analysis.

Results of the cohort in patients with dyslipidemia. It is composed of 25,645 patients, with a mean age of 64.0 years where 51.2% are women, 69.9% are

diagnosed of arterial hypertension and 50.1% are diabetics. Cumulative incidences (comorbidity emerged) were: 2.0% in the first year, 4.2% in the second, 6.5% in the third, 9.1% in the fourth and 12.0% in the fifth. The free survival of cardiovascular morbidity and mortality in the follow-up of patients was higher in women, non-smokers, without arterial hypertension and without diabetes. In the Cox proportional hazards regression model for predicting cardiovascular morbidity and mortality, 7 variables were statistically significant, 5 with a significance level ($p < 0.001$): (age, gender, Hb-glycosylated, CT / HDL, CKD EPI) . One with a level of significance ($p = 0.002$), systolic blood pressure and another with a significance ($p = 0.010$) (antecedents of smoking).

The correlation index C was 0.6671 and a nomogram was obtained based on the values obtained from the 7 variables that gave statistical significance in the multivariate analysis.

1.5 CONCLUSIONS.

- In the diabetic population, 1580 cardiovascular events (stroke, ischemic heart disease and / or cardiovascular mortality) occurred during follow-up. This represents an incidence of 8.0%, which represents an incidence rate of cardiovascular morbidity and mortality in the diabetic population in the Valencian Community of 26.9 cases per 1000 person years.
- In the dyslipemic population, 1578 cardiovascular events (stroke, ischemic heart disease and / or cardiovascular mortality) occurred during the follow-up period. This represents an incidence of 6.2%, which represents a rate of cardiovascular morbidity and mortality in the dyslipidemic population in the Valencian Community of 22.9 cases per 1000 person years.
- The variables associated with an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality in adult patients with established diagnosis of diabetes mellitus and in dyslipidemia are: age, gender (greater in men), glycosylated hemoglobin, systolic blood pressure, smoking In smokers / ex-smokers) and atherogenic index (total cholesterol / HDL) and glomerular filtration estimated by CKD. EPI.
- With the above, we can develop a nomogram for diabetes mellitus and another for dyslipidemia, with a predictive scale of cardiovascular risk factor, for patients diagnosed with diabetes mellitus or dyslipidemia, which should be validated for use in clinical practice

INTRODUCTION

Diabetes mellitus and Dyslipidemia are two diseases very prevalent in the population Spanish. They are considered major CRFS and it is associated with events CV, being ischemic heart disease most prevalent.

In our country the Group of apparatus diseases cardiocirculatorio remains the leading cause of death, with a rate of deceased :

267,6/100,000 and when analyzing the causes of death in the world, the most prevalent are ischemic heart disease and stroke. In Spain although the CVD mortality rate has decreased,

not so, hospital morbidity has increased.

OBJECTIVES

There are three objectives in this work:

- To identify variables associated with cardiovascular morbimortality in adult patients with established diagnosis of dyslipidemia and diabetes mellitus.
- To develop, from these variables, predictive models of cardiovascular morbidity and mortality, which allow predicting cardiovascular morbidity and mortality at 5 years in patients with established diagnosis of dyslipidemia and diabetes mellitus.
- Generate a Predictive Scale of Cardiovascular Risk characteristic of the Valencian Community, in patients diagnosed with diabetes mellitus and dyslipidemia, considering the other CVRF, by analyzing the incidence of cardiovascular events and CV mortality and its associated factors.

MATERIAL AND METHODS

This research is done within the ESCARVAL-RISK study. It is an observational, longitudinal, prospective and cohort design. The study sample was selected in a two-stage process, which has involved the recruitment of clinical professionals and their outpatients. Patients 30 years of age or older were consecutively selected, with at least one of the following CVRFs. In this study, we analyze the data obtained for patients diagnosed with dyslipidemia or diabetes mellitus who attended the selected Health Centers.

The study has the support of the authorities of the Consellería de Sanitat of the Valencian Community and the Universities of Valencia and Miguel Hernández de Elche, the scientific societies of primary care physicians, the

Valencian Society of Family and Community Medicine and the Spanish Society of Primary Care Physicians of the Valencian Community 2007-2012.

The study was approved by the Ethics and Clinical Trials Committee of the Valencian Community. To participate in the study, all patients had to read the study form and sign a document giving their consent.

In the analysis strategy we have calculated cumulative incidences of cardiovascular morbidity and mortality, survival curves according to the Kaplan-Meier methodology. Cox proportional hazards models and calculation of spline nomograms have been used. The statistical analysis was performed with the SPAA 19.0 programs for Windows and R 2.15.1, with the survival, smoothHR, rms and mfp packages.

RESULTS

The results of the cohort in patients with diabetes mellitus, consists of 19,769 patients, with a mean age of 64.6 years, 54.4% are men, 65.8% are diagnosed of hypertension and 59.7 % Dyslipidemia. Accumulated incidences were: 2.5% in the first year, 5.2% in the second, 7.9% in the third, 10.8% in the fourth and 14.9% in the fifth. The free survival of cardiovascular morbidity and mortality in the follow-up of patients was greater in women $P < 0.001$.

Non-smokers and do not present HTA. In the Cox proportional hazards regression model to predict cardiovascular morbidity and mortality, 7 variables were statistically significant at $p < 0.001$ (age, sex, Hb-glycosylated, TSA, smoking history, CT / HDL, CKD EPI. of 0.6567 and a nomogram was obtained based on the values obtained from the 7 variables that gave statistical significance in The multivariate analysis.

Results of the cohort in patients with dyslipidemia. It is composed of 25,645 patients, with a mean age of 64.0 years and 51.2% are women, 69.9% are diagnosed with hypertension and 50.1% are diabetics. Cumulative incidences were: 2.0% in the first year, 4.2% in the second, 6.5% in the third, 9.1% in the fourth and 12.0% in the fifth. The free survival of cardiovascular morbidity and mortality in the follow-up of patients was higher in women, $P < 0.001$.

Non-smokers do not have hypertension and do not have diabetes. In the Cox proportional hazards regression model to predict cardiovascular morbidity and mortality, 7 variables were statistically significant, 5 with a p value < 0.001 (age, sex, Hb-glycosylated, CT / HDL, CKD EPI). One with a value of $p = 0.002$ (TAS) and another with a value of $p = 0.010$ (antecedents tabaquismos). The C index was 0.6671 and a nomogram was obtained based on the values obtained from the 7 variables that gave statistical significance in the multivariate analysis.

CONCLUSIONS.

- In the diabetic population, 1580 cardiovascular events (stroke, ischemic heart disease and / or cardiovascular mortality) occurred during follow-up. This represents an incidence of 8.0%, which represents an incidence rate of cardiovascular morbidity and mortality in the diabetic population in the Valencian Community of 26.9 cases per 1000 person years

- In the dyslipemic population, 1578 cardiovascular events (stroke, ischemic heart disease and / or cardiovascular mortality) occurred during the follow-up period. This represents an incidence of 6.2%, which represents a rate of cardiovascular morbidity and mortality in the dyslipidemic population in the Valencian Community of 22.9 cases per 1000 person years.

- The variables associated with an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality in adult patients with established diagnosis of diabetes mellitus and dyslipidemia are: age, male gender, glycosylated hemoglobin, systolic blood pressure, smoking (smoker / exhumator) and Atherogenic index (total cholesterol / HDL) and glomerular filtration estimated by CKD. EPI.

- A nomogram for diabetes mellitus and another for dyslipidemia, with a predictive scale of CVRF, with a Predictive Scale of Own Cardiovascular Risk, has been constructed for patients diagnosed with diabetes mellitus or dyslipidemia, which should be validated for use in diabetes mellitus and dyslipidemia. clinical practice.





3 INTRODUCCIÓN

3.1 Dislipemia

3.1.1 ¿QUÉ ES LA DISLIPEMIA?

La dislipemia es¹ una alteración lipídica y lipoproteína asociada a un riesgo cardiovascular elevado y caracterizada por la asociación de colesterol HDL (cHDL) bajo, triglicéridos elevados (TG) y alta proporción de partículas LDL pequeñas y densas (“fenotipo lipoproteico aterogénico”), con o sin incremento moderado de cLDL. Este riesgo cardiovascular está presente incluso en individuos con cLDL “normal”.

Esta dislipemia se suele acompañar de un incremento del colesterol no-HDL (lipoproteínas con ApoB) y en consecuencia de un aumento de ApoB.

Se han utilizado otras denominaciones para esta alteración lipídica como:

- “la triada lipídica”,
- “el fenotipo lipoproteico B”,
- “cintura hipertrigliceridémica”,
- “la hiperapobeta-lipoproteinemia”
- “el fenotipo lipídico aterogénico”.

Pero la dislipemia aterogénica es el término más frecuentemente usado en la actualidad² y el que utilizan las principales guías³ terapéuticas de la hipercolesterolemia.

La dislipemia aterogénica es especialmente prevalente⁴ en pacientes con antecedentes de episodios cardiovasculares y representa la principal causa de riesgo residual elevado tras la consecución de objetivos de cLDL con estatinas. Se asocia de forma característica a la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, el síndrome metabólico⁵ y la hiperlipemia familiar⁶ combinada, situaciones todas ellas muy ligadas con la resistencia periférica a la insulina.

Adicionalmente, el creciente aumento en la prevalencia de estas patologías es una amenaza para la lucha en la prevención por la enfermedad cardiovascular.

3.1.2 LA DISLIPEMIA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIO VASCULAR.

La dislipemia aterogénica se caracteriza por la presencia, en plasma, de niveles elevados de triglicéridos y bajos de colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad⁷ (HDL). La concentración plasmática de LDL puede estar normal o moderadamente incrementada. Sin embargo, esto es solo la punta del iceberg de otras manifestaciones, como el incremento de las lipopartículas de muy baja densidad

(VLDL) remanentes y la presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas que, claramente, están relacionadas tanto con la enfermedad cardiovascular como con el riesgo residual. En definitiva, la característica lipídica fundamental es el incremento del colesterol no HDL, que es la fracción aterogénica fundamental.

En la actualidad, está bien establecida la relación entre los niveles elevados de colesterol en sangre, la formación de la placa de ateroma y, consecuentemente, el incremento del riesgo cardiovascular⁸. Esto ha llevado a que en la Guía para el manejo de la dislipemia publicada por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis⁹ la consecución del objetivo de cLDL es primordial.

Sin embargo, en los pacientes de alto riesgo también se incluye en la Guía señalada¹⁰, la consideración de manejar la dislipemia aterogénica de manera específica, cuando los triglicéridos se encuentran elevados y el HDL bajo.

Esta necesidad de considerar el tratamiento de la dislipemia aterogénica tiene unos claros fundamentos tanto epidemiológicos como fisiopatológicos, que muestran la relación de la dislipemia aterogénica con la enfermedad cardiovascular, así como con el riesgo residual que persiste tras el control del cLDL.

Además, y al margen de la consideración de los triglicéridos como un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, o de su clara asociación con los niveles bajos de HDL, hay que recordar que la hipertrigliceridemia, en numerosas ocasiones, viene asociada a otros factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, como son: la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, la obesidad (fundamentalmente la obesidad visceral), la resistencia a la insulina¹¹, y la hipertensión. De hecho, la dislipemia aterogénica (con o sin incremento de cLDL) es la dislipemia característica en el paciente diabético¹².

Por todo ello, el primer paso ha de ser tener presente el papel de los triglicéridos y sus niveles elevados en la capacidad de influir de manera independiente sobre el riesgo cardiovascular.

La hipertrigliceridemia conlleva una mayor presencia de partículas de cLDL, una dificultad en el catabolismo de las lipopartículas ricas en TG lo que incrementa los niveles de lipopartículas remanentes, tanto de cLDL como de quilomicrones, y una mayor formación de LDL. Estas lipopartículas de LDL presentan, a su vez, una modificación continua, variando la composición.

En la hipertrigliceridemia, a partir de niveles de 150 mg/dl, se incrementa la concentración de LDL pequeñas y densas, además de una disminución en los niveles de HDL. Estas partículas LDL pequeñas y densas se unen pobremente al receptor LDL, se mantienen durante mayor tiempo en el plasma, son fácilmente oxidadas y se unen con gran afinidad a la matriz en los lípidos y las vitaminas liposolubles que transportan. Esta diferente composición lipídica les hace variar su densidad,

provocando la existencia de subpoblaciones de LDL que hacen que extracelular de la pared arterial, todo ellos facilitando la captación a través del receptor "scavenger" por el macrófago, conduciendo a la formación de células espumosas como inicio de la estría grasa y, consecuentemente, la placa de ateroma.

La hipertrigliceridemia conlleva, asimismo, un incremento de lipopartículas remanentes.

Estas LDL remanentes también tienen un efecto aterogénico. Pueden ser captadas por los macrófagos para formar células espumosas, estimulando la producción de factores quimiotácticos por parte de las células endoteliales e incrementado la adherencia de los monocitos al endotelio. La VLDL, VLDL remanente o ambas pueden penetrar en la placa de ateroma y unirse a la matriz del tejido conectivo.

Habitualmente, el contenido en TG de las placas de ateroma solo es del 1%, pero este porcentaje se incrementa de manera importante en los sujetos con hipertrigliceridemia.

Además, el tamaño de las lipopartículas de cLDL+IDL y de LDL contenidas en las placas de ateroma de sujetos con hipertrigliceridemia, es mayor que las correspondientes a nivel plasmático, quizás como resultado de persistir un atrapamiento de lípidos intraplaca por parte de estas partículas.

Dado que gran parte del día nos encontramos en situación postprandial, el metabolismo lipídico postingesta es particularmente importante; esto ha llevado a considerar que en la génesis de la arteriosclerosis, la lipemia postprandial¹³ es determinante.

Por una parte, la lipemia postprandial puede estimular la producción de LDL y retrasar el aclaramiento de LDL. Por otra, tras la ingesta, los triglicéridos unidos a la apo B-48 forman los Quilomicrones (Qm) que, enriquecidos con ésteres de colesterol, penetran en la circulación. Tras la hidrólisis de los Qm surgen los Qm remanentes, que son capaces de penetrar en la pared arterial a través de una vía no relacionada con receptores, por un mecanismo denominado transcitosis. Aunque este mecanismo pareciera poco importante dada la menor concentración de Qm respecto a otras lipoproteínas, el rápido intercambio que produce, incluso en ayunas, predice que la exposición de la pared arterial a los Qm es mucho mayor que el provocado por otras lipoproteínas. Esto lleva a poder pensar que la aterosclerosis puede ser un fenómeno postprandial.

Se ha observado que existen depósitos de Qm remanentes en la íntima y media de la pared arterial. Aunque se produce un eflujo de la mayoría de los Qm remanentes, persiste una importante acumulación de Qm remanentes en la íntima, incrementándose a mayor exposición en endotelio y región subendotelial.

Por lo tanto, numerosas evidencias fisiopatológicas señalan los posibles mecanismos por los que los triglicéridos se significan como un factor clave en el desarrollo de los procesos ateroscleróticos¹⁴. Dada la relación biológica existente entre los niveles de TG y el cHDL, representada por una relación inversa entre los niveles de ambos, es preciso añadir los posibles efectos negativos que niveles bajos de cHDL provocan sobre la enfermedad aterosclerótica coincidiendo con los niveles altos de TG. Las HDL participan en el transporte reverso del colesterol, extrayendo colesterol de los tejidos extrahepáticos y transportándolo hasta el hígado; la ApoA-I, las paraoxonasas y otras proteínas presentes en las partículas de HDL dificultan la oxidación de las LDL, hecho relacionado con el desarrollo de las placas de ateroma. Es conocido que niveles bajos de HDL se asocian con la severidad y número de lesiones arteriales, predice la mortalidad total en pacientes con enfermedad coronaria¹⁵ y colesterol normal, y se relaciona con la incidencia de reestenosis, tras angioplastia coronaria transluminal.

Las dislipemias puede ser causa fundamental de muerte, debidas a enfermedades del aparato circulatorio, que son a su vez la primera causa de mortalidad en los países desarrollados. En España, durante el año 2012, supusieron el 31% de la mortalidad total, seguido por los tumores con el 28%.

En un estudio del año 2004, esa cifra superaba el 38 % en todas las Comunidades Autónomas, lo que hace suponer el enorme esfuerzo realizado en cada una de ellas con los Planes Integrales de Salud, en los que la asistencia en Atención Primaria es protagonista.

El fin último del control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), es evitar los eventos cardiovasculares (principalmente síndromes coronarios e ICTUS que son los causantes de la mayoría de los fallecimientos). Es por ello que podemos definir la prevención como el conjunto de acciones que previenen la aparición de enfermedades como las ECV; estando encaminadas a erradicar, eliminar o minimizar el impacto de la enfermedad y la discapacidad o, si ninguna de ellas es factible, retardar el progreso de la enfermedad y la discapacidad¹⁶ (Adaptado de: Porta, 2014)

Para conseguir ese fin se hace necesario evitar la aterosclerosis como causa intermedia en la enfermedad cardiovascular. En consecuencia todo paciente con FRCV por encima de los valores normales debe recibir consejos para modificar su estilo de vida que deben incluir necesariamente la reducción de peso y la realización sistemática de ejercicio físico. Si algún factor de riesgo supera el umbral de riesgo y entra en el rango de franca enfermedad (hipertensión, dislipemia, diabetes, etc), además del cambio en el estilo de vida, hay que establecer el tratamiento farmacológico.

En el estudio ENRICA¹⁷, se ha constatado que aproximadamente:

Un 50 % de la población general tiene hipercolesterolemia, si consideramos cifras de colesterol superiores a 200 mg/dL. También, aproximadamente el 45% tienen cifras de cLDL superiores a 130 mg/dL; el 23% y el 12% de hombres y mujeres, respectivamente, tienen hipertrigliceridemia, con triglicéridos por encima de 150 mg/dL; y -finalmente- el 25% de los hombres y el 26% de las mujeres tienen cHDL bajo.

En dicho estudio se demuestra que de los pacientes con cLDL elevado, solo el 53% conocen el trastorno, y el 44% de estos se encuentran en tratamiento. De aquellos que son tratados, sólo el 55% se encuentran controlados.

En consecuencia, y de forma resumida, solo un 13% de todos los hipercolesterolémicos se encuentra controlado. Por tanto, es preciso afirmar que las dislipemias en España son un proceso infradiagnosticado, infratratado e infracontrolado. Esto es particularmente llamativo en la población con un riesgo cardiovascular elevado o con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Por otra parte, son frecuentes los estudios que ponen de manifiesto cómo en los pacientes ya tratados con estatinas (incluso aquellos que han alcanzado el objetivo en cLDL), se pueden encontrar alteradas otras fracciones lipídicas, por lo que la prevalencia de dislipemias mixtas puede llegar a ser muy elevada, cerca del 40 %, contribuyendo así al incremento del riesgo cardiovascular¹⁸.

La presencia de aumento de triglicéridos junto a aumento de cLDL incrementa el riesgo en un 58%, mientras que en la combinación de un aumento de triglicéridos con un descenso de cHDL, el incremento de riesgo es del 36%.

En población diabética, el incremento de riesgo atribuible a la dislipemia aterogénica (triglicéridos y HDL alterados) alcanza el 71%. Este es el motivo por el que, en los últimos años, se ha insistido en que, en determinadas circunstancias (pacientes con alto/muy alto riesgo, diabetes, síndrome metabólico, obesidad,...) se deben incluir los triglicéridos y el cHDL como objetivos terapéuticos secundarios.

En el estudio DRECE II²² seleccionó una muestra del estudio DRECE I para determinar la prevalencia de FRCV y frecuencia de aparición de otros parámetros de interés clínico-epidemiológico. El perfil CV empeoró, los individuos con RCV tuvieron un patrón de morbimortalidad CV más acusado que aquellos sin riesgo previo y los FRCV tendieron a presentarse agrupados e los mismos sujetos.

A la vista de los resultados de los distintos estudios¹⁹, España registra concentraciones de CT y cLDL similares o ligeramente superiores a las del resto de países, cuya explicación podría deberse a los niveles elevados de cHDL y la función de protección de CV que éstos poseen, podría ser la responsable de contrarrestar los efectos aterógenos de las LDL. Este hecho, junto con la influencia de otros FR no lipídicos y la incidencia que éstos tienen en cada una de las poblaciones, podría

3.1.3 LAS EVIDENCIAS DE CAUSALIDAD EN LA DISLIPEMIA

La hipercolesterolemia y arteriosclerosis está ampliamente demostrada su asociación epidemiológica en numerosos estudios^{23,24} Es uno de los principales riesgos cardiovasculares, siendo la dislipemia la que se asocia más con la enfermedad coronaria.

Las evidencias de casualidad son:

- Comprobación de componentes lipídicos en las placas de ateroma,
- En la hipercolesterolemia familiar donde existe desarrollo temprano.
- Los que consumen dietas²⁵ con mayor ingesta de colesterol y grasas saturadas, presentan mayores niveles más elevados de colesterolemia y mayor mortalidad por EIC.
- Se ha demostrado una relación epidemiológica gradual y fuerte entre los niveles elevados de colesterol y de enfermedad coronaria²⁶.
- Si a través de estudios experimentales se disminuye el nivel de colesterol, se reducen los casos nuevos de enfermedad coronaria y la mortalidad por EIC.

La concentración máxima deseable de colesterol, en la población tiene que ser inferior a 200 mg/dl la concentración máxima en la población general²⁷. De forma exponencial el riesgo se incrementa. Cuando estas concentraciones superan los 200 mg/dl, fundamentalmente a expensas del cLDL. Se ha constatado una asociación entre el consumo de grasas saturadas con la tasa de mortalidad cardiovascular²⁸.

En los estudios epidemiológicos realizados en España^{29,30} concluyen que las concentraciones en el perfil lipídico son parecidas a los otros países europeos e incluso en algún análisis por grupo, encuentran niveles de colesterol total y LDL. Es la llamada paradoja mediterránea³¹. Este hecho, podría explicar las bajas tasas de mortalidad CV en la población española y que tasas son diferentes de unos países a otros.

Muchos han sido los estudios poblacionales³² que han observado el papel que los TG aportan al riesgo cardiovascular, así como el beneficio aportado por el tratamiento farmacológico en los sujetos con niveles altos de triglicéridos y bajos de cHDL. En una revisión de 68 estudios prospectivos llevados a cabo en Europa y Norteamérica, se obtuvieron datos de 302.430 sujetos (43% mujeres) que básicamente no habían sufrido ningún evento cardiovascular (infarto de miocardio, angina o ictus). Durante un seguimiento de 2,79 millones de personas-año, el hazard ratio, de los triglicéridos para enfermedad coronaria fue de 1,37 (95% CI 1,31-1,42), tras el ajuste por los factores de niveles de triglicéridos próximos a 100 mg/dl. No se encontró una

relación estadísticamente significativa entre los niveles de triglicéridos y la aparición de ictus.

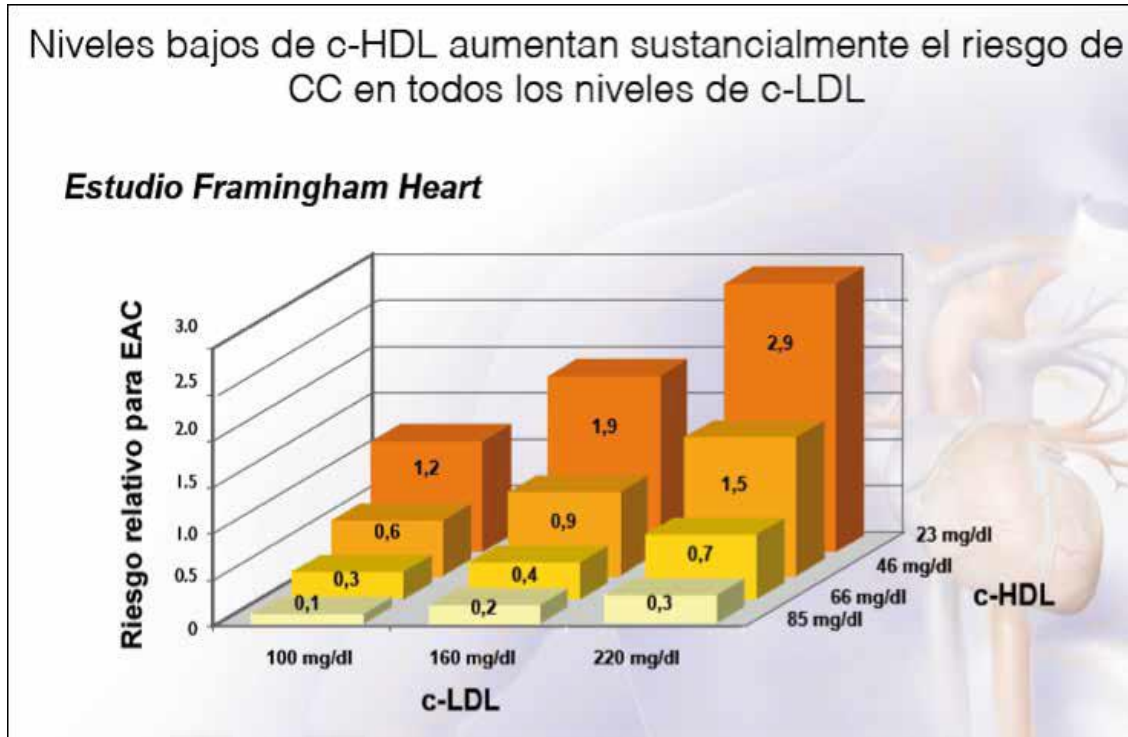
Datos en el mismo sentido vienen dados por los resultados de estudios como el realizado en Reykjavik y el estudio EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation of Cancer). Cuando se compararon el tercil alto frente al tercilmas bajo de la distribución de TG³³ en el estudio Reykjavik, el Odds Ratio para enfermedad coronaria fue de 2,04 (95% CI 1,78-2,32).

Aunque la OR se vio mermada cuando se corrigió por otros factores de riesgo, una vez corregido por la dilución de la regresión el OR quedo en 1,76 (95% CI 1,39-2,21).

Una comparación similar en el estudio EPIC-Norfolk³⁴ situó el OR en 1,95 (95% CI 1,63-2,33), valor que disminuyo a 1,52 (95% CI 1,24-1,89) cuando se ajustó por otros factores de riesgo que no incluyeron al cHDL. Se realizó un metanálisis incluyendo los datos de los estudios Reykjavik y EPIC-Norfolk junto a los datos de otros 27 estudios que incorporaban datos sobre los niveles de TG y la aparición de enfermedad coronaria. El promedio de edad a la inclusión en estos estudios fue de 56,8 años y el seguimiento se realizó durante 12,1 años de media. En el conjunto de los estudios se registraron 10.158 casos de enfermedad coronaria. Cuando se comparó el tercil alto frente al tercil más bajo de TG (log-TG), el OR fue de 1,72 (95% CI 1,56-1,90). Una de las conclusiones de este estudio es que el impacto de los TG sobre el riesgo de enfermedad coronaria es similar tanto en hombres como en mujeres³⁵.

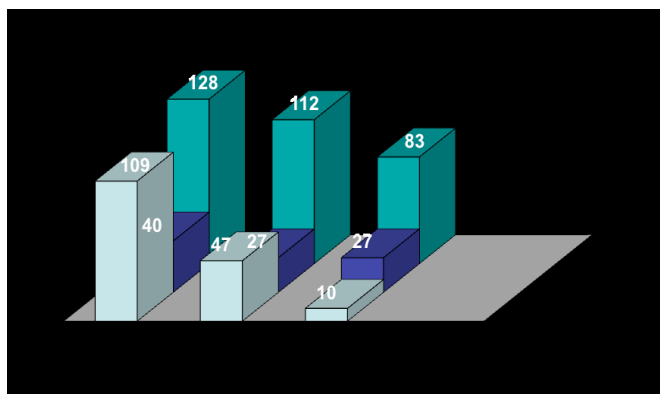
En el estudio PROCAM^{36,37} se valoró el efecto de los diferentes niveles de cHDL en la aparición de eventos coronarios. Se observó que, en general los varones tenían niveles de cHDL 12 mg/dl más bajos a los hallados en las mujeres. En el grupo de sujetos que a lo largo de los 6 años tuvieron un evento coronario, el promedio de cHDL era de 39,5 mg/dl mientras que en aquellos que no presentaron un evento coronario el promedio de cHDL fue de 45,2 mg/dl. Entre los sujetos que presentaron un evento coronario, el 45,2% tenían niveles de cHDL < 35 mg/dl mientras que solo fue del 16,1% entre aquellos que no sufrieron evento coronario alguno. Los sujetos que tenían niveles de cHDL < 35 mg/dl tuvieron un riesgo 4 veces mayor, a lo largo de los 6 años de seguimiento, que aquellos que tenían niveles de cHDL > 35 mg/dl. El estudio PROCAM³⁸ confirmo lo que ya se había puesto de manifiesto en el estudio Framingham³⁹ (figura 1), esto es que el cHDL es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria y que los niveles más bajos presentan un incremento del riesgo para cualquier valor de colesterol, cLDL o de TG.

FIGURA 1. cHDL como factor de riesgo, independiente de las concentraciones de cLDL (datos del estudio Framingham)



En el mismo estudio PROCAM⁴⁰ se observó que los niveles de TG fueron mayores en aquellos sujetos que tuvieron enfermedad coronaria respecto a los que no la tuvieron, siendo la diferencia estadísticamente significativa (media geométrica de 163 mg/dl frente a 134,5 mg/dl). Además en el grupo que tuvieron enfermedad coronaria el 40% de los sujetos tenían niveles de TG ≥ 200 mg/dl mientras que solo el 22% los tenían en el grupo sin enfermedad coronaria. Al subdividir a los sujetos en terciles en función del Log(TG), se observó que, a lo largo de los 6 años de seguimiento, la incidencia de eventos coronarios en los terciles bajo, medio y alto fue, respectivamente, del 2,8%, 3,9% y 6%. A pesar de que en el estudio multivariante la relación de los niveles de TG se difuminaba, fundamentalmente al ajustar los resultados por el cHDL, se observó que la hipertrigliceridemia aumentaba la incidencia de eventos cuando en el sujeto se daban colesterol alto, cLDL elevado o cHDL bajo. Así, en sujetos con niveles de cLDL ≥ 160 mg/dl la existencia de hipertrigliceridemia aumentaba la incidencia de enfermedad coronaria en 2,5 veces; el subgrupo con una relación cLDL/cHDL > 5 , la prevalencia de enfermedad coronaria fue del 16,5%, en los 6 años de seguimiento, comparado con el 2,6% en los que tenían una relación cLDL/cHDL < 5 . Una de las principales conclusiones del estudio es que la combinación de hipertrigliceridemia y niveles bajos de cHDL son un poderoso factor de riesgo de enfermedad coronaria,

FIGURA 2. Incidencia de accidentes coronarios (por 1000 individuos en un periodo de 6 años) según niveles de TG y de HDL (datos del estudio PROCAM⁴¹). Eje de abscisas: cifra de triglicéridos. Eje de ordenadas: cifra de cHDL



que se ignoran si se considerara únicamente los valores del cLDL en la valoración del riesgo cardiovascular, debiendo por tanto ser considerados a la hora de calcular el riesgo individual. Asimismo, que tratar a los sujetos con niveles de TG ≥ 200 mg/dl y la relación cLDL/cHDL > 5 podría reducir la incidencia de eventos cardiacos en más del 70%.

Resultados similares se obtuvieron en el Helsinki HeartStudy⁴². Se observó que, la relación cLDL/cHDL se mostró como el mejor predictor de eventos cardiacos y que en combinación con los niveles de TG constituían un grupo de sujetos de alto riesgo cardiovascular (Tabla 1). Los resultados confirman el valor pronóstico de los niveles de TG y cHDL, particularmente cuando se valora en proporción a la fracción de LDL.

Tabla 1: Riesgo relativo de enfermedad coronaria en función de la cifra de triglicéridos y HDL (datos del Helsinki HeartStudy)

	cLDL/cHDL < 5	5 cLDL / cHDL > 5
Triglicéridos	1,0	1,2
Triglicéridos	1,1	1,2

La elevación de triglicéridos y el descenso de cHDL son factores que intervienen en la patogenia de la arteriosclerosis y en la formación de las lesiones vasculares ateromatosas. La hipertrigliceridemia y el síndrome de HDL bajo, al margen de su frecuente asociación, han de ser considerados como factores de riesgo vascular independientes.

La dislipemia aterogénica está relacionada con las complicaciones tanto macro, como microvasculares, y con el riesgo residual⁴³ de origen lipídico.

En pacientes con enfermedad coronaria, niveles de triglicéridos superiores a 100 mg/dl se relacionan con la aparición de accidentes coronarios^{44,27}.

La dislipemia aterogénica es frecuente en los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus, fundamentalmente la tipo 2, con síndrome metabólico, obesidad, visceral, y en los pacientes con enfermedad renal crónica.

3.2 LA DIABETES MELLITUS .

3.2.1 ¿Qué es la diabetes Mellitus?

La Diabetes Mellitus (DM) se define⁴⁵ como un conjunto de alteraciones metabólicas caracterizada por hiperglucemia crónica, resultante de la alteración de la secreción de insulina, de la acción de la insulina, o de ambas^{46,47}. En su desarrollo están implicados varios procesos patógenos, desde la destrucción autoinmune de las células- β del páncreas, con la consecuente deficiencia de insulina, a las anomalías que provocan resistencia a la acción de la insulina, o sea una incapacidad de la misma para poder llevar la glucosa a las células, existiendo una disminución de la respuesta de los órganos diana a la acción de la insulina y afectándose principalmente, por genes de resistencia a la insulina, el músculo, hígado, tejido adiposo y, de forma dudosa, la célula beta.

En la DM se producen anomalías del metabolismo de las proteínas, los carbohidratos y las grasas²⁴. Los síntomas de la hiperglucemia son, entre otros, poliuria (elevada secreción de orina); polidipsia (aumento anormal de la sed); pérdida de peso, a veces con polifagia (aumento de la necesidad de comer); y visión borrosa. Puede acompañarse también de susceptibilidad a ciertas infecciones²⁴.

La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia a largo plazo, a daños, disfunción y fallos en ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos, con complicaciones como: retinopatía, con pérdida potencial de visión; nefropatía que conduce al fallo renal; neuropatía periférica con el riesgo de úlceras del pie, de amputaciones y de articulaciones de Charcot (artropatía neuropática, daño en una articulación debido a un problema en los nervios, más frecuente en los pies); neuropatía autonómica que afecta los nervios autónomos que controlan la vejiga, el tracto intestinal y los genitales, entre otros, causando síntomas gastrointestinales, genitourinarios, cardiovasculares y disfunción sexual.

La DM se encuentra entre las diez causas principales de discapacidad en el mundo⁴⁸, y es una de las primeras causas de mortalidad, ocupando en España el tercer lugar en la causas de muerte en las mujeres.

3.2.2 Epidemiología de la Diabetes Mellitus

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Federación Internacional de Diabetes, existe un incremento epidémico de la DM en todo el mundo^{49,50}. Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF) La prevalencia mundial de Diabetes es del 8,3 % en las personas entre 20 y 79 años. Las previsiones para las próximas décadas, debido al aumento mundial de la obesidad y la vida

sedentaria, calculan proporciones pandémicas de DM2, para el 2030 se prevé que el 9,9 % de la población adulta mundial tendrá DM, prácticamente uno de cada 10 adultos⁵¹.

En España, las sucesivas Encuestas Nacionales de Salud (ENSE), muestran una creciente prevalencia de DM, declarada, pasando de 4,1% en 1993 a 6,4%, en 2009⁵². Esto se puede atribuir a la modificación del criterio diagnóstico a partir de 1997⁵³, (que pasó de 140 mg/dl a 126mg/dl) a un mayor seguimiento estructurado de su detección en el ámbito de Atención Primaria y a factores como el envejecimiento de la población y los cambios en estilos de vida (alimentación hipercalórica y menor actividad física) que redundan en una mayor obesidad⁵⁴.

En el estudio epidemiológico de la diabetes en España⁵⁵ (di@bet.es), del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas CIBERDEM, la prevalencia encontrada en mayores de 18 años es del 13,8 % (IC 95 %: 12,8- 14,7)

En este porcentaje se incluye el 6,0% (IC 95 %: 5,4-6,7) de DM desconocida. Del 30% al 50% de las personas con diabetes ignoran su enfermedad⁵⁶. La prevalencia es desigual según países y regiones del mundo, pero a nivel mundial la DM2 representa entre el 85 y el 95% de los casos en los países industrializados.

La DM1 representa una pequeña parte de la carga de la enfermedad, aunque su incidencia también está aumentando⁵⁷. La prevalencia de la DM1 en España se sitúa del 5% al 10% de los sujetos con diabetes y la DM2 entre el 90% y el 95%, pero la DM2 supone un 6% de la población general, aumentando con la edad y según etnias³¹.

3.2.3 Tipos de diabetes²

Muestra la clasificación de los tipos de diabetes realizada por la American Diabetes Association⁵⁸ (ADA), la gran mayoría de casos de DM se agrupan en dos categorías etiopatogénicas, la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) y la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

3.2.3.1 *Diabetes mellitus tipo 1.*

(Destrucción de las células beta, por lo general conduce a una deficiencia absoluta de insulina)

A. Diabetes mediada por procesos autoinmunes.

B. Diabetes idiopática. Causa desconocida.

²Clasificación de la Diabetes Mellitus realizada por el comité de expertos de la ADA y la OMS, de acuerdo con las causas de la enfermedad.

3.2.3.2 Diabetes Mellitus tipo 2.

Puede presentarse por una resistencia a la insulina acompañada de una deficiencia relativa en su producción pancreática, siendo el rango posible de resistencia a la insulina predominante con deficiencia relativa de insulina, a un defecto secretor predominante con resistencia a la insulina.

3.2.4 Clasificación de las diabetes Mellitus atendiendo a diversos criterios.

Tabla 2: Otros tipos específicos de diabetes.

Defectos genéticos de la función de la célula beta	1. Cromosoma 12, HNF-1 alfa (antes MODY 3)
	2. Cromosoma 7, glucokinasa (antes MODY 2)
	3. Cromosoma 20, HNF-4 alfa (antes MODY 1)
	4. Cromosoma 13, factor promotor de Insulina -1 (IPF-1; MODY4)
	5. Cromosoma 17, HNF-1b (MODY5)
	6. Cromosoma 2, NeuroD1 (MODY6)
	7. ADN mitocondrial
	8. Otros
Defectos genéticos en la acción de la insulina	1. Resistencia insulínica tipo A
	2. Leprechaunismo
	3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
	4. Diabetes lipoatrófica
	5. Otras
Enfermedades del páncreas exocrino	1. Pancreatitis
	2. Traumatismo/pancreatectomía
	3. Neoplasia
	4. Fibrosis quística
	5. Hemocromatosis
	6. Pancreatopatía fibrocalculosa
	7. Otras
Endocrinopatías	1. Acromegalia.
	2. Síndrome de Cushing
	3. Glucagonoma
	4. Feocromocitoma
	5. Hipertiroidismo
	6. Somatostinoma
	7. Aldosteronoma
	8. Otras

Tabla 3: Clasificación de la Diabetes Mellitus realizada por el comité de expertos de la ADA y la OMS, de acuerdo con las causas de la enfermedad

Inducida por medicamentos o sustancias químicas	1. Vacor
	2. Pentamidina
	3. Ácido nicotínico
	4. Glucocorticoides
	5. Hormona tiroidea
	6. Diazóxido
	7. β -adrenérgicos
	8. Tiazidas
	9. Dilantin
	10. Alfa-interferón
	11. Otras
Infecciones	1. Rubeola congénita
	2. Citomegalovirus
	3. Otras
Formas infrecuentes de diabetes autoinmunes	1. Síndrome del "hombre rígido"
	2. Anticuerpos anti-receptores de insulina
	3. Otras H
Otros síndromes genéticos asociados a veces con diabetes	1. Síndrome de Down
	2. Síndrome de Klinefelter
	3. Síndrome de Turner
	4. Síndrome de Wolframs
	5. Ataxia de Friedreich
	6. Corea de Huntington
	7. Síndrome de Laurence Moon Beidl
	8. Distrofia miotónica
	9. Porfiria.
	10. Síndrome de PraderWilli
	11. Otros

Diabetes Mellitus Gestacional³⁴ (GDM)

Los pacientes con cualquier forma de diabetes pueden requerir tratamiento con insulina en algún momento de su enfermedad, lo que no significa, por sí mismo, clasificar al paciente.

En la DM1, la causa es la deficiencia absoluta de la secreción de insulina debida a la destrucción de las células β del páncreas por procesos autoinmunes o idiopáticos⁵⁹.

Es muy sintomática, necesitándose de la insulina para sobrevivir⁶⁰. Representa entre el 5% y el 10% de los diabéticos, afectando más frecuentemente a la población

joven. La DM2 es un grupo heterogéneo de condiciones que constituyen entre el 90% y el 95% de los diabéticos. Se caracteriza por producción insuficiente o uso metabólico ineficiente de la insulina producida por el páncreas.

Su etiología es diversa, no se conoce una causa específica, pero sí que no hay destrucción inmunológica de las células β , y que los pacientes no tienen ninguna de las otras causas de diabetes. En su etiología se encuentran componentes genéticos, con interacción de factores³⁴ adquiridos.

En la DM2 se encuentra hiperglucemia, con frecuencia niveles normales y elevados, de insulina y diversas anormalidades metabólicas. La mayoría son obesos, o tienen una distribución androide de la grasa corporal (incremento de la grasa abdominal, visceral)³⁴.

La DM2 puede pasar desapercibida durante muchos años, tanto por su implantación lenta y gradual, como por la ausencia de los síntomas en las primeras etapas, sin embargo genera un riesgo elevado de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares.

Debido a su fase preclínica larga, en el momento del diagnóstico entre el 20% y el 50% de los pacientes ya presentan una o más complicaciones de la diabetes⁶¹. Los pacientes con DM2 no requieren tratamiento con insulina para sobrevivir. La pérdida de peso y el ejercicio mejora el estado de la enfermedad. Es útil la farmacoterapia dirigida hacia el aumento de la sensibilidad a la insulina y al aumento de la producción de la insulina de las células β . El riesgo de desarrollar esta forma de diabetes aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física⁷⁶.

Por otro lado, se reconoce un grupo intermedio de sujetos cuyos niveles de glucosa no cumplen con los criterios de DM, pero que son más elevados que los normales³⁴ se considera que tienen prediabetes o sea, un riesgo relativamente elevado para desarrollar DM. Por último, la diabetes gestacional⁶² es definida como la hiperglucemia con inicio o reconocimiento inicial durante el embarazo con independencia de que precise o no tratamiento con insulina o de que regrese después del parto.

3.2.5 Criterios para el diagnóstico de DM ^{63,64}

Tabla 4: Criterios para el diagnóstico de DM. Comité de Expertos ADA.

Debe existir evidencia de síntomas clásicos de DM :poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso, más uno de los siguientes resultados:
1. HbA1C \geq 6.5% Prueba de la Hemoglobina Glicada (mide el nivel promedio de glucosa en sangre durante los últimos 2 ó 3 meses). ³
2. Glucosa plasmática en ayunas o glucemia basal $>$ 126 mg/dl Se realiza a primera hora de la mañana y mide la glucosa en sangre cuando se está en ayunas. (Se considera ayuno el no haber ingerido alimentos en las 8 horas anteriores).
3. Hallazgo ocasional de una glucosa plasmática $>$ 200 mg/dl Por ocasional se entiende "en algún momento del día", independientemente del tiempo transcurrido desde la última ingesta
4. Glucosa plasmática a las 2 horas tras una sobrecarga oral de glucosa $>$ 200 mg/dl. Prueba de Tolerancia a la glucosa oral, mide el nivel de glucosa en sangre antes y después de tomar una bebida con una carga de glucosa ⁴

Para confirmar el diagnóstico de diabetes debe volverse a realizar un segundo análisis en un día diferente. Respecto a la prediabetes, los criterios para su determinación son:

- Valores de HbA1C de entre 5,7% y 6,4 %,
- Glucosa en la sangre en ayunas de 100 a 125 mg/dl y
- Glucosa en la sangre a las 2 horas, de 140 mg/dl a 199 mg/dl

3.2.6 LA DIABETES MELLITUS y FRCV

En los pacientes que presentan una diabetes mellitus 2, cuando se comparan con la población general presentan un incremento de la morbimortalidad cardiovascular⁶⁵. Entre un 70 - 80% de los pacientes diabéticos fallecen por complicaciones macrovasculares como el IAM, C, ACV, AEP, ICC, ello supone un riesgo dos veces mayor en los hombres y cuatro veces en la mujeres respecto de pacientes no diabéticos⁸⁴.

La diabetes es una enfermedad compleja, ya que coexiste un trastorno global del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, a la vez que hay múltiples factores implicados en su patogénesis. Mientras que en la DM1, la deficiencia de la secreción de insulina es absoluta, en la DM2 se combina una resistencia a la insulina (RI) con una respuesta secretora compensatoria e inadecuada de la insulina. La RI tiene lugar sobre todo en el tejido graso y en el músculo esquelético, lo que va a dar lugar a un aumento de la producción de glucosa en el

³La prueba debe ser realizada en un laboratorio, usando el método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program y estandarizado por el ensayo DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

⁴Según el protocolo de la OMS la ingesta será de 75 g de glucosa anhidra disueltos en 30ml de agua. Tomada de American Diabetes Association (ADA).

hígado y como consecuencia de todo ello, a una hiperinsulinemia⁶⁶. No estante la RI no es un hecho aislado, sino que suele asociarse a otros FRCV: HTA, hipertrigliceridemia, disminución del HDL – colesterol, microalbuminuria, anormalidades en la fibrinólisis y la coagulación, así como a la obesidad^{41, 42}.

La glucemia elevada se considera un factor de riesgo mayor para presentar un evento cardiovascular. La OMS definió en su día varias categorías de glucemia elevada o hiperglucemia^{67,19}: la DM, la intolerancia a la glucosa ITG y la glucemia basal alterada (GBA). La ITG y la GBA, también denominadas prediabetes no son estados superponibles, ni deben ser consideradas enfermedades, pero ambas situaciones representan FR para de salir rayar diabetes, por lo cual en estas personas es recomendable la educación sanitaria para reducir el peso e incrementar el ejercicio físico⁶⁸.

Desde hace años y también en la actualidad, la ADA admite tres categorías de riesgo elevado de diabetes^{6,7} siendo mucho mayor en los extremos superiores:

- La GBA con una glucemia de 100-125 mg decilitros
- La ITG con unas cifras de 140-199 mg/dl a las dos horas de una sobrecarga con 75 gr de glucosa y
- La HbA1c entre 5,7 – 6,4.

3.3 Los Factores de Riesgo Cardiovascular y El Riesgo Cardiovascular.

Un factor de FRCV, es una situación que predice el desarrollo de una enfermedad cardiovascular.

El riesgo cardiovascular⁶⁹ (RCV) absoluto o total, es la probabilidad de que una persona padezca o muera por una FV. Se suele referir a un periodo de 10 años⁷⁰ y para calcularlo se han empleado diferentes tablas elaboradas a partir de estudios de investigación prospectivos de base poblacional. Actualmente en los países del sur de Europa y por tanto en España se han empleado las tablas SCORE^{71,72} cuyo riesgo está más acorde con la población europea, que la anterior tabla de Framingham⁷³ realizada con parámetros de la población americana de Estados Unidos.

Las tablas SCORE⁷⁴ son diferentes según el género y la edad (por quinquenios entre 40 y 65 años) y los FR que incluyen son: presión arterial sistólica (PAS), tabaco y colesterol total.

El RCV relativo, es la relación entre dos riesgos absolutos: el de una persona con un determinado perfil de riesgo según: la edad, género, colesterol, presión arterial sistólica y hábito tabaquino y el de otra persona de la misma edad y género, pero con valores normales en los demás FR. El cálculo del RCV se basa en un modelo probabilístico, no determinista, es decir está sujeto a incertidumbres y tampoco

conviene olvidar que los cálculos se efectúan sobre valores promedios, mientras que la práctica clínica se ejerce sobre pacientes individuales⁷⁵.

En la tabla siguiente se presentan los factores de riesgos mayores subyacentes e emergentes. Tal como se observa el tabaquismo, la HTA, la dislipemia, la DM y la mayor edad, son los factores de riesgo mayores en la enfermedad cardiovascular. Los factores emergentes y subyacentes aumentan el riesgo total cardiovascular a través de los factores de riesgo mayores, aunque los llamados subyacentes, también actúan como factores de riesgo independientes.

Factores de riesgo cardiovascular

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR		
FR mayores	FR subyacentes	FR emergentes
<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de tabaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrepeso / obesidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Factores lipídicos (triglicéridos) apolipoproteínas, lipoproteína (a) y subfrqcciones
<ul style="list-style-type: none"> • Presión arterial elevada 	<ul style="list-style-type: none"> • Inactividad física 	
<ul style="list-style-type: none"> • LDL – Colesterol elevado • HDL – Colesterol bajo 	<ul style="list-style-type: none"> • Estrés socioeconómico psicosocial • Historia familiar de ECV prematura 	<ul style="list-style-type: none"> • Resistencia a la insulina. • Marcadores trombogénicos
<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia elevada 	<ul style="list-style-type: none"> • Factores genéticos y raciales 	<ul style="list-style-type: none"> • Marcadores proinflamatorios
<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada 		<ul style="list-style-type: none"> • Aterosclerosis subclínica

En la epidemiología⁷⁶ a un factor de riesgo que no se puede modificar se le denomina marcador de riesgo y en la ECV. En la ECV se consideran marcadores de riesgo: la edad, el género, y lo factores genéticos y étnicos que se han asociado en estudios epidemiológicos a mayores eventos cardiovasculares⁷⁷.

Las guías de práctica clínica (GPC)¹⁸ aconseja que los adultos con algún FRCV sean valorados globalmente para identificar⁷⁸ otros posibles FR y que todos los FRCV sean tratados individualmente pero teniendo en cuenta el RCV total.

En nuestro país se aceptan en la práctica clínica las siguientes categorías de riesgo en función del SCORE tal como se observa en la siguiente tabla, en los riesgos muy alto, alto, moderado y bajo.

FIGURA 3. Categoría de riesgo y prioridades

Riesgo muy alto	<p>Sujetos con alguno de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECV clínica o documentada inequívocamente por imagen. La ECV clínica documentada incluye IAM previo, SCA, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, accidente cerebrovascular y AIT, aneurisma aórtico y EAP. La ECV documentada inequívocamente por imagen incluye la presencia de placa significativa en la angiografía coronaria o ecografía carotídea. No incluye cierto aumento de parámetros de imagen continuos como el GIM carotídeo • DM con daño en órganos diana como proteinuria o con un factor de riesgo mayor como tabaquismo, hipercolesterolemia importante o hipertensión significativa • ERC grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) • Estimación por SCORE ≥ 10%
Riesgo alto	<p>Sujetos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Factores de riesgo aislados muy elevados, sobre todo colesterol > 8 mmol/l (> 310 mg/dl) (p. ej., en la hipercolesterolemia familiar) o PA ≥ 180/110 mmHg • La mayoría de las demás personas con DM (excepto jóvenes con DM1 sin factores de riesgo mayores que pueden tener un riesgo bajo o moderado) • ERC moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m²) • Estimación SCORE ≥ 5% y < 10%
Riesgo moderado	SCORE ≥ 1% y < 5% a 10 años. Muchas personas de edad mediana-avanzada pertenecen a esta categoría
Riesgo bajo	SCORE < 1%

AIT: accidente isquémico transitorio; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; GIM: grosor intimomedial; IAM: infarto agudo de miocardio; PA: presión arterial; SCA: síndrome coronario agudo; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*; TFG: tasa de filtrado glomerular.

El cálculo de riesgo por SCORE^{64, 66} utilizando la presión arterial sistólica, el género, el tabaquismo, el colesterol total y la edad se observa en la siguiente tabla.

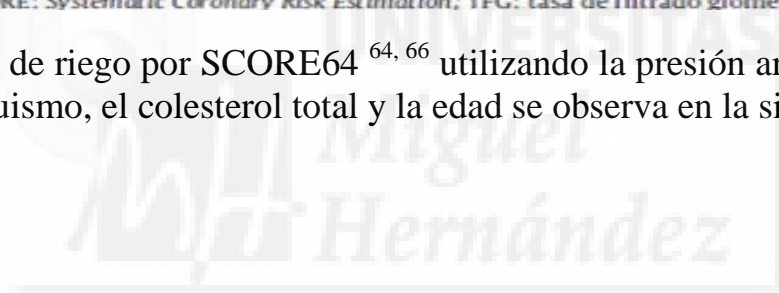
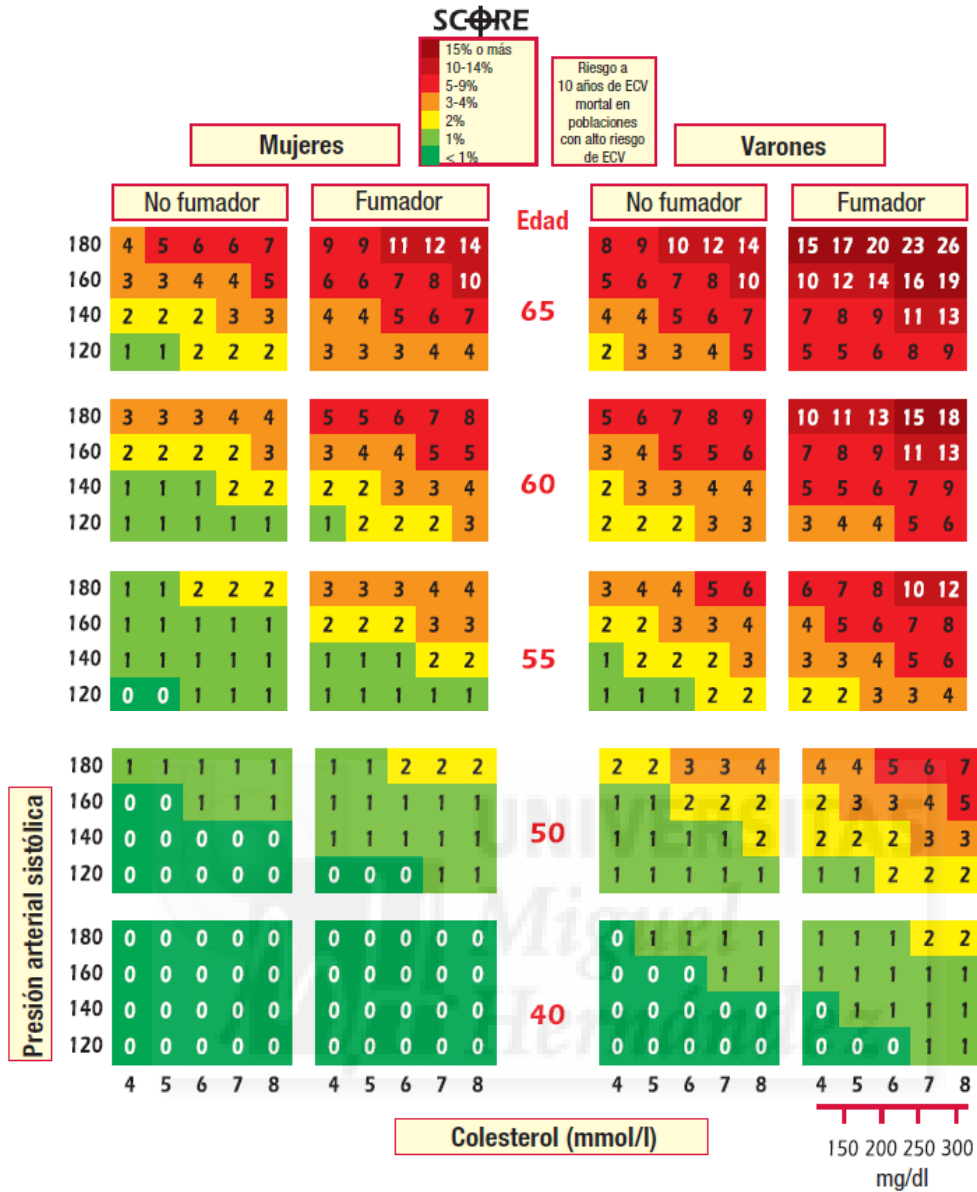


FIGURA 4. Tabla SCORE: riesgo a 10 años de ECV mortal; SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation.



El cálculo de riesgo relativo en las personas más jóvenes, utilizando el estudio SCORE y con las variables: presión arterial sistólica, colesterol total y tabaquismo, se presentan en la siguiente tabla.

FIGURA 5. Tabla de riesgo relativo derivada de la conversión SCORE de mol/l a mg/dl: 8 = 310; 7 = 270; 6 = 230; 5 = 190; 4 = 155.

Presión arterial sistólica (mmHg)	No fumador					Fumador				
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4

© ESC 2016

Colesterol (mmol/l)

3.4 MORBIMORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En España según datos publicados en el año 2007 y pertenecientes a la mortalidad del año 2015 las enfermedades, (datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en 2017) del sistema circulatorio se mantuvo como la primera causa de muerte (con un tasa de 267,6 fallecidos por cada 100.000 habitantes), seguida de los tumores (240,0)⁷⁹.

Las causas de defunción en el mundo⁸⁰ en el año 2015 y 2000 se presentan en la figuras. Se destaca que la cardiopatía isquémica y el ACV son ambos años la primera y la segunda causa de muerte.

FIGURA 6. Causas de defunción en el mundo en 2015

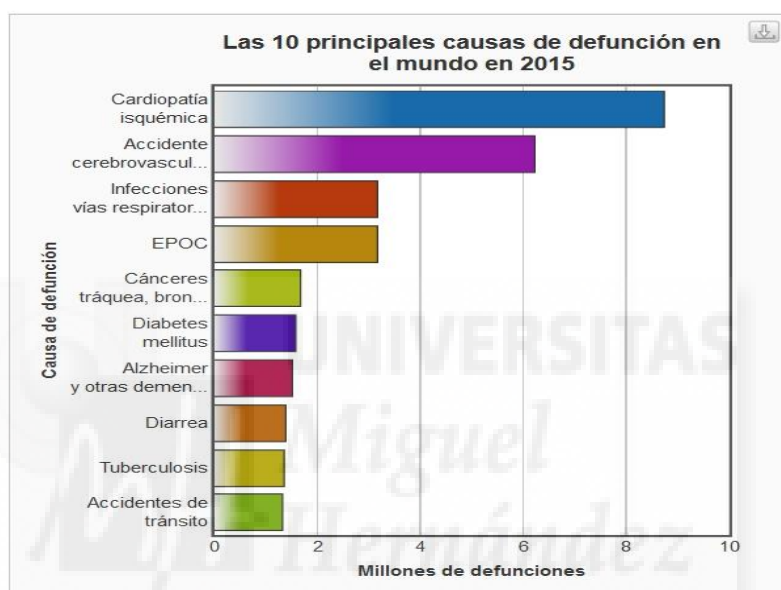
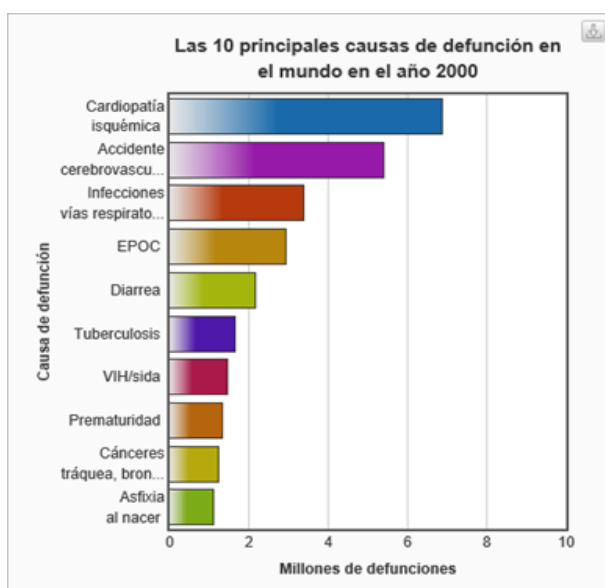
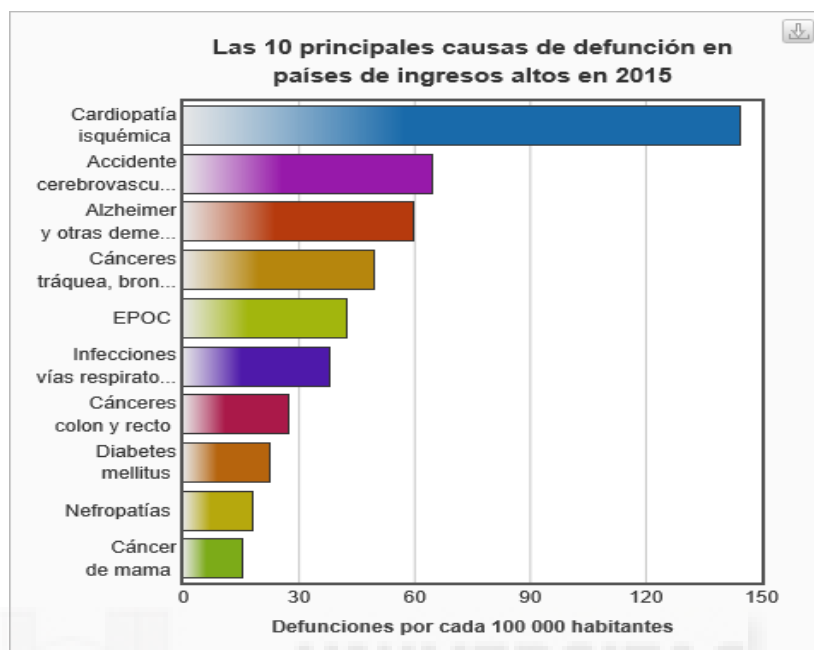


FIGURA 7. Causas de defunción en el mundo en 2000



Las causas de defunción en países de ingresos altos^{81,82} en el año 2015, se observa en la siguiente figura. Se destaca que la primera causa es la cardiopatía isquémica seguida de los ACV^{70,71}.

FIGURA 8. Causas de defunción en países de ingresos altos 2015.

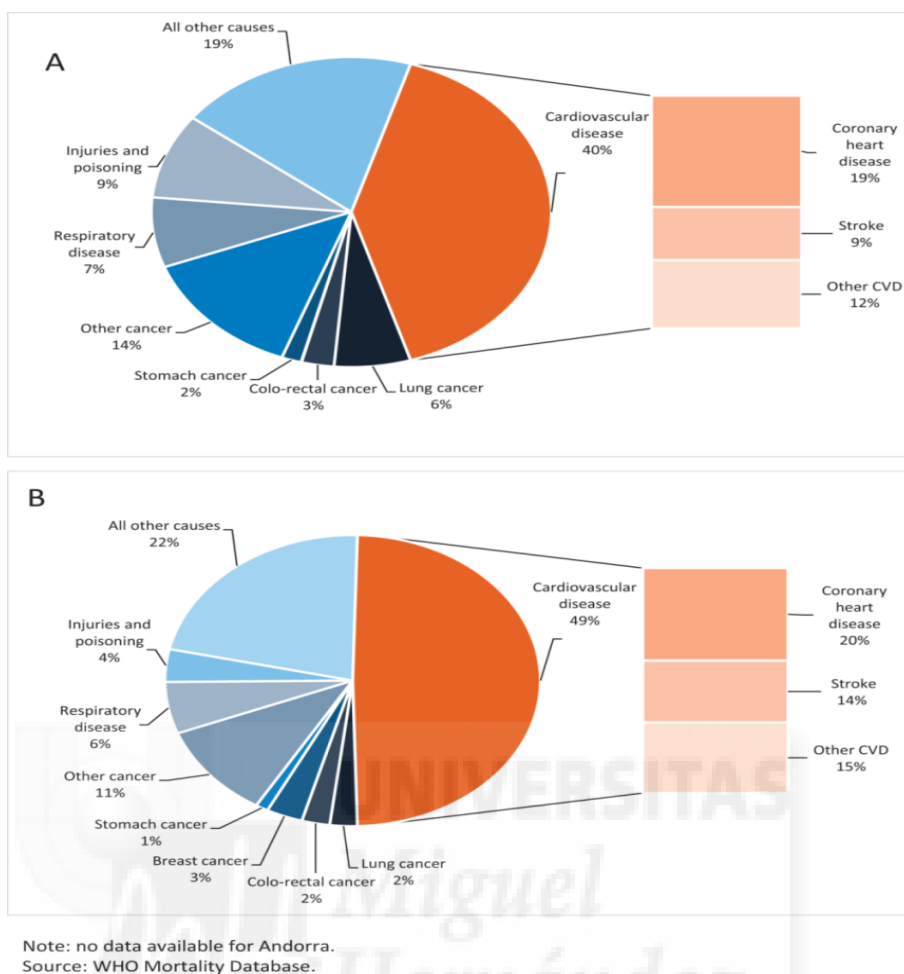


El Programa de Enfermedades Cardiovasculares de la OMS^{70,71} es una prioridad estratégica que trabaja en la prevención, manejo y supervisión de las ECV en el mundo, con el objetivo de desarrollar estrategias globales para reducir la incidencia, morbilidad y mortalidad de las ECV mediante la reducción eficaz de los factores de riesgo (FR)⁽¹⁸⁾ de ECV y sus determinantes; el desarrollo de innovaciones en el cuidado de la salud que sean rentables y equitativas para la gestión de las ECV; y el seguimiento de las tendencias de las ECV y sus FR.

Uno de los objetivos clave es controlar eficazmente los FR de ECV y reducir la carga de la creciente epidemia de estas ECV^{83,84}.

La proporción de mujeres fallecidas por ECV es superior a la de los hombres. Existe un número similar de hombres y mujeres que mueren por enfermedad coronaria, por lo que estas diferencias entre géneros se explican por un mayor número de mujeres que mueren de enfermedad cerebrovascular y "otras enfermedades cardiovasculares" como puede verse en las siguientes figuras.⁷⁴

FIGURA 9. A Proporción de muertes debido a las causas más importantes en Europa entre hombres. B Mujeres. Último año disponible.



En Europa Occidental fallecen más hombres de cáncer que de ECV/enfermedades del sistema circulatorio en 12 países. Lo mismo ocurre con las mujeres, en 2 países. A esta transición de la ECV/enfermedades del sistema circulatorio al cáncer⁷⁴, como la causa más común de muerte para los hombres, observándose en España ya desde 1999, siendo en ellos en el año 2015, la primera causa al cáncer⁷⁴ y la segunda las enfermedades del sistema circulatorio y a la inversa en las mujeres (INE).

Las estadísticas de mortalidad muestran que la ECV sigue siendo la causa más común de muerte en Europa⁷⁴ que representa el 45% de todas las muertes; 49% de las muertes entre las mujeres y 40% entre los hombres.

3.5 Evolución de la mortalidad y la morbilidad en España.

En las siguientes figuras se observa la tasa de mortalidad y morbilidad hospitalaria respectivamente. Tal como se aprecia⁸⁵ mientras que en la mortalidad la ECV se ha reducido entre el año 1975 y 2014 la morbilidad por enfermedad por ECV presenta un ligerísimo aumento. Con respecto a la enfermedad isquémica del corazón existe una tendencia ligera a su disminución y en la morbilidad un ligero aumento. En

lo que respecta en la mortalidad por insuficiencia cardiaca existe una estabilidad y en la morbilidad existe un aumento de las enfermedades del sistema circulatorio. Podemos concluir del análisis de las tendencias que en la mortalidad existe una disminución en la morbilidad se presenta un aumento entre los años 1975 y 2014⁸⁶.

FIGURA 10. Tasa de mortalidad hospitalaria por enfermedades del sistema circulatorio

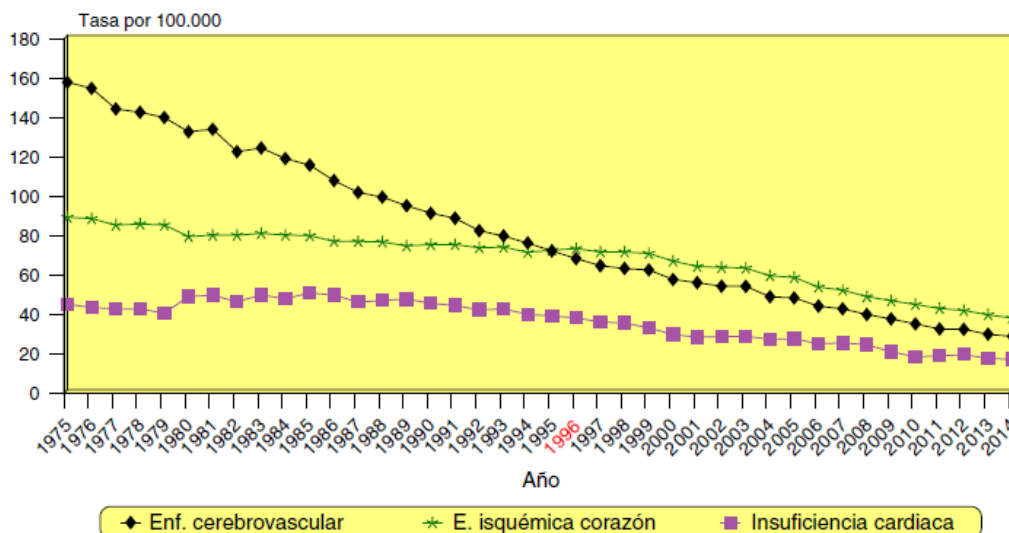
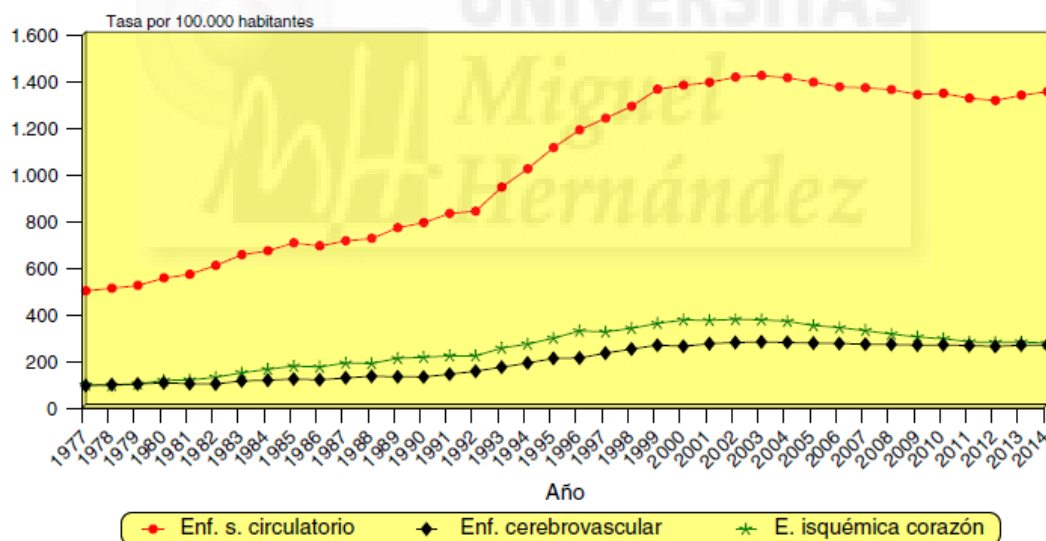
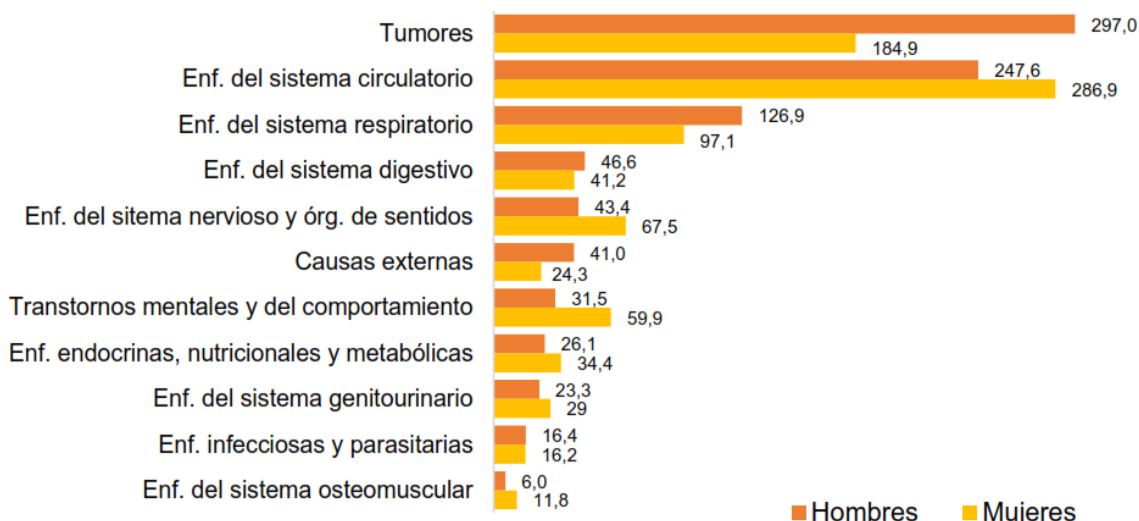


FIGURA 11. Tasa de morbilidad hospitalaria por enfermedades del sistema circulatorio



Con respecto con las enfermedades⁸⁷ del sistema circulatorio que ocasionaron muerte en España y su análisis por género se presentan en las siguientes figuras. En España las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de mortalidad femenina (286,9 muertes por cada 100.000 habitantes) y la segunda entre los varones (247,6 muertes).

FIGURA 12. Causas de muerte en España, 2015. Hombres y mujeres.



Las principales causas de muerte por grupos de edad en el año 2015 de España se presentan en la siguiente figura. Se destaca que entre 40 y 79 años las causas principales son los tumores, mientras a partir de 80 años fueron las enfermedades del sistema circulatorio.

FIGURA 13. Causas de muerte en España, 2015. Por grupos de edad.

Principales causas de muerte según la edad
Porcentaje sobre el total de fallecidos. Año 2015

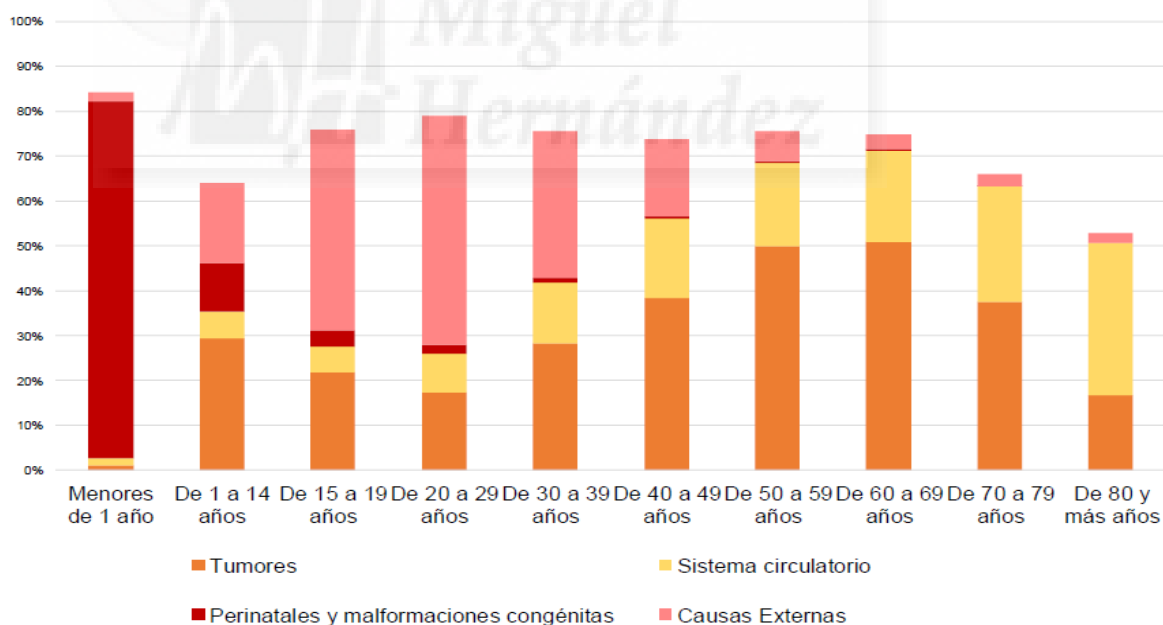


Tabla 5: 2015. Elaboración propia a partir de los datos del INE ⁷⁰ en %

	Total	Hombres	Mujeres
Total defunciones	422568 100%	213309 100%	209259 100%
Enfermedades isquémicas del corazón	33769 7,99%	19563 9,17%	14206 6,79%
Enfermedades cerebrovasculares	28434 6,73%	12077 5,66%	16357 7,82%
Insuficiencia cardiaca	19029 4,50%	6944 3,25%	12085 5,77%
Enfermedad hipertensiva	12675 3,00%	4052 1,90%	8623 4,12%

Las causas de muerte del sistema circulatorio en el año 2015 en España y su análisis por género se presentan en la tabla anterior. En ella se observa los altos porcentajes debido a las enfermedades isquémicas del corazón, enfermedades cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca y enfermedad hipertensiva. En el sumatorio de los porcentajes de enfermedades isquémicas del corazón y ECV resulta que son resultados parecidos tanto para hombres (14,83%) como para mujeres (14,61%). Es por ello que las tasas diferenciales entre ambos géneros son diferentes, siendo más altas para los hombres en enfermedades isquémicas del corazón y mayores para las mujeres en enfermedades cerebrovasculares, estando la diferencia en el 25% en cada caso⁷⁴.



Comunidad Valenciana. Proyecto ESCARVAL



4 Comunidad Valenciana. Proyecto ESCARVAL-RISK

El Proyecto ESCARVAL-RISK⁸⁸, busca desarrollar modelos de predicción⁸⁹ de morbilidad cardiovascular en pacientes con diagnóstico establecido de HTA, DM o dislipemia, construyendo diversas escalas predictivas⁹⁶ de riesgo cardiovascular en pacientes con diferentes diagnósticos y FR⁹⁰.

Tiene como objetivos, entre otros:

- Identificar variables asociadas a la morbimortalidad cardiovascular en pacientes adultos con diagnóstico establecido de HTA, dislipemia y diabetes mellitus.
- Desarrollar, a partir de dichas variables, modelos predictivos de morbimortalidad cardiovascular que permitan predecir la morbilidad y mortalidad cardiovascular a 5 años en pacientes con diagnóstico establecido de HTA, dislipemia y diabetes mellitus.









5 JUSTIFICACIÓN

Hace aproximadamente quince años que conocí al profesor Vicente Gil. Él sabe de mi vocación universitaria siendo profesor asociado de la Universidad Miguel Hernández por el Departamento de Patología y Cirugía del Grado de Fisioterapia. Desde que al profesor Vicente Gil le hicieron responsable de docencia de la UMH en el hospital General universitario de Elda y debido a que yo soy el coordinador de alumnos de Fisioterapia que pasan por dicho hospital, estos hechos hicieron que los últimos años fuéramos estrechando el contacto docente entre los alumnos y nosotros mismos, estableciendo un paralelismo de innovación y colaboración docente.

Desde que el profesor Vicente Gil se hizo responsable de la unidad de investigación, él me convenció para realizar la tesis doctoral. En un primer intento realizamos un estudio entre pacientes afectados de accidentes cerebro vascular atendidos en la Unidad de Fisioterapia del Servicio e Rehabilitación del HGU-Elda. De estos pacientes publicamos los resultados en la revista "Neurologic", el estudio siguiente⁹¹:

"Protective factors in patients aged over 65 with stroke treated by physiotherapy, showing cognitive impairment, in the Valencia Community. Protection Study in Older People (EPACV)".

No obstante tuvimos el problema de tamaño muestral, ya que los pacientes atendidos no fueron los suficientes, para obtener conclusiones relevantes.

Dentro de la enfermedad cerebro vascular, colaboré con el profesor Gil en el proyecto ESCARVAL-RISK. El me indicó la posibilidad de analizar la cohorte ESCARVAL-RISK en el riesgo, en pacientes dislipémicos y diabéticos, para en un seguimiento de cinco años, conseguir una tabla de riesgo cardiovascular, debido al número tan elevado de estas patologías que se atienden por sus comorbilidades en la unidad de Fisioterapia del Servicio de RHB del HGU de Elda. Pacientes que han sufrido algún ictus, infarto cerebral o miocárdico.

Al comienzo de la investigación entré con cierto recelo, pues consideraba que el trabajo planteado era más bien para doctorandos en Graduados de Medicina y no de Graduados en Fisioterapia.

Conforme avanzaba en la elaboración de resultados, me fui dando cuenta de la importancia de los nomogramas que se iban obteniendo y que estas tablas de riesgo son, eran y serán importantes para todos los profesionales sanitarios.

Su aplicación en una Unidad de Fisioterapia de pacientes que acuden diagnosticados de dislipemia y diabetes mellitus, que aún no han tenido un evento cardiovascular, supone una actividad preventiva cardiovascular importante por la identificación del alto riesgo cardiovascular. Papel que podemos hacer los

Fisioterapeutas en la prevención del FRCV, por ser los profesionales sanitarios que más tiempo estamos con pacientes, en unidad de tiempo, dedicados a tratar al enfermo, puesto que adquirimos mucha información de ellos y podemos influir, para reducir el/los FR.

Por lo que sus resultados, deben comunicarse directamente a sus médicos de familia o a sus especialistas que le siguen, para que se intervenga en ese riesgo tan alto y se evite un evento cardiovascular futuro, que sin lugar a dudas van a minimizar el número de complicaciones y secuelas de muy difícil tratamiento fisioterápico. Así como también vamos a reducir el número de pacientes con lesión neurológica y por tanto con una futura mala calidad de vida.

Después de realizar la tesis doctoral, se realizará un estudio, en donde, se apliquen las tablas obtenidas de la investigación del estudio ESCARVAL-RISK, en el Servicio de Rehabilitación del Hospital General Universitario de Elda, donde se valorarán los resultados.







6 HIPÓTESIS

- La incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus y con dislipemia en la Comunidad Valenciana es elevada.
- Es posible identificar nuevos factores de riesgo asociados a una mayor probabilidad de evento cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus y con dislipemia, además de los clásicos.
- Es posible elaborar escalas propias de riesgo cardiovascular poblacional, para la predicción del riesgo ajustado en personas con diabetes mellitus y con dislipemia en la Comunidad Valenciana, con una capacidad predictiva al menos similar a las escalas usadas actualmente en la práctica clínica.









7 OBJETIVOS:

- Identificar variables asociadas a la morbimortalidad cardiovascular en pacientes adultos con diagnóstico establecido de dislipemia y diabetes mellitus.
- Desarrollar, a partir de dichas variables, modelos predictivos de morbimortalidad cardiovascular que permitan predecir la morbilidad y mortalidad cardiovascular a 5 años en pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia y diabetes mellitus.
- Generar una Escala Predictiva de Riesgo Cardiovascular propia en la Comunidad Valenciana en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus y dislipemia considerando los otros FRCV, mediante el análisis de la incidencia de eventos cardiovasculares y de mortalidad CV y sus factores asociados.







MATERIAL Y MÉTODOS.



8 MATERIAL Y MÉTODOS.

El objetivo de este estudio es proporcionar información para validar diferentes escalas de riesgo cardiovascular (RCV) y analizar los factores asociados en pacientes con diabetes mellitus o dislipidemia de una región europea mediterránea de bajo riesgo, la Comunidad Valenciana.

La Comunidad Valenciana tiene implantado el sistema informático ABUCASIS de registro clínico electrónico centralizado, inicialmente para la atención primaria y secundaria de tipo ambulatorio iniciado en la Comunidad Valenciana en el año 2003. Es un sistema electrónico de registro de salud (SRS/HER) de toda la población, alrededor de 5 millones de personas, y es una excelente herramienta para iniciar nuevos estudios sobre la incidencia de ECV y validar las escalas de riesgo cardiovascular (ERCV) que son ampliamente utilizadas en la práctica clínica.

La incidencia de eventos cardiovasculares será comparada con los eventos esperados de RCV.

8.1 DISEÑO

El estudio cuenta con el apoyo de las autoridades de la Consellería de Sanitat de la Comunidad Valenciana y las Universidades de Valencia (UV) y Miguel Hernández (UMH) de Elche, y las sociedades científicas de médicos de atención primaria, la Sociedad Valenciana de Medicina de Familia y Comunitaria y la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana.

Este proyecto ha sido incluido en el Plan de Salud Cardiovascular de Valencia 2007-2012.

Se trata de un estudio observacional longitudinal prospectivo de cohortes. Escarval significa: Estudio Cardiometabólico Valenciano. Escarval-Risk⁹² es una cohorte con un estudio de seguimiento de 5 años (2008-2012).

8.2 MARCO

La muestra se ha reclutado de la población que recibe atención sanitaria de la Consellería de Sanitat de la Comunidad Valenciana.

8.3 PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

La muestra del estudio se seleccionó en un proceso bietápico que ha involucrado el reclutamiento de profesionales clínicos y sus pacientes ambulatorios.

Alrededor de 800 profesionales clínicos han sido seleccionados para participar (Médicos de familia y enfermeras) de los 23 Departamentos de Salud de la CV que

comenzaron a utilizar sistema informático ABUCASIS. Con el fin de estimular la participación en el estudio ESCARVAL-RISK, en ese momento.

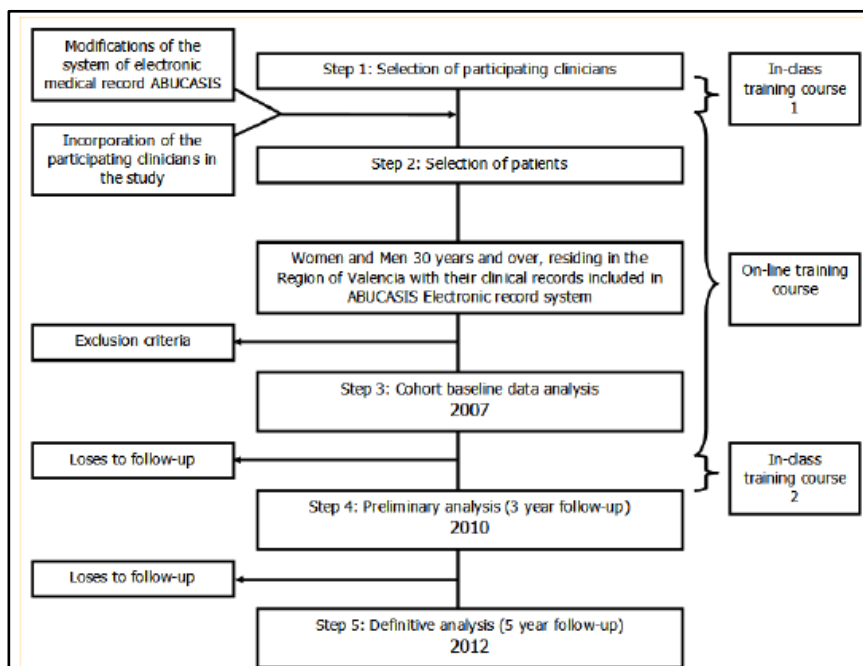
La Agencia de Salud de Valencia (tras su extinción, la Consellería de Sanitat de la CV, la actual Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública de la CV) incorporó un contrato de gobernanza con los Departamentos de Salud, y lo vinculó al sistema de incentivos económicos asociado a los índices de calidad.

Se seleccionó de forma consecutiva a todos los pacientes de 30 años o más con al menos uno de los siguientes factores de riesgo de ECV, diabetes Mellitus, dislipemia y HTA que asistieron a consultas de rutina con la participación de los clínicos seleccionados. (Tabla 7 y Figura 14).

Tabla 6: Criterios de inclusión de los pacientes en el estudio ESCARVAL-RISK

1. Age 30 years or older	
2. Free of clinical cardiovascular disease	
3. At least one of the following cardiovascular risk factors (as assessed from the most recent data in the clinical record or anthropometry for obesity)	
a) Hypertension	- Systolic blood pressure \geq 140 mm Hg, or - Diastolic blood pressure \geq 90 mm Hg, or - Under antihypertensive medication
b) Diabetes mellitus	- Fasting plasma glucose \geq 7.0 mmol/l (126 mg/dl), or - Under antidiabetic medication (insulin or oral medications)
c) Dyslipidaemia	- LDL cholesterol \geq 4.1 mmol/l (160 mg/dl), or - HDL cholesterol $<$ 1.036 mmol/l (40 mg/dl) in men, and $<$ 1.30 mmol/l (50 mg/dl) in women, or - Triglycerides \geq 1.7 mmol/l (150 mg/dl), or - Under lipid-lowering medication.
4. Informed consent	

FIGURA 14. Diagrama de flujo del estudio ESCARVAL



Los pacientes con antecedentes de un evento previo de ECV, que fueron definidos como resultados (por ejemplo: infarto de miocardio, angina, ictus o ataques isquémicos transitorios) fueron excluidos, así como los pacientes que participaron en ensayos clínicos.

Este tamaño de la muestra permitiría detectar un riesgo relativo (RR) de ≥ 1.2 , estimando una proporción de exposición del 50% y una proporción de observaciones censuradas del 88.0%, con una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%. La población total del estudio sería de 25.001 pacientes. El porcentaje de pacientes participantes entre los invitados a participar era del 80,1%.

8.4 ESTUDIO DE VARIABLES Y MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

La tabla siguiente (*tabla 8*) incluye una descripción de los métodos de recolección de datos y variables en el estudio ESCARVAL-RISK. La información es recopilada de forma prospectiva en el programa ABUCASIS, la única vía de registrar la información del paciente.

Tabla 7: Métodos de obtención de datos y variables principales de estudio del estudio ESCARVAL-RISK

Collection method	Variables
Mortality register, Hospital dropouts database, electronic clinical record ICD diagnoses.	Cause of death (All Cardiovascular or not) Cardiovascular ICD-9 codes Morbidity: - Ischemic heart disease 402.9, 404.9, 410-414 - Stroke 430-438, 444 - Peripheral Vascular Disease 440.2, 443.8, 444, 445, 447.9 - Aortic aneurysm 441 - Heart failure 428, 398.91 - Atrial fibrillation 427.3 - Chronic renal insufficiency 585.5, 585.6, 588.88, 593.9, 791.0 - Proteinuria - Essential hypertension 401, 403, 404, 405, 405.1, 405.11, 405.19, 997, 997.91, 401.0, 401.1, 401.9 - Diabetes mellitus 250.0, 250.4, 362.0, 583.81, 581.81, 250.6, 250.5 - Hypercholesterolemia/hyperlipidemia 272.0, 272.2 - Metabolic syndrome 277.7 - Overweight and obesity 278 - Retinopathy 362.0, 362.11, 362.12, 362.81, 362.82, 363.41, 362.83
Electronic clinical record abstraction of patients' characteristics or measurements performed on patients during the medical visits	Patients' demographic and psychosocial characteristics Relevant family medical history: early cardiovascular event CVD risk factors related to lifestyle (tobacco smoking, physical activity) Weight, height, waist and hip circumference, and blood pressure, under standardized conditions. Left ventricular hypertrophy (Cornell criteria). Microalbuminuria (30-300 mg/g). Comorbidity - Current medication: antihypertensives, statins and other lipid-lowering drugs, oral - antidiabetics, insulin, anticoagulants, aspirin, and combination drug therapy
Laboratory results taken from the clinical record (most recent blood data and physical examination during the previous year)	Total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, non-HDL cholesterol, triglycerides, apolipoprotein B, blood pressure, glucose, hemoglobin-A1c, creatinine, glomerular filtration rate (MDRD), fibrinogen (mg/dl), uric acid.

Los diagnósticos se registran utilizando la CIE-9. Para estar seguros de la validez de las variables principales: (mortalidad, eventos CV), se utilizan otros recursos de la base de datos. Cada paciente tiene un número de identificación

personal único (PIN) para el sistema de salud, por lo que existe un único registro clínico centralizado por paciente y el PIN permite enlazar con otros recursos de datos.

Al menos una muestra de sangre en ayunas se obtiene cada año. Los parámetros de laboratorio se obtienen del hospital donde el clínico habitualmente lo remite. En una muestra aleatoria de un 10% de todos los centros con médicos participantes en el estudio se realizó una visita al centro clínico para la monitorización de los datos y auditoría, para garantizar la calidad de los datos.

8.5 ASPECTOS ÉTICOS

8.5.1 Ética

El estudio se lleva a cabo de acuerdo con las normas de las Guías Internacionales para la Revisión Ética de los Estudios Epidemiológicos (Consejo de las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas-CIOMS-Ginebra, 1991) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología, respecto a la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica.

El estudio ESCARVAL-RISK ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Centro de Investigación en Salud Pública (Comité de ESCARVAL-RISK).

El estudio ESCARVAL es un estudio naturalista observacional, realizado como parte de la práctica clínica habitual.

No fueron previstos riesgos adicionales asociados con la participación, ya que ante cualquier diagnóstico adicional, se proporcionaría evaluación o tratamiento adicional, aparte de lo que el médico asistencial considerase apropiado.

8.5.2 Confidencialidad de los datos

Toda la información relativa a la identidad del paciente se considera confidencial.

Los datos de los pacientes obtenidos de ABUCASIS, durante el estudio, se documentaron anónimamente, haciendo imposible el uso de esta información para poder identificar a los pacientes. El único vínculo entre los datos y el paciente es un código utilizado exclusivamente para este estudio, de tal manera que sólo el sistema ABUCASIS sea capaz de asociar los datos a un individuo identificado o identificable.

Los datos generados durante el estudio serán tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 y demás normas jurídicas aplicables. Todos los investigadores con acceso a los datos utilizados en el estudio deberán firmar un documento garantizando la confidencialidad.

8.5.3 Consentimiento informado

Aunque el estudio no implica la aleatorización de la muestra o la aplicación de otras intervenciones, antes de la inclusión, todos los pacientes han leído el formulario de información y firmado un documento dando su consentimiento.

8.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se han analizado de forma independiente los pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus y dislipemia, utilizando la misma estrategia de análisis.

En primer lugar, se ha realizado un análisis descriptivo de las variables disponibles en la base de datos. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación típica, mediana, rango intercuartílico y rango.

Para las variables cualitativas, se han calculado las correspondientes frecuencias y porcentajes.

La estimación de Filtrado Glomerular se ha calculado utilizando las siguientes ecuaciones basadas en la creatinina sérica.

- Ecuación de Cockcroft&Gault
- Ecuación MDRD
- Ecuación MDRD-IDMS
- Ecuación CKD-EPI

Se ha estimado la incidencia acumulada de morbimortalidad cardiovascular a: 1, 2, 3, 4 y 5 años, utilizando curvas de supervivencia según la metodología de Kaplan-Meier. La supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular se ha comparado según las características basales de los pacientes utilizando el test de log-rank.

Para las variables cuantitativas, se ha explorado su relación con el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento utilizando dos metodologías diferentes:

- En primer lugar: se ha introducido cada variable en un modelo univariante, de riesgos proporcionales de Cox, como una variable continua, para valorar su significación. Dicho modelo asume una relación lineal entre la variable predictora que se está considerando y el logaritmo del hazard ratio, asociado al evento de interés (morbimortalidad cardiovascular).
- En segundo lugar: se ha introducido cada variable en un modelo de riesgos proporcionales de Cox utilizando splines penalizados,

considerando la mediana de la variable predictora como valor de referencia.

Un spline, es una función polinómica definida por intervalos que en este caso permite aproximar la relación entre cada una de las variables predictoras continuas y el logaritmo del hazard ratio, asociado al evento de interés (morbimortalidad cardiovascular), en el caso de que esta relación no fuese lineal.

En este trabajo se utiliza los splines penalizados (penalized splines) para determinar y aproximar la forma funcional del efecto de las covariables, como una alternativa en situaciones en que la forma funcional del efecto de las covariables, en la función de riesgo es no-lineal. En el programa R, la función `coxph` y `pspline` de la librería `packagesurvival`, permiten realizar el ajuste del modelo de Cox, con los componentes no lineales, aproximado mediante splines penalizados. La estimación de los parámetros se realiza con 10 nodos, basado en los cuantiles.

Se realizó un análisis de regresión multivariante, para identificar variables asociadas, de forma independiente con el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en un modelo multivariante de regresión de Cox:

- Asumiendo un efecto lineal entre cada una de las variables cuantitativas y el logaritmo del hazard ratio asociado, introduciendo cada una de las variables predictoras como continuas en el modelo.
- Modelizando cada una de las variables cuantitativas mediante polinomios fraccionales.

Los polinomios fraccionales, son una extensión de la regresión polinómica con ciertas restricciones de las potencias de las covariables.

Supongamos un modelo de regresión de Cox, con covariables binarias, covariables que satisfacen una forma funcional lineal y covariables, que no siguen una estructura lineal. En los modelos basados en polinomios fraccionales los componentes no lineales pueden aproximarse por una suma de transformaciones de potencias, una combinación lineal de m polinomios x^p , $j=1, \dots, m$.

A partir de cada uno de los modelos anteriores se construyeron los nomogramas correspondientes, que permiten estimar el riesgo de morbimortalidad cardiovascular para un paciente concreto entre 1 y 5 años después.

En el nomograma se representan, sobre líneas rectas, los posibles valores de cada una de las variables incluidas en el modelo de regresión (edad, género, TAS, etc.).

Para un paciente concreto se deben identificar, sobre cada una de estas líneas, los valores que presenta en cada una de estas variables.

A cada uno de estos valores le corresponderá una puntuación que se obtiene trazando una línea vertical entre el eje correspondiente a cada variable y el eje de "Puntos". A continuación, se deben sumar los puntos asignados a cada una de las variables incluidas en el nomograma.

El valor obtenido se identificará sobre el eje de "Puntos totales" y se corresponderá, con un valor de probabilidad de supervivencia que se situará en la perpendicular correspondiente.

Para la validación de los modelos se utilizaron técnicas bootstrap, evaluando su capacidad discriminante. Se obtuvieron 200 réplicas bootstrap, con el fin de reducir el sesgo por sobreajuste de los modelos.

La capacidad de discriminación se determinó mediante el cálculo del índice C.

El análisis estadístico se ha realizado con los programas SPSS 19.0 para Windows y R 2.15.1, con los paquetes *survival*, *smoothHR*, *rms* y *mfp*.









9 RESULTADOS

9.1 ANÁLISIS DE DATOS DE LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.

La cohorte de pacientes con diabetes (DM) está compuesta por 19.769 pacientes. Las características de estos pacientes se muestran en la tabla "*Características basales de los pacientes diabéticos*" (Tabla 9)

En esta cohorte el 65,8% de los pacientes son hipertensos y el 59,7% dislipémicos. La mediana del cociente colesterol/HDL es de 4,08. Son fumadores en el momento actual el 21,9%.

El valor medio de la creatinina es de $0,91 \pm 0,29$, con una mediana de 0,88.

Respecto a la estimación de filtrado glomerular calculado según las diferentes fórmulas, lo que permite clasificar a los pacientes en si padecen o no insuficiencia renal, se objetiva que 15,9% padecen insuficiencia renal según Cockcroft- Gault, según MDRD el 12,7%, según MDRD-IDMS el 16,8% y finalmente según la ecuación CKD.EPI el 12,1%.

Han presentado eventos cardiovasculares (ACV, ICTUS, Hemorragia cerebral, ANGOR, IAM y mortalidad cardiovascular) el 8,0%. Lo que representa una tasa de incidencia de 2,69 casos por 100 personas/año de seguimiento.

La incidencia de eventos cardiovasculares se incrementa con el tiempo de seguimiento como se objetiva en la tabla "*Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes*".

El análisis univariante de la presencia de eventos cardiovasculares o no, con las diferentes covariables estudiadas se muestran en la tabla: "*Comparación de las características de los pacientes con diabetes según presenten o no morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento*" (Tabla 11)

Cabe señalar que los pacientes que han presentado eventos son mayores en edad y tienen un cociente colesterol/HDL más elevado, así como una hemoglobina-glicada más elevada. Las interferencias con el manejo terapéutico que no ha sido estudiado pueden explicar las diferencias entre algunas de las variables estudiadas (lípidos), con la presencia o no de eventos cardiovasculares.

Se objetivan resultados similares en los valores de filtrado glomerular y se observa que es más probable el evento en los pacientes que presentan insuficiencia renal.

A su vez se objetiva que el hecho de fumar, la presencia de HTA, fibrilación auricular y el HDL < 40mg/dL para hombres y HDL < 50mg/dL para mujeres, incrementan la probabilidad de presentar un evento.

Si realizamos en análisis estratificando por género, en los hombres, se objetiva la misma tendencia que en la muestra total en las variables edad y hemoglobina-glicada, siendo el cociente colesterol/HDL similar.

A su vez, la presencia de eventos es significativamente mayor en los hipertensos, dislipémicos, en los pacientes con un HDL<40mg/dL y pacientes con fibrilación auricular. Aunque el hecho de ser fumador/exfumador es mayor en los pacientes con eventos cardiovasculares, la diferencia no es significativa.

Lo mismo se objetiva en las mujeres con respecto a la edad, la hemoglobina-glicada y el cociente colesterol total/HDL. A su vez, la presencia de HTA y fibrilación auricular y el HDL<50mg/dL incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares de la tabla "Comparación de las características de los pacientes con diabetes según presenten o no morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento"

La supervivencia y la función de riesgo acumulada se muestran en las figuras: "*Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes*" (Figura 15). En dichas figuras se representa gráficamente la supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes según diferentes escalas.

La incidencia acumulada de morbimortalidad cardiovascular de los pacientes se modifica de forma significativa según el género "*Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según género*" (Tabla 13 y figuras 17 y 18) según hábito tabáquico "*Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según hábito tabáquico*" (Tabla 14 y figuras 19 y 20), según diagnóstico previo de HTA, "*Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de hipertensión*" (Tabla 15 y figuras 21 y 22), según diagnóstico previo de fibrilación auricular: "*Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de hipertensión, según el diagnóstico previo de fibrilación*" (Tabla 17 y figuras 25 y 26) y según insuficiencia renal estimada mediante la ecuación CKD.EPI<60ml/min/1.73m² "*Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de insuficiencia renal estimada mediante la formulación CKD.EPI*". (Tabla 18 y figuras 27 y 28). El diagnóstico previo de dislipemia incrementa el riesgo pero no de forma significativa: "*Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de dislipemia*" (Tabla 16 y figuras 23 y 24).

La comprobación de si, el riesgo de las diferentes variables cuantitativas modifica el riesgo de una forma lineal, se muestra en la (Figura 29). De la exploración gráfica y estadística se puede deducir el incremento lineal del riesgo.

Tras esta asunción de linealidad se realizan modelos de regresión de Cox objetivándose el efecto significativo de dichas variables: "*Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predecir morbimortalidad cardiovascular*" (tabla 19), sobre la probabilidad de eventos cardiovasculares. Dicho modelo presenta un índice C de 0,6530. Para dicho modelo se implementa el nomograma correspondiente (figura 30), que permite cuantificar la probabilidad de eventos a los 3 y 5 años.

Según el modelo descrito en la Tabla 19.2 se objetiva la diferencia con el previo al introducir la variable HTA. Dicho modelo tiene un índice C de 0,6536. El nomograma correspondiente que permite calcular la probabilidad de eventos a los 3 y 5 años se muestra en la (figura 47).

En el tercer modelo implementado "*Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predecir morbimortalidad cardiovascular*" (Tabla 30) que introduce la variable HDL codificada (<40mg/dL para hombres, <50mg/dL para mujeres) se vuelve a mostrar el efecto de cada una de las variables sobre la probabilidad del evento cardiovascular. Este modelo tiene un índice C de 0,6524. El nomograma para dicho modelo y la probabilidad de evento a los 3 y 5 años se muestra en la (figura 30).

Si incluimos filtrado glomerular (CKD.EPI): "*Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predecir morbimortalidad cardiovascular*" (Tabla 19, Modelos 1 y 2), los índice C son: 0,6563 y 0,6567 respectivamente. Si implementamos el modelo con insuficiencia renal calculada mediante CKD.EPI<60ml/min/1.73m², (Modelo 3), el índice C obtenido es de 0,6590.

Para determinar si las variables estudiadas pueden mejorar las predicciones de los modelos calculados se realizaron modelos de regresión de Cox, basados en polinomios fraccionales. Aunque como se muestra en la Tabla 20, algunas variables mejoran el ajuste asumiendo polinomios fraccionales, la totalidad del modelo no mejora su capacidad predictiva basada en los valores del índice C que está alrededor de 0,648-0,650 similar a los previamente calculados en los modelos lineales de Cox.

Tabla 8: Características basales de los pacientes diabéticos.

	n	% (IC95%)	Media	DT	Mediana	RI	Rango
Morbimortalidad CV	1580	8,0 (7,6-8,4)					
Edad	19769		64,60	10,92	65,00	65	57,0-73,0
Género	19769						
Hombre	10762	54,4 (53,7-55,1)					
Mujer	9007	45,6 (44,9-46,3)					
HTA	13004	65,8 (65,1-66,4)					
Dislipemia	11802	59,7 (59,0-60,4)					
IMC	18311		30,44	4,91	29,90	27,0-33,2	15,6-50,0
TAD	19760		78,64	10,36	80,0	70,0-85,0	40,0-135,0
TAS	19769		138,15	18,17	138,0	126,0-150,0	70,0-237,0
CREATININA	19400		0,91	0,29	0,88	0,74-1,0	0,31-8,03
Filtrado glomerular Cockcroft- Gault	18391		93,13	36,20	87,85	68,2-111,7	5,3-437,9
CG- FG<60ml/min/1.73m²	2917	15,9 (15,3-16,4)					
Filtrado glomerular MDRD	19400		84,92	23,63	83,60	69,55-98,50	5,3-242,7
MDRD- FG<60ml/min/1.73m²	2470	12,7 (12,3-13,2)					
Filtrado glomerular MDRD-IDMS	19400		79,90	22,23	78,66	65,43-92,67	4,96-228,3
MDRD-IDMS- FG<60ml/min/1.73m²	3265	16,8 (16,3-17,4)					
Filtrado glomerular CKD-EPI	19400		84,11	19,76	86,23	71,04-98,46	4,94-149,9
CKD-EPI- FG<60ml/min/1.73m²	2349	12,1 (11,6-12,6)					
Colesterol total	19735		197,44	40,46	195,0	169,0-222,0	70,0-397,0
Colesterol total≥200	9073	46,0 (45,3-46,7)					
Colesterol total≥240	2758	14,0 (13,5-14,5)					
Colesterol total≥250	1925	9,8 (9,3-10,2)					
Colesterol HDL	19686		48,87	12,68	47,0	40,0-56,0	21,0-119,0
HDL <40hombres, <50mujeres	7492	38,1 (37,8-38,7)					
Colesterol LDL	19732		117,48	34,67	115,31	93,2-139,0	21,0-317,0
Colesterol LDL≥130	6811	34,5 (33,9-35,2)					
Colesterol LDL≥160	2181	11,1 (10,6-11,5)					
Triglicéridos	19769		163,84	117,45	137,0	99,0-194,0	20-3530,0
TG≥150	8535	43,2 (42,5-43,9)					

Continuación tabla anterior							
TG≥200	4610	23,3 (22,7-23,9)					
Cociente CT/HDL	19672		4,25	1,23	4,08	3,37-4,93	1,2-12,9
Cociente TG/HDL	19686		3,79	2,92	3,43	1,89-4,55	0,3-132,2
TG/HDL>3	9471	48,1 (47,4-48,8)					
Hemoglobina glicosilada	19761		7,03	1,48	6,70	6,0-7,6	3,0-15,0
Fibrilación auricular	139	0,7 (0,6-0,8)					
Tabaco	19769						
No fumador	10891	55,1 (54,4-55,8)					
Exfumador	4542	23,0 (22,4-23,6)					
Fumador	4336	21,9 (21,4-22,5)					
Morbimortalidad CV							
No	18189	92,0 (91,6-92,4)					
Sí	1580	8,0 (7,6-8,4)					
ACVA	131	8,3 (6,9-9,7)					
ICTUS	512	32,4 (30,1-34,7)					
Hemorragia cerebral	43	2,7 (1,9-3,6)					
ANGOR	488	30,9 (28,6-33,2)					
Infarto agudo de miocardio	334	21,1 (19,1-23,2)					
Mortalidad cardiovascular	72	4,6 (3,5-5,6)					

Tasa de incidencia: $1580/58676.65=0.0269$ -> 2,69 casos por 100 personas/año de seguimiento

Tabla 9: Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbilidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes.

Morbimortalidad cardiovascular	Tiempo de seguimiento				
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidenca acumulada	2,5%	5,2%	7,9%	10,8%	14,9%
Supervivencia libre de enfermedad	97,7%	95,1%	92,6%	89,7%	85,1%

Tabla 10: Comparación de las características de los pacientes con diabetes según presenten o no morbilidad cardiovascular en el seguimiento.

	Morbimortalidad cardiovascular				
	No	Si			
	Media±DT	Media±DT	p	HR	95% CI (HR)
Edad	64,20±10,92	69,18±9,86	<0,001	1,043	1,038-1,049
IMC	30,48±4,93	29,97±4,62	0,002	0,983	0,972-0,994
TAD	78,75±10,33	77,43±10,62	<0,001	0,989	0,984-0,994
TAS	137,85±18,05	141,63±19,10	<0,001	1,009	1,006-1,012
Colesterol total	197,80±40,25	193,34±42,52	<0,001	0,998	0,996-0,999
Colesterol HDL	48,99±12,66	47,45±12,78	<0,001	0,989	0,985-0,993
Colesterol LDL	117,72±34,47	114,73±36,78	0,007	0,998	0,996-0,999
Cociente CT/HDL	4,25±1,23	4,29±1,30	0,008	1,055	1,014-1,099
Triglicéridos	163,81±116,16	164,23±131,46	0,013	1,001	1,000-1,002
Cociente TG/HDL	3,78±3,47	3,83±2,93	0,004	1,017	1,005-1,029
Hemoglobina glicosilada	7,02±1,5	7,21±1,6	<0,001	1,107	1,073-1,142
CREATININA	0.90±0.29	0.98±0.31	<0,001	1.520	1.407-1.643
FG Cockcroft-Gault	94.17±36.33	80.90±32.26	<0,001	0.989	0.988-0.991
FG MDRD	85.44±23.50	78.82±24.24	<0,001	0.989	0.987-0.991
FG MDRD-IDMS	80.39±22.11	74.16±22.80	<0,001	0.988	0.986-0.991
FG CKD-EPI	84.76±19.57	76.52±20.36	<0,001	0.982	0.980-0.984
	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos no expuestos	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos expuestos			
	n(%)	n(%)	P	HR	95% CI (HR)
Género (varón)	614 (6,8)	966 (9,0)	<0,001	1,415	1,279-1,566
Fumador/Exfumador	829 (7,6)	751 (8,5)	<0,001	1,201	1,088-1,325
Hipertensión	441 (6,5)	1139 (8,8)	<0,001	1,346	1,205-1,502
Dislipemia	644 (8,1)	936 (7,9)	0,098	1,088	0,985-1,203
Fibrilación auricular	1559 (7,9)	21 (15,1)	0,002	1,987	1,292-3,057
Colesterol total ≥200	914 (8,6)	664 (7,3)	0,003	0,858	0,776-0,948

Continuación tabla anterior					
Colesterol total\geq240	1386 (8,2)	192 (7,0)	0,148	0,895	0,769-1,040
Colesterol total\geq250	1435 (8,1)	143 (7,4)	0,941	0,994	0,837-1,180
Colesterol LDL\geq130	1090 (8,4)	488 (7,2)	0,002	0,845	0,760-0,941
Colesterol LDL\geq160	1411 (8,0)	167 (7,7)	0,781	0,978	0,833-1,148
TG\geq150	882 (7,9)	698 (8,2)	0,015	1,131	1,024-1,249
TG\geq200	1210 (8,0)	370 (8,0)	0,037	1,132	1,007-1,272
TG/HDL$>$3	779 (7,6)	792 (8,4)	<0,001	1,187	1,075-1,310
HDL $<$40H $<$50M	914 (7,5)	657 (8,8)	0,001	1,181	1,068-1,305
CG-FG$<$60ml/min/1.73m²	1053 (6.8)	390 (13.4)	<0,001	1.944	1.731-2.183
MDRD-FG$<$60ml/min/1.73m²	1198 (7.1)	334 (13.5)	<0,001	1.927	1.706-2.175
MDRD-IDMS-FG$<$60ml/min/1.73m²	1127 (7.0)	405 (12.4)	<0,001	1.777	1.587-1.991
CKD-EPI-FG$<$60ml/min/1.73m²	1198 (7.0)	334 (14.2)	<0,001	2.083	1.845-2.351

Tabla 11: Comparación de las características de los pacientes con diabetes según presenten o no morbilidad cardiovascular en el seguimiento según género.

HOMBRES	Morbimortalidad cardiovascular				
	No	Si			
	Media\pmDT	Media\pmDT	p	HR	95% CI (HR)
Edad	62.99 \pm 10.79	68.01 \pm 9.77	<0.001	1.044	1.037-1.051
IMC	29.86 \pm 4.36	29.60 \pm 4.30	0.384	0.993	0.978-1.009
TAD	79.21 \pm 10.45	77.84 \pm 10.53	<0.001	0.989	0.983-0.995
TAS	137.91 \pm 17.80	141.17 \pm 18.46	<0.001	1.008	1.005-1.012
Colesterol total	194.17 \pm 40.95	189.92 \pm 41.28	0.016	0.998	0.996-1.000
Colesterol HDL	45.90 \pm 11.74	44.87 \pm 11.71	0.002	0.991	0.985-0.997
Colesterol LDL	117.77 \pm 34.91	114.64 \pm 36.42	0.114	0.998	0.996-1.001
Cociente CT/HDL	4.44 \pm 1.65	4.45 \pm 1.33	0.148	1.037	0.987-1.090
Triglicéridos	170.82 \pm 133.55	166.85 \pm 152.69	0.201	1.000	0.999-1.001
Hemoglobina glicosilada	7.11 \pm 1.57	7.21 \pm 1.58	<0.001	1.073	1.032-1.115

Continuación tabla anterior					
CREATININA	0.98±0.28	1.04±0.32	<0.001	1.398	1.247-1.567
FG Cockcroft-Gault	98.82±35.99	86.20±32.43	<0.001	0.990	0.988-0.992
FG MDRD	88.29±22.92	86.20±32.43	<0.001	0.990	0.987-0.993
FG MDRD-IDMS	83.06±21.57	77.49±22.69	<0.001	0.989	0.986-0.992
FG CKD-EPI	83.20±17.86	76.48±19.22	<0.001	0.983	0.980-0.986
	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos no expuestos	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos expuestos			
	n(%)	n(%)	p	HR	95% CI (HR)
Fumador/Exfumador	311 (8,8)	655 (9,1)	0,576	1,039	0,908-1,189
Hipertensión	298 (7,2)	668 (10,1)	<0,001	1,433	1,250-1,642
Dislipemia	392 (8,7)	574 (9,2)	0,006	1,196	1,051-1,360
Fibrilación auricular	953 (8,9)	13 (15,7)	0,049	1,731	1,001-2,992
Colesterol total≥200	603 (9,8)	362 (7,9)	0,005	0,829	0,728-0,945
Colesterol total≥240	863 (9,2)	102 (7,7)	0,432	0,921	0,750-1,131
Colesterol total≥250	887 (9,1)	78 (8,3)	0,852	1,022	0,811-1,289
Colesterol LDL≥130	682 (9,5)	282 (7,9)	0,006	0,825	0,718-0,947
Colesterol LDL≥160	866 (9,0)	98 (8,6)	0,863	0,982	0,797-1,210
TG≥150	551 (9,1)	415 (8,8)	0,267	1,075	0,946-1,221
TG≥200	741 (9,2)	225 (8,3)	0,639	1,036	0,893-1,203
TG/HDL>3	455 (8,9)	505 (9,0)	0,082	1,119	0,986-1,270
HDL <40hombres	611 (8,4)	349 (10,1)	0,001	1,239	1,087-1,414
CG-FG<60ml/min/1.73 m²	714 (8.1)	176 (15.7)	<0.001	1.965	1.666-2.317
MDRD-FG<60ml/min/1.73 m²	779 (8.1)	162 (16.5)	<0.001	2.124	1.794-2.516
MDRD-IDMS-FG<60ml/min/1.73 m²	739 (8.0)	202 (14.7)	<0.001	1.876	1.606-2.192
CKD-EPI-FG<60ml/min/1.73 m²	748 (8.0)	193 (15.6)	<0.001	2.002	1.709-2.345

Continuación tabla anterior					
MUJERES	Morbimortalidad cardiovascular				
	No	Si			
	Media±DT	Media±DT	p	HR	95% CI (HR)
Edad	65.62±11.01	71.02±9.73	<0.001	1.051	1.042-1.060
IMC	31.20±5.42	30.56±5.03	0.023	0.981	0.966-0.997
TAD	78.21±10.16	76.77±10.73	0.001	0.986	0.979-0.994
TAS	137.78±18.35	142.34±20.04	<0.001	1.011	1.006-1.015
Colesterol total	202.04±39.00	198.72±43.90	0.051	0.998	0.996-1.000
Colesterol HDL	52.59±12.75	51.51±13.34	0.041	0.993	0.987-1.000
Colesterol LDL	120.24±34.39	116.77±37.64	0.055	0.997	0.995-1.000
Cociente CT/HDL	4.02±1.11	4.05±1.22	0.484	1.026	0.955-1.101
Triglicéridos	155.63±91.10	160.12±88.25	0.041	1.001	1.000-1.002
Hemoglobina glicosilada	6.91±1.35	7.21±1.52	<0.001	1.153	1.095-1.213
CREATININA	0.81±0.27	0.89±0.28	<0.001	1.599	1.405-1.819
FG Cockcroft-Gault	88.84±35.98	72.37±30.10	<0.001	0.984	0.981-0.988
FG MDRD	82.12±23.73	73.17±23.36	<0.001	0.984	0.980-0.988
FG MDRD-IDMS	77.27±22.33	68.85±21.97	<0.001	0.983	0.979-0.987
FG CKD-EPI	86.59±21.25	76.60±22.07	<0.001	0.981	0.977-0.984
	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos no expuestos	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos expuestos			
	n(%)	n(%)	p	HR	95% CI (HR)
Fumador/ Exfumador	518 (7,0)	96 (5,8)	0,640	0,949	0,763-1,181
Hipertensión	143 (5,4)	471 (7,4)	0,002	1,343	1,114-1,620
Dislipemia	252 (7,3)	362 (6,5)	0,764	0,976	0,831-1,146
Fibrilación auricular	606 (6,8)	8 (14,3)	0,014	2,388	1,189-4,798
Colesterol total≥200	311 (6,9)	302 (6,7)	0,667	0,966	0,824-1,132
Colesterol total≥240	523 (6,9)	90 (6,3)	0,497	0,925	0,740-1,157
Colesterol total≥250	548 (6,8)	65 (6,6)	0,898	1,017	0,786-1,315
Colesterol LDL≥130	408 (7,1)	206 (6,4)	0,209	0,898	0,760-1,062

Continuación tabla anterior					
Colesterol LDL\geq160	545 (6,8)	69 (6,7)	0,953	0,993	0,773-1,275
TG\geq150	331 (6,4)	283 (7,5)	0,013	1,224	1,044-1,435
TG\geq200	469 (6,6)	145 (7,7)	0,016	1,258	1,044-1,516
TG/HDL$>$3	324 (6,3)	287 (7,5)	0,015	1,218	1,039-1,428
HDL $<$50mujeres	303 (6,1)	308 (7,6)	0,006	1,250	1,067-1,465
CG-FG$<$60ml/min/1.73m²	339 (5.1)	214 (11.9)	$<$ 0.001	2.323	1.958-2.757
MDRD-FG$<$60ml/min/1.73m²	419 (5.7)	172 (11.6)	$<$ 0.001	2.036	1.705-2.432
MDRD-IDMS-FG$<$60ml/min/1.73m²	388 (5.6)	203 (10.7)	$<$ 0.001	1.925	1.625-2.282
CKD-EPI-FG$<$60ml/min/1.73m²	450 (5.8)	141 (12.7)	$<$ 0.001	2.248	1.861-2.716

FIGURA 15. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes.

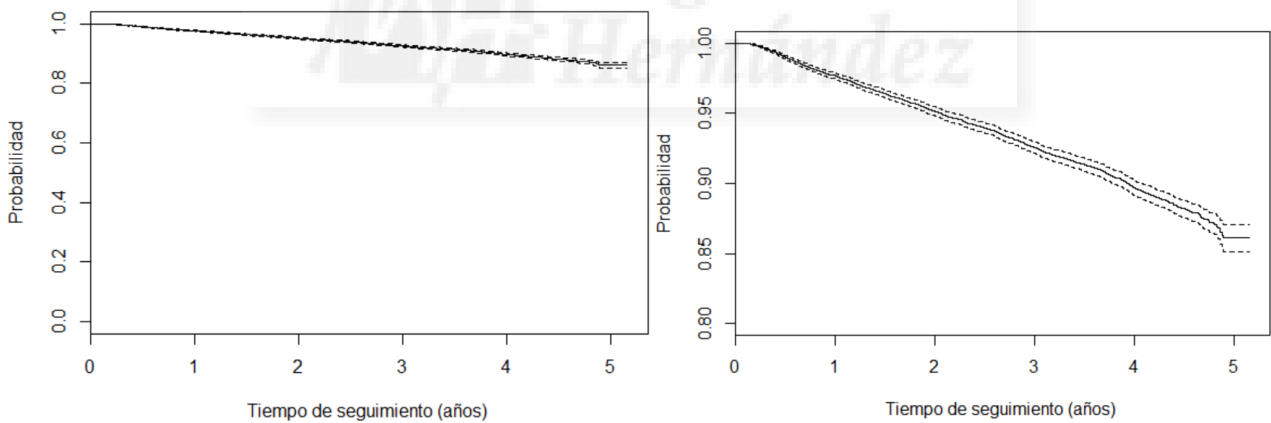


FIGURA 16. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes.

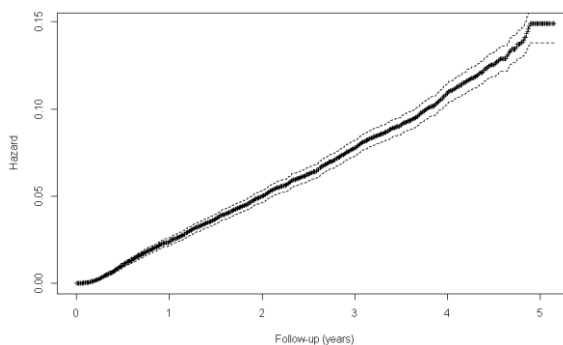


Tabla 12: Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según género.

HOMBRES	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	2,80%	5,70%	8,60%	11,90%	16,00%
Supervivencia libre de enfermedad	97,20%	94,30%	91,40%	88,10%	84,00%
MUJERES	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	1,90%	3,90%	6,20%	8,60%	11,50%
Supervivencia libre de enfermedad	98,10%	96,10%	93,80%	91,40%	88,50%

FIGURA 17. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según género.

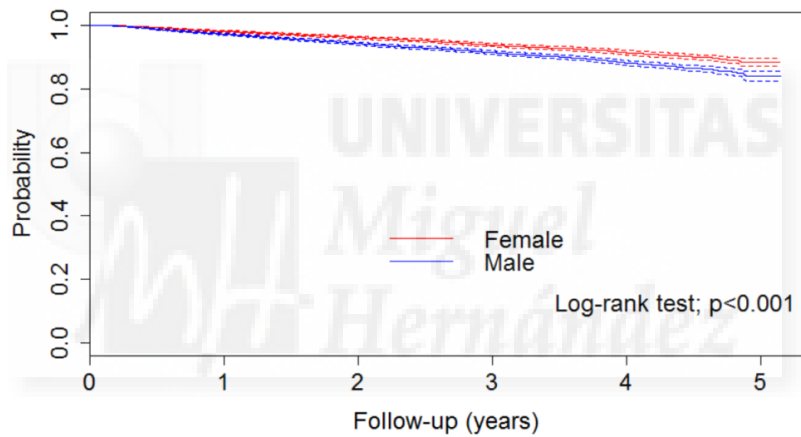


FIGURA 18. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según género

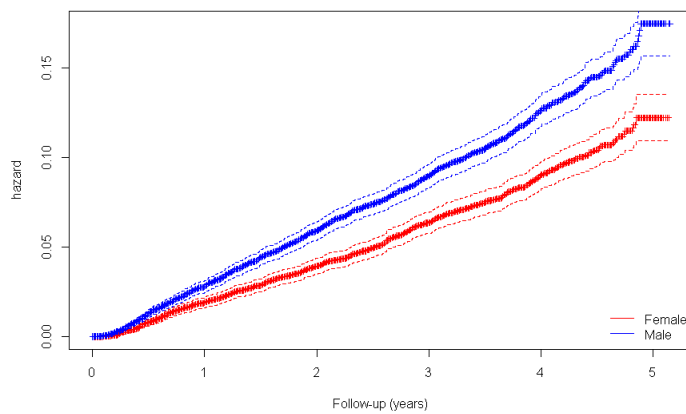


Tabla 13: Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según hábito tabáquico.

NO FUMADORES		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular		1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada		2,20%	4,50%	7,00%	9,95%	13,00%
Supervivencia libre de enfermedad		97,80%	95,50%	93,00%	90,05%	87,00%
EXFUMADORES		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular		1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada		3,10%	6,40%	9,40%	13,10%	16,60%
Supervivencia libre de enfermedad		96,90%	93,60%	90,60%	86,90%	83,40%
FUMADORES		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular		1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada		2,10%	4,20%	6,60%	9,60%	13,00%
Supervivencia libre de enfermedad		97,90%	95,80%	93,40%	90,40%	87,00%

FIGURA 19. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según hábito tabáquico.

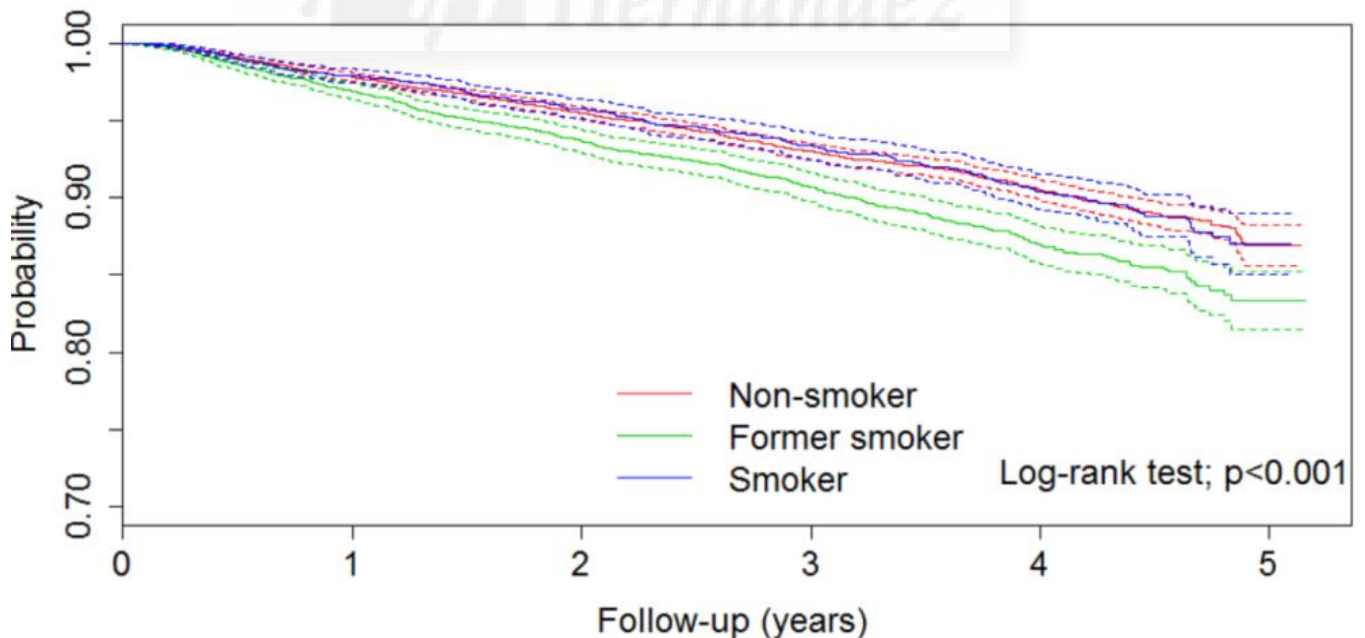


FIGURA 20. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según hábito tabáquico

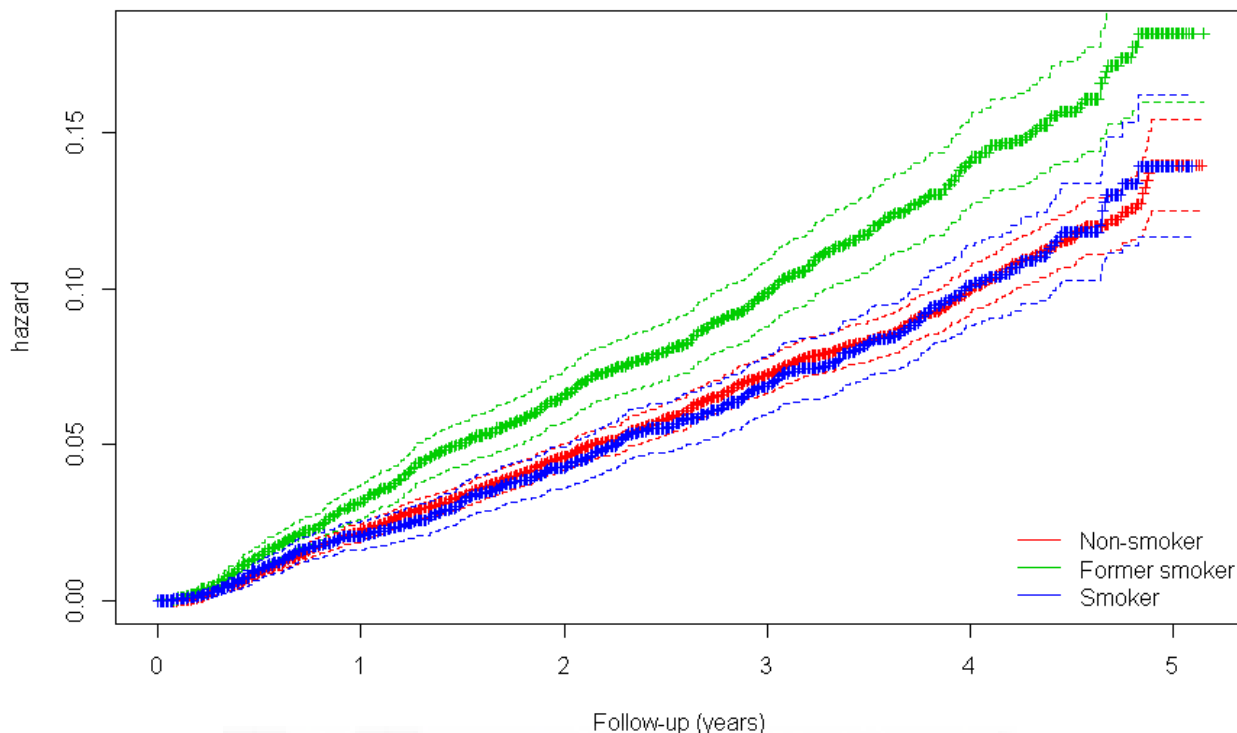


Tabla 14: Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de hipertensión.

NO HIPERTENSIÓN	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	1,80%	3,90%	6,40%	8,60%	11,30%
Supervivencia libre de enfermedad	98,20%	96,10%	93,60%	91,40%	88,70%
HIPERTENSIÓN	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	2,60%	5,30%	8,00%	11,20%	15,20%
Supervivencia libre de enfermedad	97,40%	94,70%	92,00%	88,80%	84,80%

FIGURA 21. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de hipertensión.

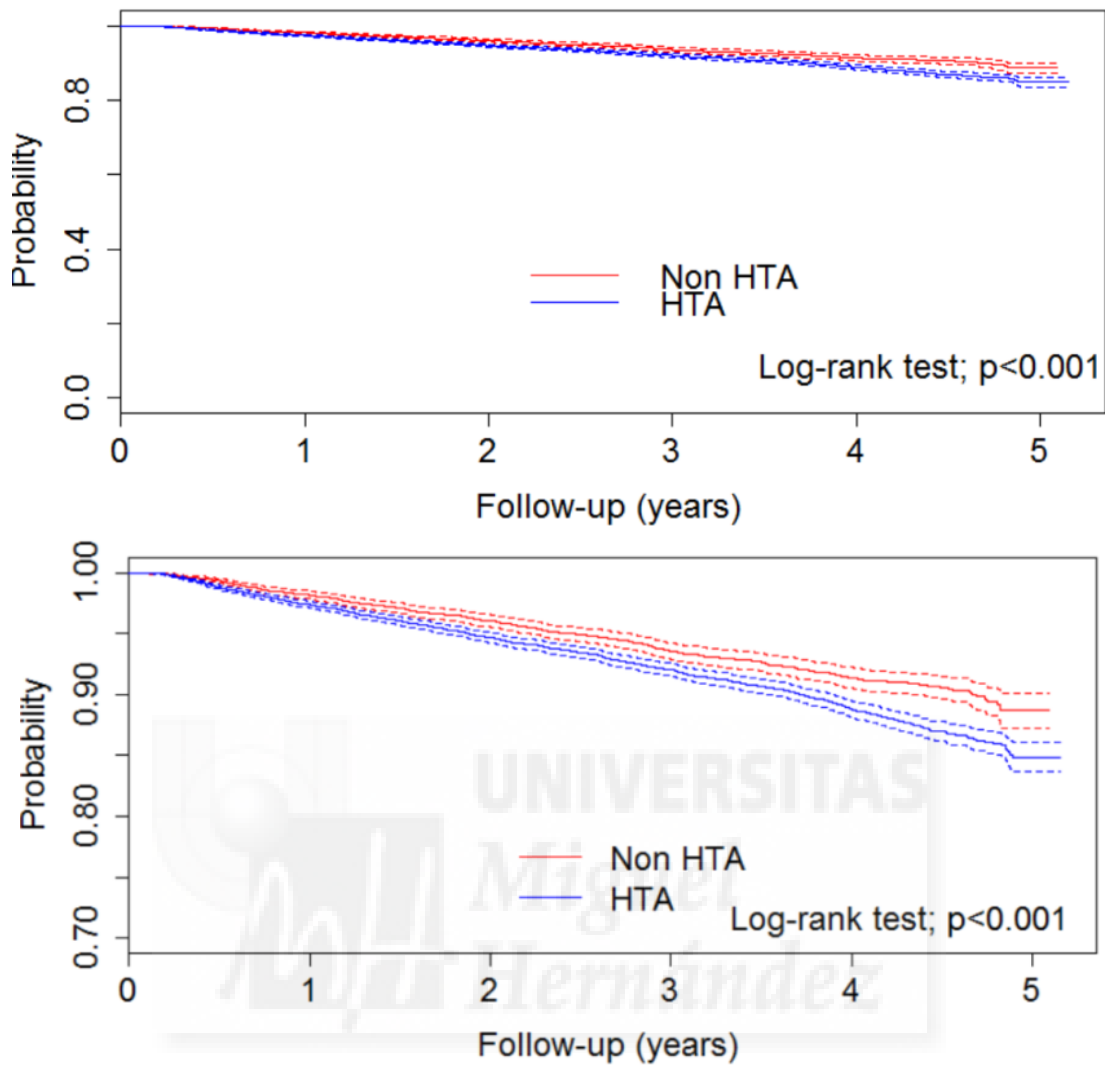


FIGURA 22. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de hipertensión.

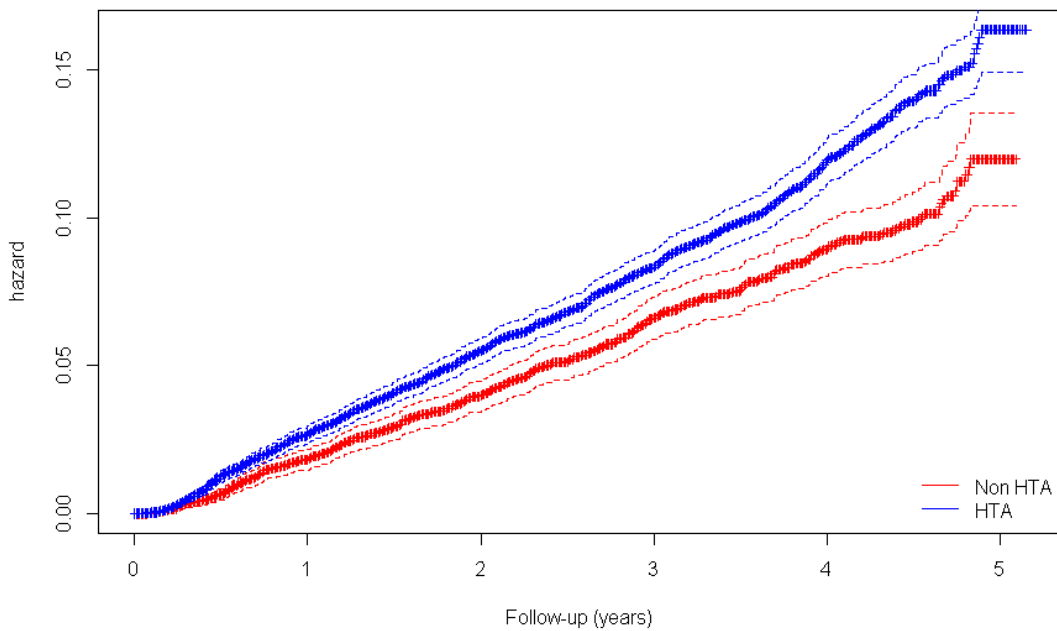


Tabla 15: Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de dislipemia.

NO DISLIPÉMICOS	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	2,40%	5,00%	7,30%	9,70%	12,70%
Supervivencia libre de enfermedad	97,60%	95,00%	92,70%	90,30%	87,30%
DISLIPÉMICOS	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	2,30%	4,80%	7,60%	10,80%	14,90%
Supervivencia libre de enfermedad	97,70%	95,20%	92,40%	89,20%	85,10%

FIGURA 23. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de hipertensión, según el diagnóstico previo de dislipemia.

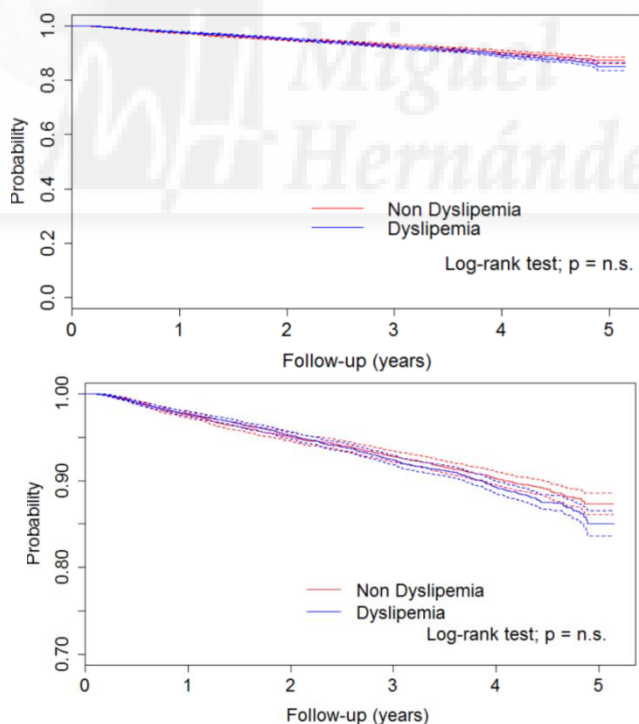


FIGURA 24. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de dislipemia.

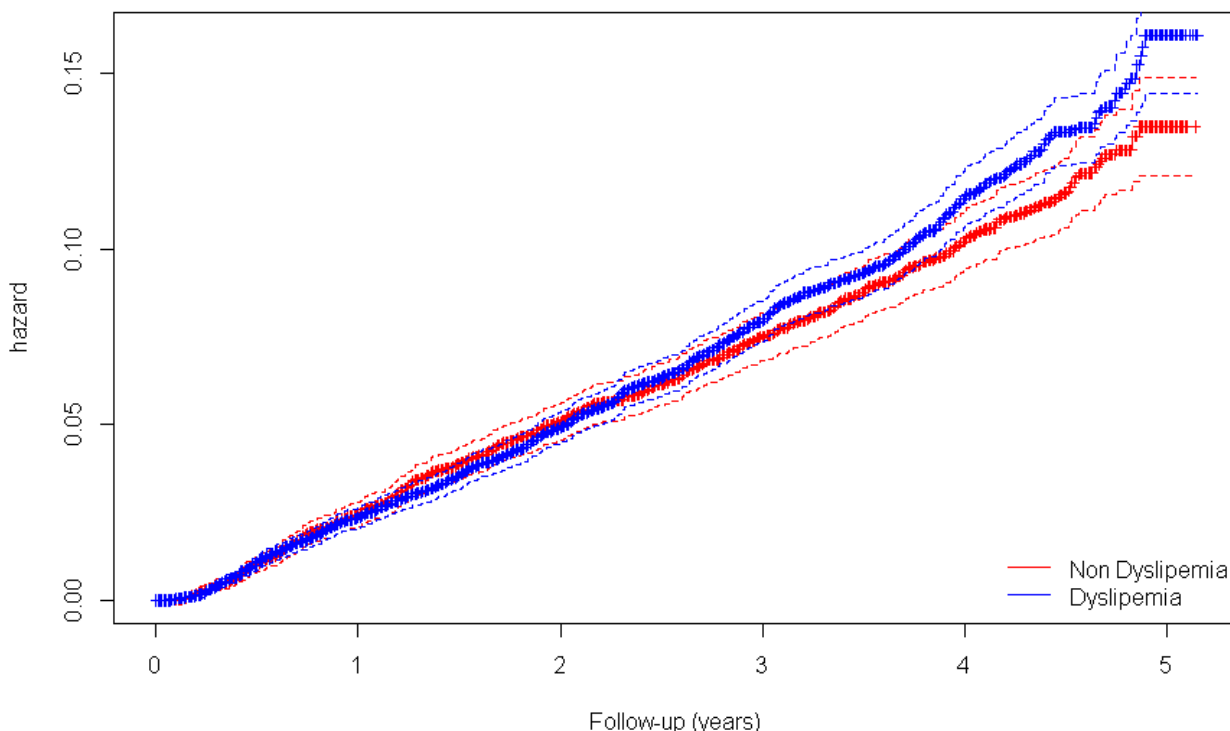


Tabla 16: Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de hipertensión, según el diagnóstico previo de fibrilación auricular.

NO FIBRILACIÓN AURICULAR	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	2,30%	4,80%	7,40%	10,20%	13,80%
Supervivencia libre de enfermedad	97,70%	95,20%	92,60%	89,80%	86,20%
FIBRILACIÓN AURICULAR	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	5,20%	10,20%	13,70%	18,50%	
Supervivencia libre de enfermedad	94,80%	89,80%	86,30%	81,50%	

FIGURA 25. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de fibrilación auricular.

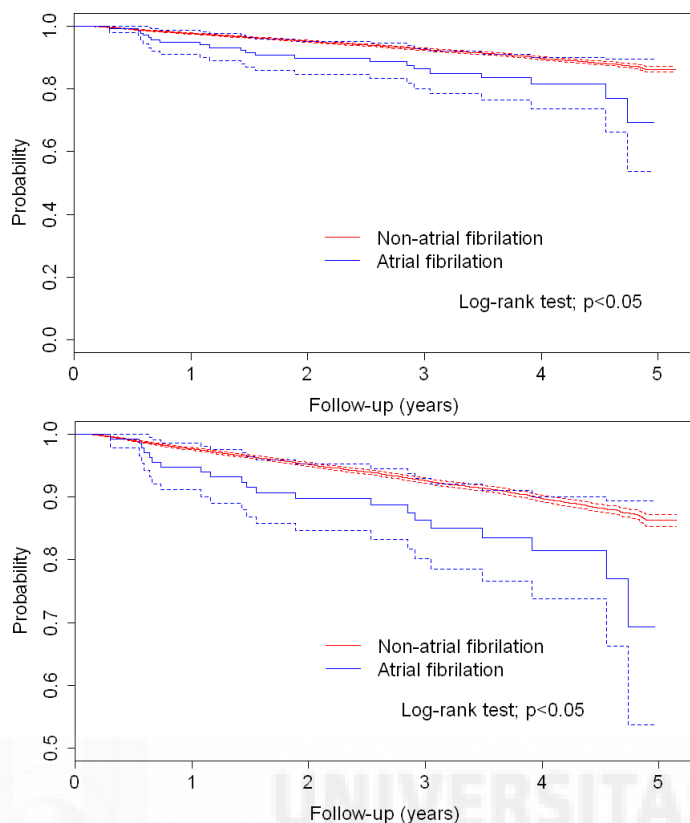


FIGURA 26. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de fibrilación auricular.

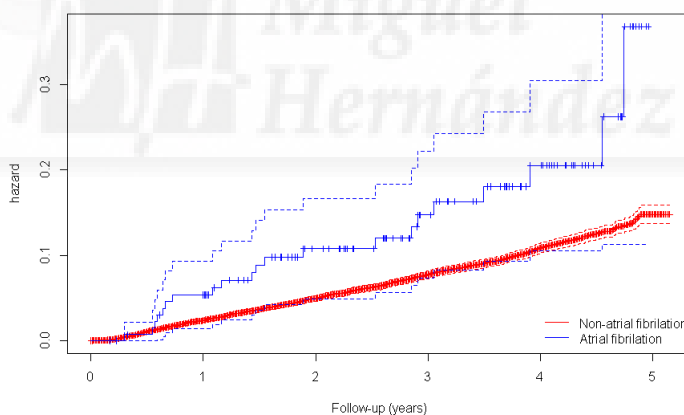


Tabla 17: . Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de insuficiencia renal estimada mediante la formulación CKD.EPI.

NO INSUFICIECIA RENAL	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	2.0%	4.2%	6.6%	9.1%	12.2%
Supervivencia libre de enfermedad	98.0%	95.8%	93.4%	90.9%	87.8%
INSUFICIENCIA RENAL	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	4.3%	8.5%	12.5%	18.1%	24.8%
Supervivencia libre de enfermedad	95.7%	91.5%	87.5%	81.9%	75.2%

Insuficiencia renal → CKD_EPI<60ml/min/1.73m²

FIGURA 27. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de insuficiencia renal estimada mediante la formulación CKD.EPI.

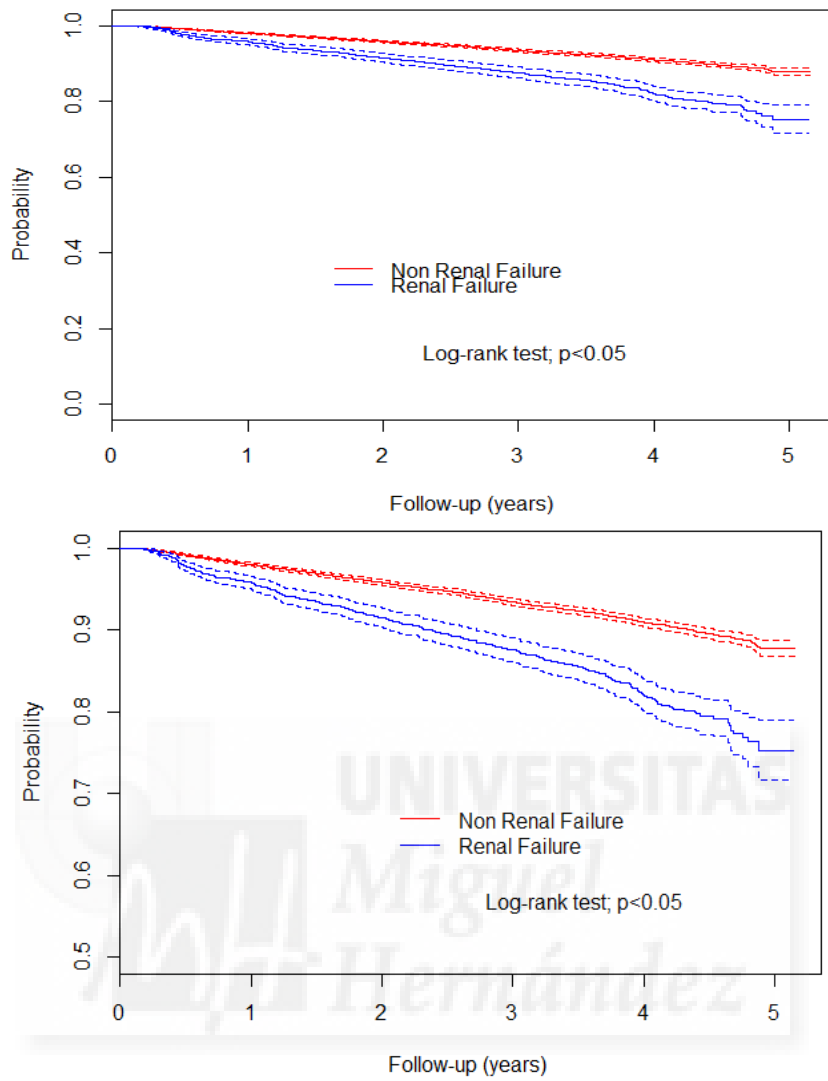


FIGURA 28. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, según el diagnóstico previo de insuficiencia renal estimada mediante la formulación CKD.EPI.

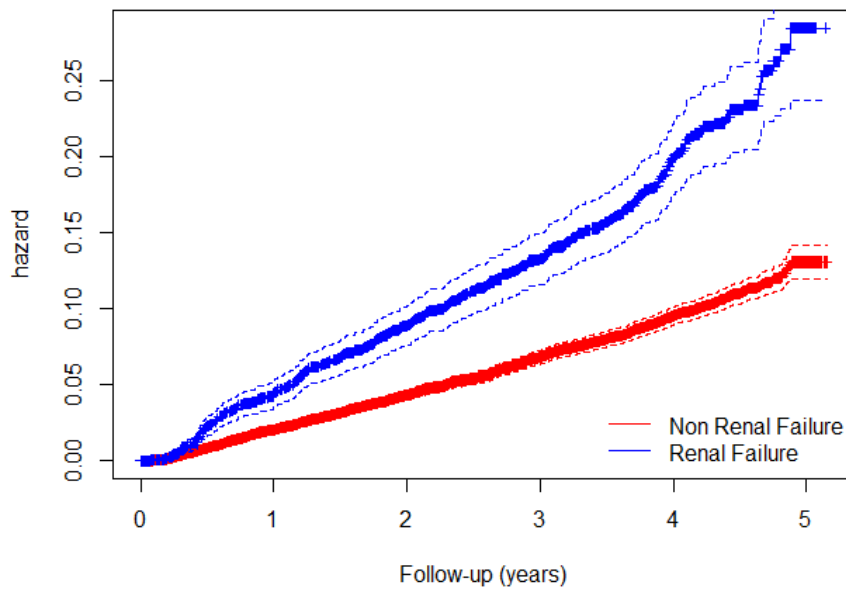


FIGURA 29. Relación de parámetros basales con el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes diabéticos. Modelos univariantes de regresión de Cox utilizando splines penalizados, con la mediana de cada parámetro como referencia para el cálculo de hazard ratios.

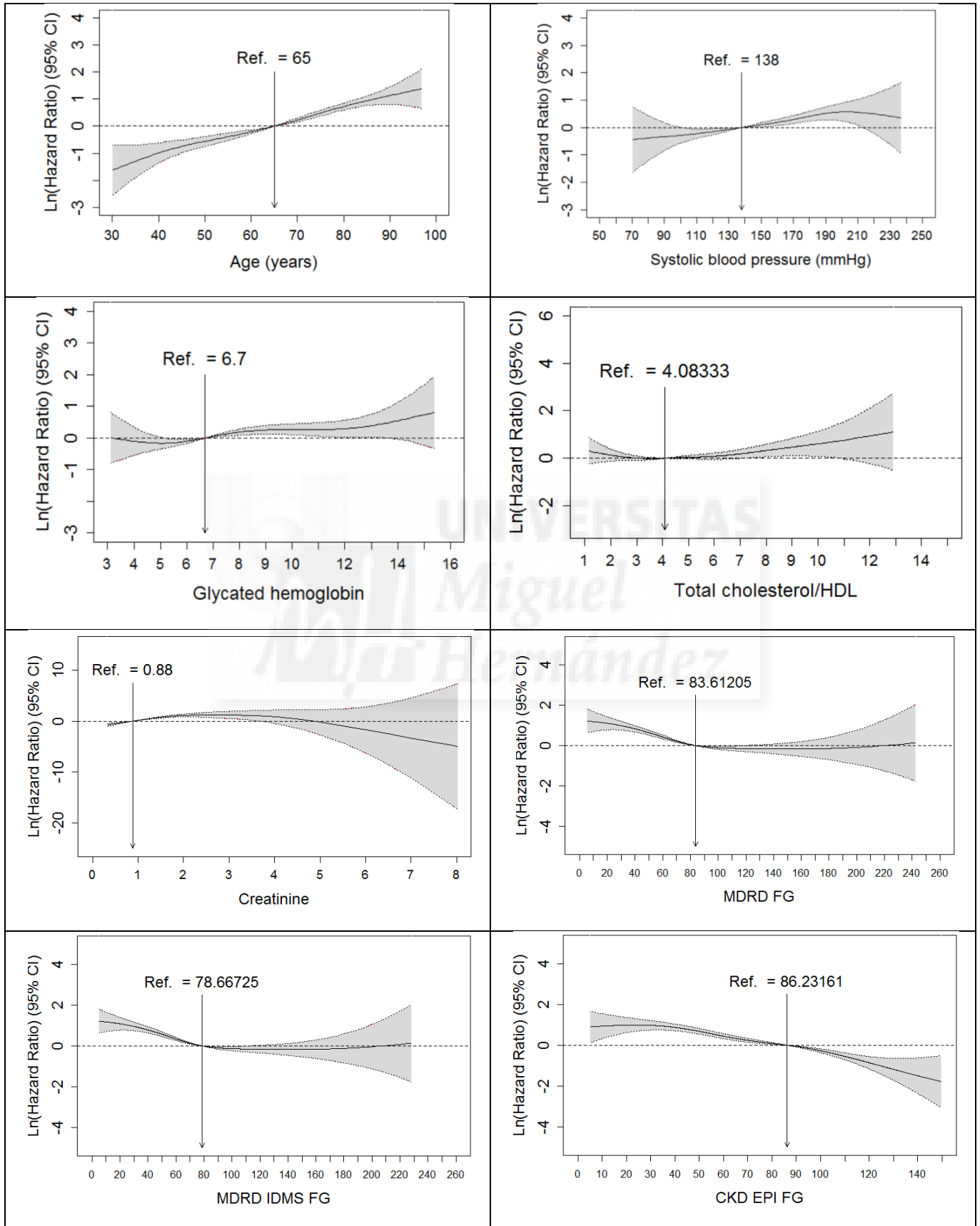


Tabla 18: Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predecir morbimortalidad cardiovascular.

MODELO 1					
	B	EE	p	HR	95% HR
Edad	0.0410	0.003	<0.001	1.042	1.035-1.049
Género	0.2872	0.064	<0.001	1.333	1.176-1.511
Hbnaglicosilada	0.126	0.017	<0.001	1.135	1.097-1.173
TAS	0.0045	0.001	<0.002	1.005	1.002-1.007
Antecedentes tabaquismo	0.2391	0.063	<0.001	1.270	1.123-1.438
CT/HDL	0.0794	0.022	<0.001	1.083	1.036-1.131
CKD_EPI	-0.009	0.002	<0.001	0.991	0.988-0.994

```

index.orig training test optimism index.corrected n
Dxy 0.3177 0.3206 0.3154 0.0052 0.3126 200
R2 0.0324 0.0331 0.0319 0.0012 0.0312 200
Slope 1.0000 1.0000 0.9831 0.0169 0.9831 200
D 0.0171 0.0174 0.0168 0.0006 0.0164 200
U -0.0001 -0.0001 0.0000 -0.0001 0.0000 200
Q 0.0171 0.0175 0.0168 0.0007 0.0164 200
g 0.6855 0.6915 0.6786 0.0129 0.6725 200

```

Índice C= (Dxy+1)/2=(0,3125+1)/2=0,6533

MODELO 2					
	B	EE	p	HR	95% HR
Edad	0.0414	0.003	<0.001	1.042	1.036-1.049
Género	0.2765	0.064	<0.001	1.319	1.164-1.494
Hbnaglicosilada	0.1233	0.017	<0.001	1.131	1.094-1.170
TAS	0.0049	0.001	<0.001	1.005	1.002-1.008
Antecedentes tabaquismo	0.2396	0.063	<0.001	1.271	1.123-1.438
CT/HDL	0.0793	0.022	<0.001	1.083	1.036-1.131
CKD_EPI	-0.009	0.002	<0.001	0.991	0.988-0.994

```

index.orig training test optimism index.corrected n
Dxy 0.3171 0.3190 0.3152 0.0038 0.3133 200
R2 0.0322 0.0327 0.0318 0.0009 0.0313 200
Slope 1.0000 1.0000 0.9870 0.0130 0.9870 200
D 0.0169 0.0172 0.0167 0.0005 0.0165 200
U -0.0001 -0.0001 0.0000 -0.0001 0.0000 200
Q 0.0170 0.0173 0.0167 0.0006 0.0164 200
g 0.6809 0.6857 0.6754 0.0103 0.6706 200

```

Índice C= (Dxy+1)/2=(0,3133+1)/2=0,6567

FIGURA 30. Curva de calibración del modelo

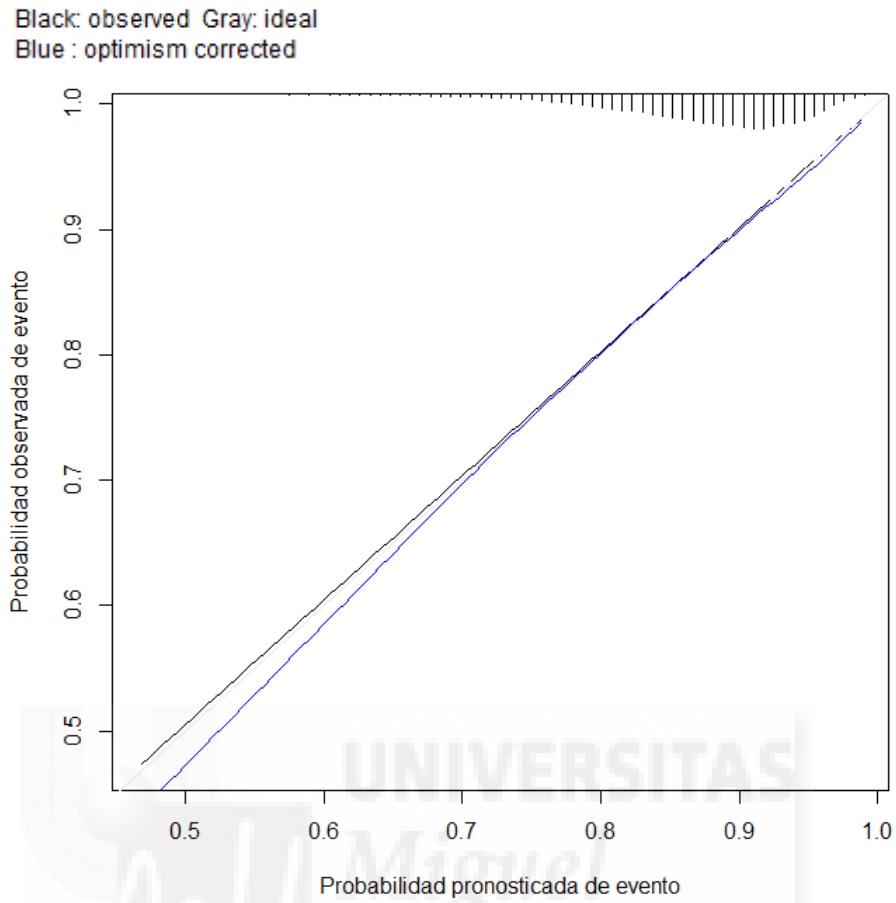
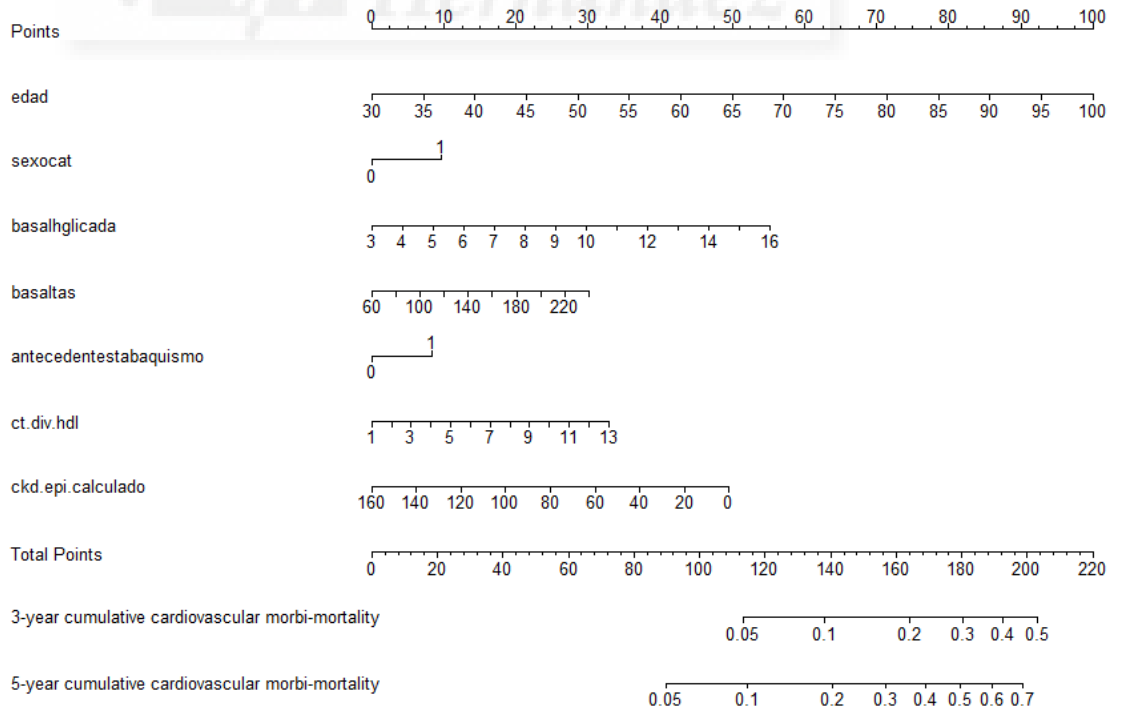


FIGURA 31. Nomograma para la predicción de morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con efectos lineales.



MODELO 3					
	B	EE	p	HR	95% HR
Edad	0.0409	0.003	< 0.001	1.042	1.035-1.049
Género	0.3378	0.064	< 0.001	1.402	1.236-1.590
Hbnaglicosilada	0.1265	0.017	< 0.001	1.135	1.098-1.173
TAS	0.0050	0.001	< 0.001	1.005	1.002-1.008
Antecedentes tabaquismo	0.2402	0.063	< 0.001	1.272	1.124-1.439
CT/HDL	0.2602	0.053	< 0.001	1.297	1.169-1.440
CKD_EPI	-0.089	0.002	< 0.001	0.991	0.988-0.994

```

index.orig training test optimism index.corrected n
Dxy 0.3216 0.3232 0.3195 0.0037 0.3180 200
R2 0.0329 0.0334 0.0325 0.0009 0.0320 200
Slope 1.0000 1.0000 0.9884 0.0116 0.9884 200
D 0.0173 0.0176 0.0171 0.0005 0.0169 200
U -0.0001 -0.0001 0.0000 -0.0001 0.0000 200
Q 0.0174 0.0176 0.0171 0.0006 0.0168 200
g 0.6871 0.6916 0.6824 0.0092 0.6779 200
Índice C= (Dxy+1)/2=(0,3180+1)/2=0,6590
    
```

9.2 ANÁLISIS DE DATOS DE LOS PACIENTES CON DISLIPEMIA.

La cohorte de pacientes con dislipemia (DLP) está compuesta por 25.645 pacientes. Las características de estos pacientes se muestran en la (Tabla 21).

En esta cohorte el 66,9% de los pacientes son hipertensos y el 50,1% diabéticos. La mediana del cociente colesterol/HDL es de 4,0. Son fumadores en el momento actual el 22,2%.

Han presentado eventos cardiovasculares (ACV, ICTUS, Hemorragia cerebral, ANGOR, IAM y mortalidad cardiovascular) el 6,2%. Lo que representa una tasa de incidencia de 2,29 casos por 100 personas/año de seguimiento.

La incidencia de eventos cardiovasculares se incrementa con el tiempo de seguimiento como se objetiva en la (Tabla 22).

El análisis univariante de la presencia de eventos cardiovasculares o no con las diferentes covariables estudiadas se muestran en la (tabla 23A). Cabe señalar que los pacientes que han presentado eventos son mayores en edad y tienen un cociente colesterol/HDL más elevado, así como una hemoglobina-glicada más elevada. Las interferencias con el manejo terapéutico que no ha sido estudiado pueden explicar las diferencias entre algunas de las variables estudiadas (lípidos) con la presencia o no de eventos cardiovasculares. Por otra parte el IMC no ha sido registrado en

36,89% de los pacientes lo cual hace pensar que pudiese haber un sesgo de información en relación con esta variable, en el sentido de que se registra el peso de los pacientes más obesos.

A su vez se objetiva que el hecho de fumar, la presencia de diabetes y HTA, fibrilación auricular y el HDL<40mg/dL para hombres y <50mg/dL para mujeres, incrementan la probabilidad de presentar un evento (Tabla 23B)

Si realizamos en análisis estratificando por género, en los hombres, se objetiva la misma tendencia que en las variables edad, tensión arterial sistólica y hemoglobina-glicada, siendo el cociente colesterol/HDL similar. A su vez, la presencia de eventos es significativamente mayor en los hipertensos, diabéticos, en los pacientes con un HDL<40mg/dL. El hecho de ser fumador/exfumador no es significativamente diferente y los pacientes con fibrilación auricular tienen mayor riesgo de presentar eventos aunque no de forma significativa. Lo mismo se objetiva en las mujeres con respecto a la edad, la tensión arterial sistólica, la hemoglobina-glicada y el cociente colesterol total/HDL. A su vez, la presencia de HTA, diabetes y fibrilación auricular modifican significativamente dicho riesgo y el HDL<50mg/dL lo incrementa aunque no de forma significativa (Tabla 23B)

La supervivencia y la función de riesgo acumulada se muestran en las figuras (17A y 17B). En dichas figuras se representa gráficamente la supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes según diferentes escalas.

La incidencia acumulada de morbimortalidad cardiovascular de los pacientes se modifica de forma significativa según el género (Tabla 24, Figura 18A y 18B), según hábito tabáquico (Tabla 25, Figura 19A y 19B), según diagnóstico previo de diabetes (Tabla 26, figura 20A, 20B), según diagnóstico previo de HTA, (Tabla 27, Figura 21A y 21B) y según diagnóstico previo de fibrilación auricular (Tabla 28, Figura 22A y 22B).

La comprobación de si el riesgo de las diferentes variables cuantitativas modifica el riesgo de una forma lineal se muestra en la Figura 23. De la exploración gráfica y estadística se puede deducir el incremento lineal del riesgo.

Tras esta asunción de linealidad se realizan modelos de regresión de Cox objetivándose el efecto significativo de dichas variables (Tabla 29.1) sobre la probabilidad de eventos cardiovasculares, el índice C es de 0,6637. Para dicho modelo se implementa el nomograma correspondiente (Figura 24.1), que permite cuantificar la probabilidad de eventos a los 3 y 5 años.

Según el modelo descrito en la Tabla 29.2 se objetiva la diferencia con el previo al introducir la variable HTA. Dicho modelo tiene un índice C de 0,6640. El nomograma correspondiente que permite calcular la probabilidad de eventos a los 3 y 5 años se muestra en la Figura 24.2.

En el tercer modelo implementado Tabla 29.3 que introduce la variable HTA y TAS se vuelve a mostrar el efecto de cada una de las variables sobre la probabilidad del evento cardiovascular. Este modelo tiene un índice C de 0,6651. El nomograma para dicho modelo y la probabilidad de evento a los 3 y 5 años se representa en la Figura 24.3.

Para determinar si las variables estudiadas pueden mejorar las predicciones de los modelos calculados se realizaron modelos de regresión de Cox basados en polinomios fraccionales. Aunque como se muestra en la Tabla 25 algunas variables mejoran el ajuste asumiendo polinomios fraccionales, la totalidad del modelo no mejora su capacidad predictiva basada en los valores del índice C que está alrededor de 0,6660, similar a los previamente calculados en los modelos lineales de Cox.



Tabla 19: Características basales de los pacientes dislipémicos.

	n	% (IC95%)	Media	DT	Mediana	RI	Rango
Morbimortali- dad CV	1578	6,2					
Edad	25645		64,0	11,0	65	57-72	30-97
Género							
Hombre	12506	48,8 (48,1-49,4)					
Mujer	13139	51,2 (50,6-51,8)					
HTA	17163	66,9 (66,3-67,5)					
Diabetes	12842	50,1 (49,5-50,7)					
IMC	22948		30,09	4,75	29,56	26,8-32,9	15,1-49,9
TAD	25627		78,6	10,3	80	70-85	40-130
TAS	25636		136,4	17,5	135	125-145	66-237
CREATININA	25226		0,90	0,28	0,87	0,73-1,0	0,31-7,9
Filtrado glomerular Cockcroft- Gault	23109		91,41	34,68	86,27	67,3-109,4	5,3-389,0
CG- FG<60ml/min/ 1.73m²	3842	16,6 (16,1-17,1)					
Filtrado glomerular MDRD	25226		83,89	22,84	82,24	69,0-96,6	5,3-240,1
MDRD- FG<60ml/min/ 1.73m²	3312	13,1 (12,7-13,5)					
Filtrado glomerular MDRD-IDMS	25226		78,93	21,49	77,37	65,0-90,9	5,0-225,9
MDRD-IDMS- FG<60ml/min/ 1.73m²	4330	17,2 (16,7-17,6)					
Filtrado glomerular CKD-EPI	25226		84,4	19,6	86,4	71,4-98,6	5,0-160,8
CKD-EPI- FG<60ml/min/ 1.73m²	2982	11,8 (11,4-12,2)					
Colesterol total	25603		206,7	43,3	205	176-235	68-398
Colesterol total≥200	14078	55,0 (54,4-55,6)					
Colesterol total≥240	5570	21,8 (21,2-22,3)					
Colesterol	4004	15,6 (15,2-16,1)					

total≥250							
Continuación tabla anterior							
Colesterol HDL	25551		51,4	13,7	50	42-59	21-119,8
HDL <40hombres,< 50mujeres	8246	32,3 (31,7-32,8)					
Colesterol LDL	25608		123,9	37,9	121,8	96,2-149,0	20,8-316,8
Colesterol LDL≥130	10810	42,2 (41,6-42,8)					
Colesterol LDL≥160	4417	17,2 (16,8-17,7)					
Triglicéridos	25645		165,8	120,6	137	99-196	21-3530
TG≥150	11116	43,3 (42,7-43,9)					
TG≥200	6178	24,1 (23,6-24,6)					
Cociente CT/HDL	25623		4,2	1,3	4,0	3,3-4,9	1,1-12,9
Cociente TG/HDL	25551		3,7	3,5	2,8	1,8-4,4	0,3-132,2
TG/HDL>3	11572	45,3 (44,7-45,9)					
Hemoglobina glicosilada	25640		6,4	1,3	6	5,5-6,9	3,0-15,8
Fibrilación auricular	155	0,6 (0,5-0,7)					
Tabaco							
No fumador	14537	56,7 (56,1-57,3)					
Exfumador	5424	21,2 (20,6-21,6)					
Fumador	5684	22,2 (21,6-22,7)					
Morbimortalidad cardiovascular							
No	24067	93,8 (93,6-94,1)					
Si	1578	6,2 (5,9-6,4)					
ACVA	137	8,7 (7,3-10,1)					



Continuación tabla anterior							
ICTUS	489	31,0 (28,7-33,3)					
Hemorragia cerebral	57	3,6 (2,7-4,6)					
ANGOR	517	32,8 (30,4-35,1)					
Infarto agudo de miocardio	322	20,4 (18,4-22,4)					
Mortalidad cardiovascular	56	3,6 (2,6-4,5)					

Tasa de incidencia: 1578/68802=0,0229 -> 2,29 casos por 100 personas/año de seguimiento

Tabla 20: Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia.

Morbimortalidad cardiovascular	Tiempo de seguimiento				
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	2,0%	4,2%	6,5%	9,1%	12,0%
Supervivencia libre de enfermedad	98,0%	95,8%	93,5%	90,9%	88,0%

Tabla 21: . Comparación de las características de los pacientes con dislipemia según presenten o no morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento.

	Morbimortalidad cardiovascular				
	No	Si	p	HR	95% CI (HR)
Edad	63,7±11,0	68,9±9,9	<0,001	1,046	1,041-1,051
IMC	30,1±4,8	29,9±4,4	0,022	0,987	0,976-0,998
TAD	78,6±10,3	77,7±10,6	<0,001	0,990	0,985-0,995
TAS	136,1±17,4	140,2±18,2	<0,001	1,009	1,006-1,012
Colesterol total	207,1±43,2	200,1±44,5	<0,001	0,997	0,995-0,998
Colesterol HDL	51,6±13,7	48,9±13,2	<0,001	0,988	0,984-0,992
Colesterol LDL	124,2±37,8	119,0±39,3	<0,001	0,997	0,995-0,998
Cociente CT/HDL	4,2±1,2	4,3±1,3	0,117	1,032	0,992-1,073
Triglicéridos	165,6±119,6	169,0±134,9	0,118	1,000	0,999-1,001

Continuación tabla anterior					
Cociente TG/HDL	3,7±3,5	3,9±3,2	0,031	1,014	1,001-1,026
Hemoglobina glicosilada	6,4±1,3	6,7±1,5	<0,001	1,135	1,100-1,171
CREATININA	0,89±0,28	0,99±0,32	<0,001	1,612	1,491-1,742
FG Cockcroft-Gault	92,1±34,7	80,2±32,2	<0,001	0,989	0,987-0,991
FG MDRD	84,3±22,7	77,7±24,3	<0,001	0,988	0,986-0,991
FG MDRD-IDMS	79,3±21,3	73,1±22,8	<0,001	0,988	0,985-0,990
FG CKD-EPI	85,0±19,4	76,5±20,4	<0,001	0,981	0,979-0,984
	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos no exp.	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos expuestos			
	n(%)	n(%)	p	HR	95% CI (HR)
Género (varón)	657 (5,0)	921 (7,4)	<0,001	1,516	1,372-1,676
Fumador/Exfumador	864 (5,9)	714 (6,4)	0,011	1,138	1,031-1,257
Diabetes	537 (4,2)	1041 (8,1)	<0,001	1,422	1,281-1,580
Hipertensión	398 (4,7)	1180 (6,9)	<0,001	1,429	1,276-1,601
Fibrilación auricular	1556 (6,1)	22 (14,2)	<0,001	2,377	1,561-3,621
Colesterol total≥200	815 (7,1)	757 (5,4)	<0,001	0,767	0,695-0,847
Colesterol total≥240	1297 (6,5)	275 (4,9)	<0,001	0,779	0,684-0,887
Colesterol total≥250	1367 (6,3)	205 (5,1)	0,016	0,835	0,721-0,967
Colesterol LDL≥130	1009 (6,8)	565 (5,2)	<0,001	0,769	0,695-0,853
Colesterol LDL≥160	1344 (6,3)	230 (5,2)	0,008	0,827	0,719-0,952
TG≥150	855 (5,9)	723 (6,5)	0,098	1,087	0,985-1,200
TG≥200	1186 (6,1)	392 (6,3)	0,371	1,054	0,940-1,181
TG/HDL>3	779 (5,6)	786 (6,8)	<0,001	1,192	1,080-1,316
HDL <40homb,<50muj	987 (5,7)	578 (7,0)	0,006	1,154	1,042-1,279
CG-FG<60ml/min/1.73m²	1021 (5,3)	398 (10,4)	<0,001	1,956	1,742-2,196
MDRD-FG<60ml/min/1.73m²	1180 (5,4)	350 (10,6)	<0,001	1,938	1,720-2,184
MDRD-IDMS-FG<60ml/min/1.73m²	1115 (5,3)	415 (9,6)	<0,001	1,771	1,582-1,982
CKD-EPI-FG<60ml/min/1.73m²	1229 (5,4)	349 (11,7)	<0,001	2,164	1,921-2,437

Tabla 22: Comparación de las características de los pacientes con dislipemia según presenten o no morbilidad cardiovascular en el seguimiento según género.

HOMBRES	Morbimortalidad cardiovascular				
	No	Si			
	Media±DT	Media±DT	p	HR	95% CI (HR)
Edad	62,2±11,0	67,1±9,9	<0,001	1,043	1,036-1,050
IMC	30,0±4,3	30,0±4,0	0,914	1,001	0,982-1,021
TAD	79,4±10,4	78,4±10,2	0,007	0,991	0,985-0,998
TAS	136,8±17,0	140,0±17,2	<0,001	1,008	1,004-1,011
Colesterol total	202,5±44,4	196,3±44,6	<0,001	0,997	0,996-0,999
Colesterol HDL	46,9±11,9	45,6±11,9	0,010	0,992	0,987-0,998
Colesterol LDL	121,7±38,5	117,8±39,9	0,004	0,997	0,996-0,999
Cociente CT/HDL	4,5±1,4	4,5±1,5	0,984	1,000	0,953-1,048
Triglicéridos	182,0±141,8	176,5±159,7	0,814	1,000	0,999-1,000
Hemoglobina glicosilada	6,5±1,4	6,8±1,5	<0,001	1,108	1,065-1,153
	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos no expuestos	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos expuestos			
	n(%)	n(%)	p	HR	95% CI (HR)
Fumador/Exfumador	310 (7,4)	611 (7,4)	0,827	0,985	0,859-1,129
Hipertensión	265 (5,9)	656 (8,2)	<0,001	1,415	1,227-1,632
Diabetes	xxx	633 (9,2)	<0,001	1,373	1,194-1,580
Fibrilación auricular	911 (7,3)	10 (11,2)	0,165	1,555	0,834-2,900
Colesterol total≥200	526 (8,5)	392 (6,3)	<0,001	0,736	0,646-0,839
Colesterol total≥240	773 (7,7)	145 (6,0)	0,020	0,810	0,678-0,967
Colesterol total≥250	809 (7,5)	109 (6,3)	0,145	0,862	0,706-1,052
Colesterol LDL≥130	605 (8,1)	313 (6,2)	<0,001	0,763	0,665-0,874
Colesterol LDL≥160	777 (7,5)	141 (6,8)	0,425	0,930	0,777-1,112

Continuación tabla anterior					
TG≥150	488 (7,5)	433 (7,2)	0,804	0,984	0,864-1,120
TG≥200	673 (7,6)	248 (6,8)	0,292	0,925	0,799-1,070
TG/HDL>3	413 (7,2)	502 (7,4)	0,562	1,039	0,912-1,184
HDL <40hombres	607 (6,8)	308 (8,6)	0,005	1,214	1,059-1,393
MUJERES	Morbimortalidad cardiovascular				
	No	Si			
	Media±DT	Media±DT	p	HR	95% CI (HR)
Edad	65,2±10,9	71,4±9,3	<0,001	1,061	1,052-1,070
IMC	30,5±5,2	29,9±4,8	0,005	0,971	0,952-0,991
TAD	77,9±10,1	76,6±11,1	<0,001	0,985	0,978-0,993
TAS	135,5±17,8	140,4±19,6	<0,001	1,010	1,006-1,014
Colesterol total	211,5±41,5	205,5±44,0	0,002	0,997	0,995-0,999
Colesterol HDL	55,9±13,9	53,7±13,5	0,012	0,992	0,987-0,998
Colesterol LDL	126,5±37,0	120,8±38,3	<0,001	0,996	0,994-0,998
Cociente CT/HDL	4,0±1,3	4,0±1,4	0,761	1,010	0,946-1,079
Triglicéridos	150,4±91,8	158,6±88,4	0,096	1,001	1,000-1,001
Hemoglobina glicosilada	6,3±1,2	6,6±1,4	<0,001	1,150	1,092-1,210
	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos no expuestos	Morbimortalidad cardiovascular en sujetos expuestos			
	n(%)	n(%)	p	HR	95% CI (HR)
Fumador/Exfumador	554 (5,4)	103 (3,7)	0,021	0,780	0,632-0,963
Hipertensión	133 (3,4)	524 (5,7)	<0,001	1,603	1,325-1,939
Diabetes	249 (3,5)	408 (6,8)	<0,001	1,382	1,179-1,621
Fibrilación auricular	645 (4,9)	12 (18,2)	<0,001	3,777	2,134-6,685
Colesterol total≥200	289 (5,4)	365 (4,7)	0,112	0,882	0,756-1,030
Colesterol total≥240	524 (5,3)	130 (4,1)	0,020	0,796	0,657-0,965
Colesterol total≥250	558 (5,1)	96 (4,2)	0,154	0,854	0,688-1,061
C LDL≥130	404 (5,5)	252 (4,4)	0,007	0,806	0,689-0,944
C- LDL≥160	567 (5,3)	89 (3,8)	0,004	0,722	0,578-0,904
TG≥150	367 (4,6)	290 (5,7)	0,053	1,165	0,998-1,359
TG≥200	513 (4,8)	144 (5,7)	0,144	1,148	0,954-1,381
TG/HDL>3	366 (4,4)	284 (5,9)	0,006	1,242	1,063-1,450
HDL<50 mujeres	380 (4,5)	270 (5,8)	0,080	1,181	1,010-1,380

FIGURA 32. . Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia.

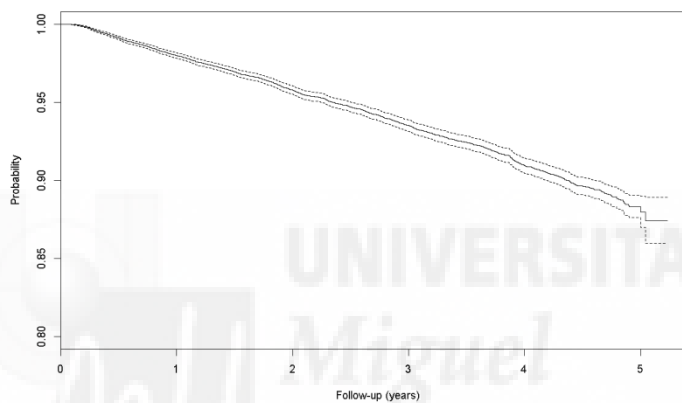
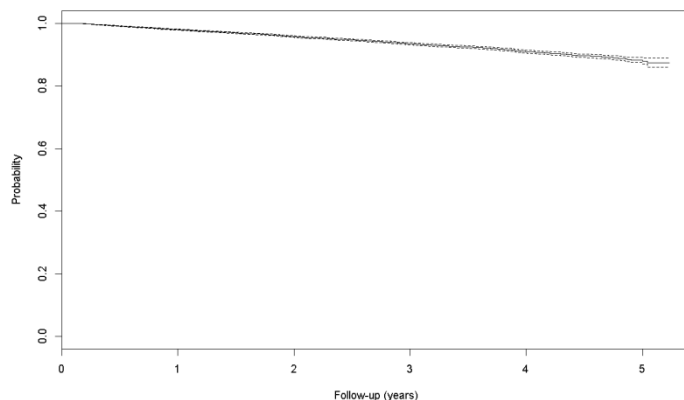


FIGURA 33. . Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia.

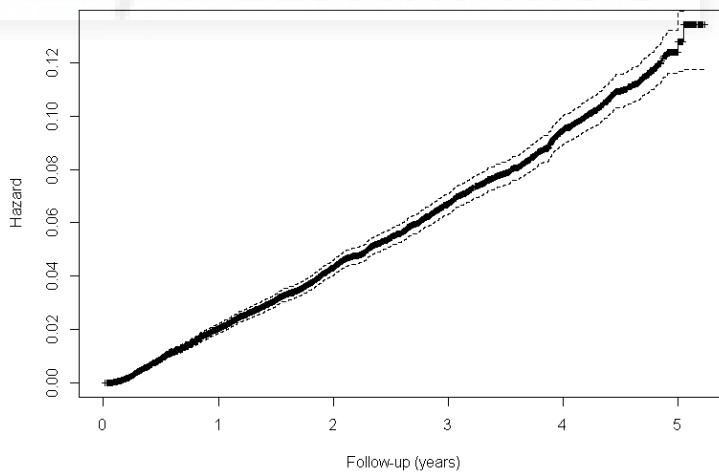


Tabla 23: Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según género.

HOMBRES		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Incidencia acumulada	97,60%	94,80%	92,20%	89,10%	85,40%	
Supervivencia libre de enfermedad	2,40%	5,20%	7,80%	10,90%	14,60%	
MUJERES		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Incidencia acumulada	98,40%	96,70%	94,80%	92,70%	90,20%	
Supervivencia libre de enfermedad	1,60%	3,30%	5,20%	7,30%	9,80%	

FIGURA 34. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según género.

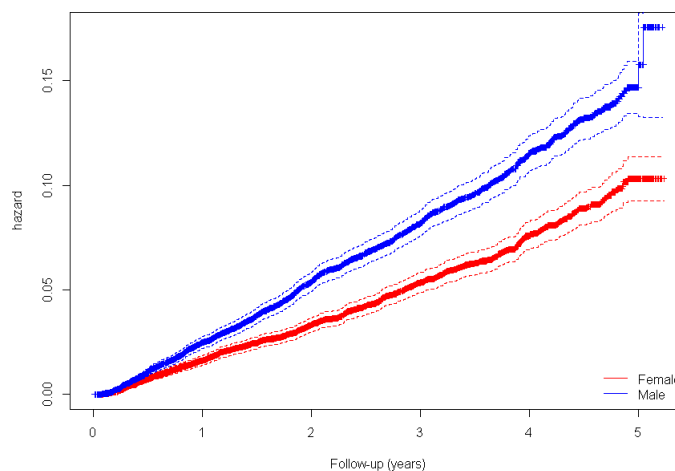
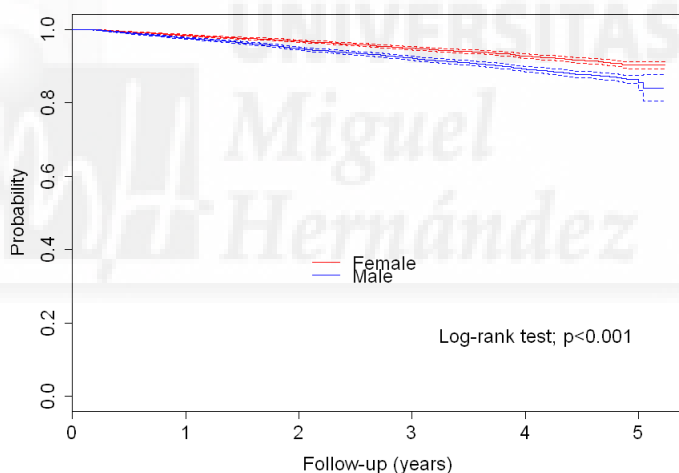


FIGURA 35. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico de dislipemia, según género.

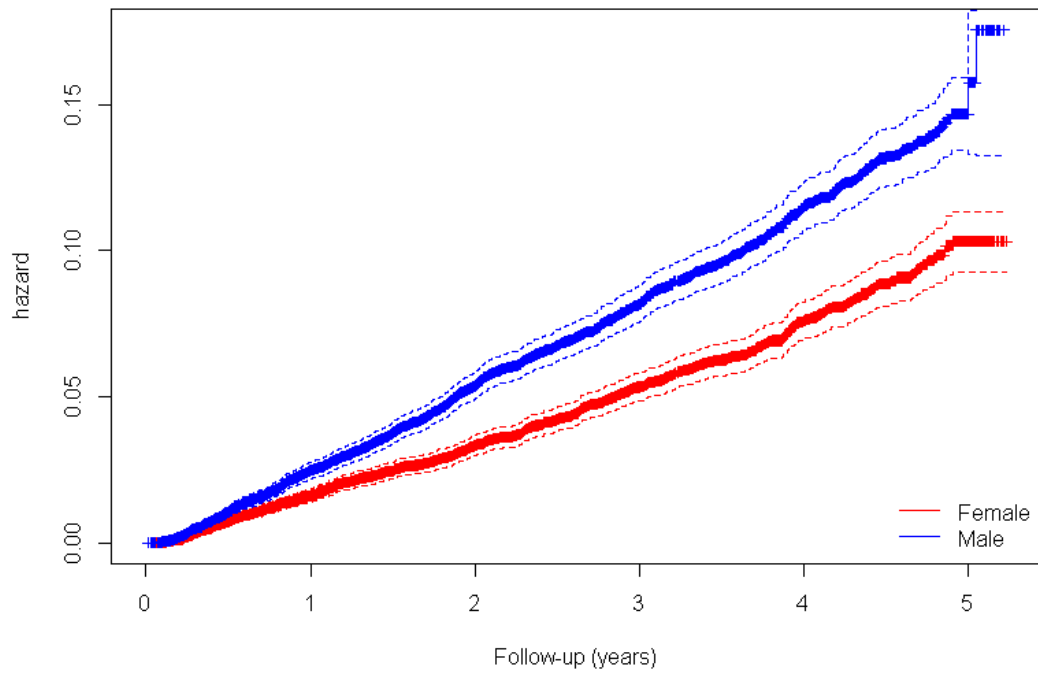


Tabla 24: Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según hábito tabáquico.

NO FUMADORES	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	98,10%	95,90%	93,90%	91,50%	88,50%
Supervivencia libre de enfermedad	1,90%	4,10%	6,10%	8,50%	11,50%
EXFUMADORES	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	97,30%	94,6%	91,80%	88,80%	85,80%
Supervivencia libre de enfermedad	2,70%	5,40%	8,20%	11,20%	14,20%
FUMADORES	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	98,40%	96,60%	94,40%	91,60%	88,90%
Supervivencia libre de enfermedad	1,60%	3,40%	5,60%	8,40%	11,10%

FIGURA 36.

FIGURA 37. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según hábito tabáquico.

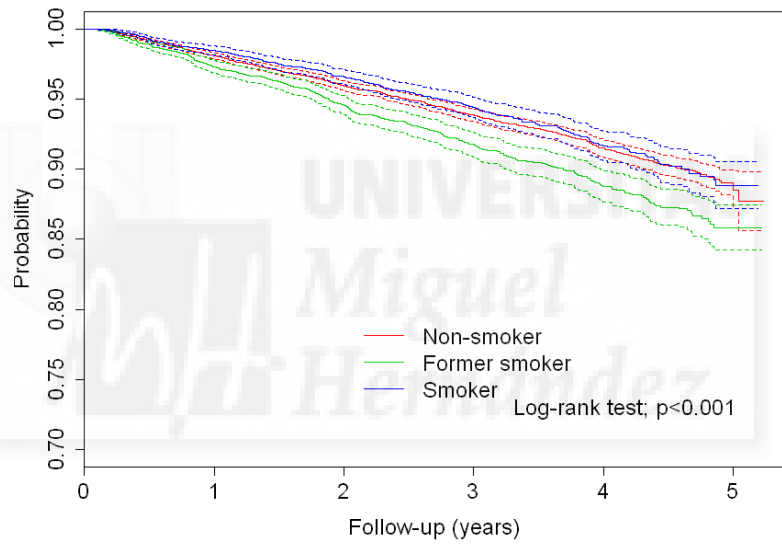
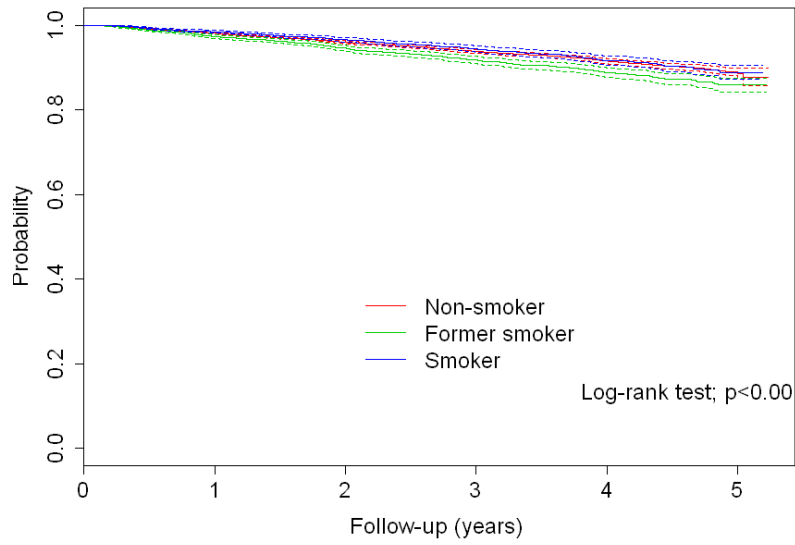


FIGURA 38. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según hábito tabáquico.

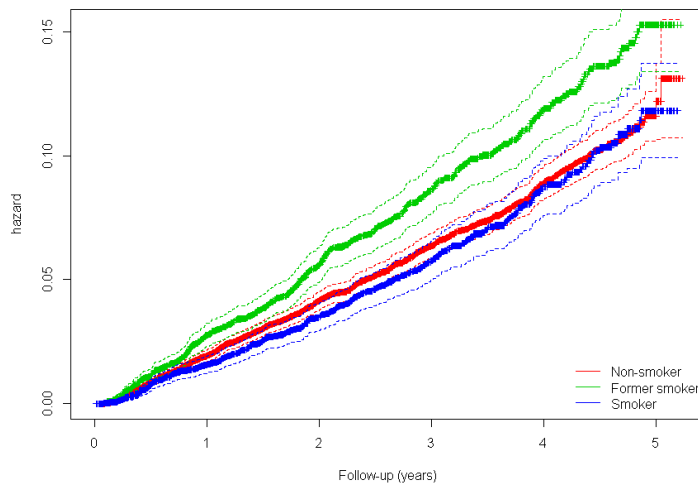


Tabla 25: Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de diabetes.

NO DIABETES	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	98,30%	96,40%	94,80%	92,70%	90,70%
Supervivencia libre de enfermedad	1,70%	3,60%	5,20%	7,30%	9,30%
DIABETES	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	97,70%	95,20%	92,60%	89,70%	86,50%
Supervivencia libre de enfermedad	2,30%	4,80%	7,40%	10,30%	13,50%

FIGURA 39. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de diabetes.

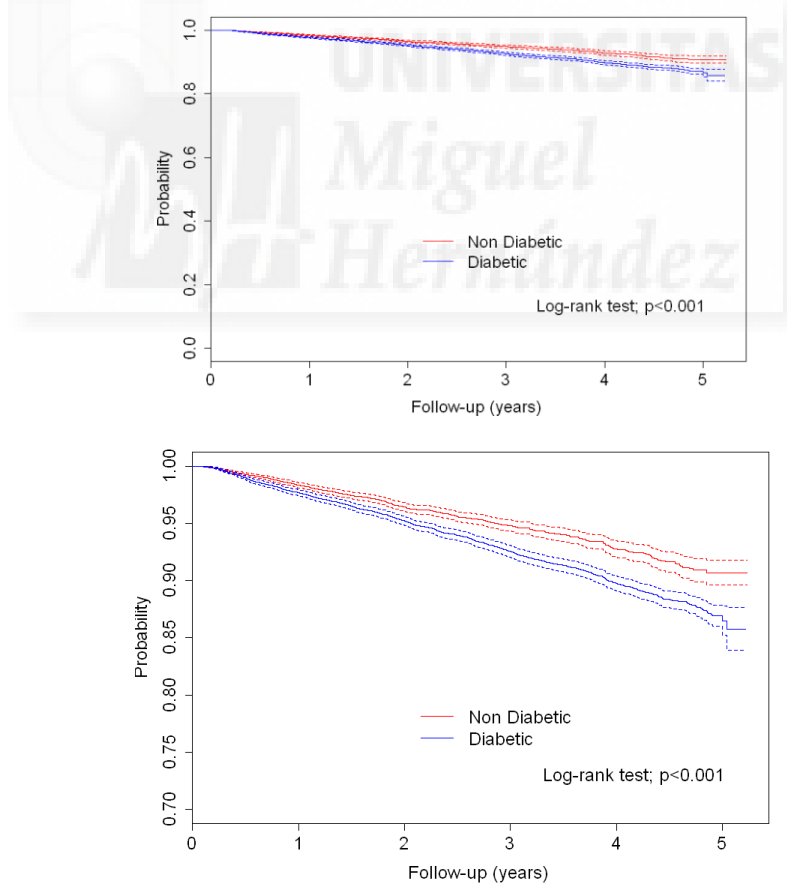


FIGURA 40. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia,, según el diagnóstico previo de diabetes.

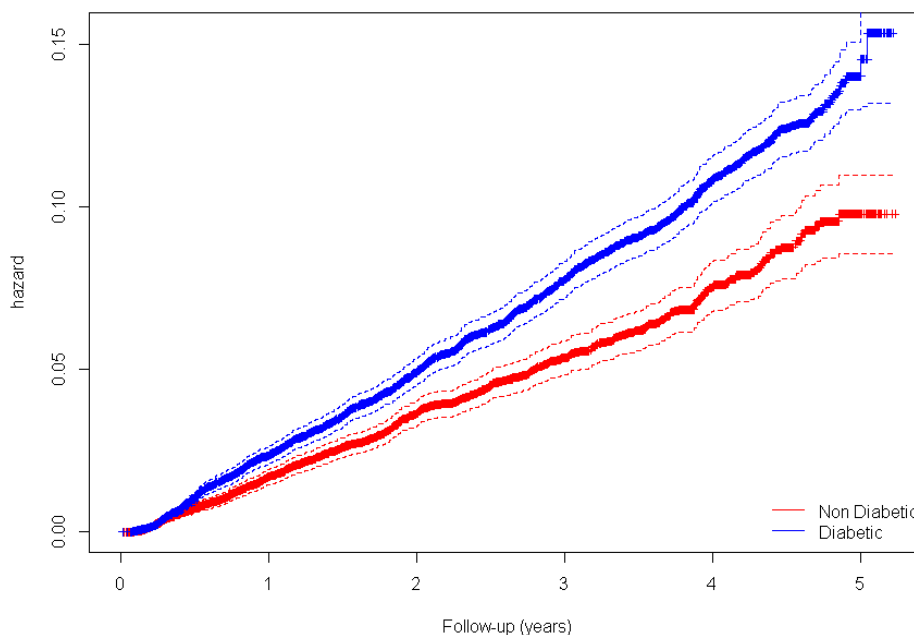


Tabla 26: Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de hipertensión.

NO HIPERTENSIÓN	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	98,50%	96,90%	94,80%	93,00%	90,20%
Supervivencia libre de enfermedad	1,50%	3,10%	5,20%	7,00%	9,80%
HIPERTENSIÓN	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	97,80%	95,30%	92,90%	90,00%	87,00%
Supervivencia libre de enfermedad	2,20%	4,70%	7,10%	10,00%	13,00%

FIGURA 41. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de hipertensión.

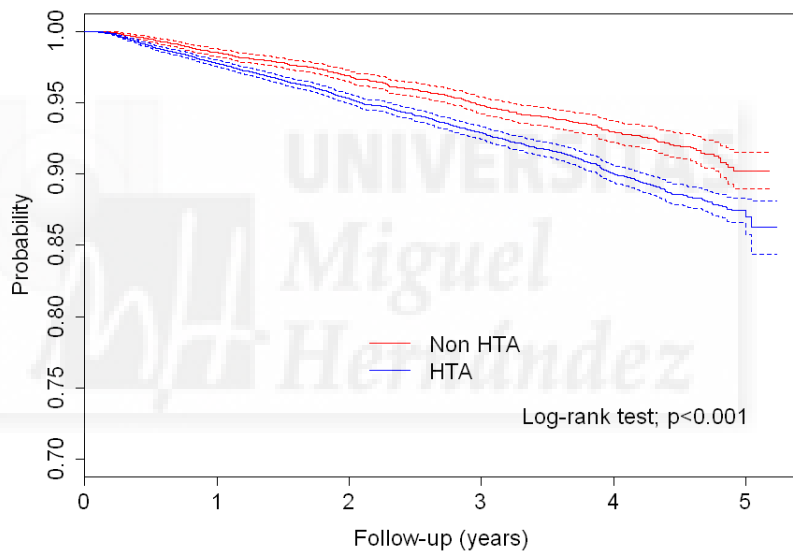
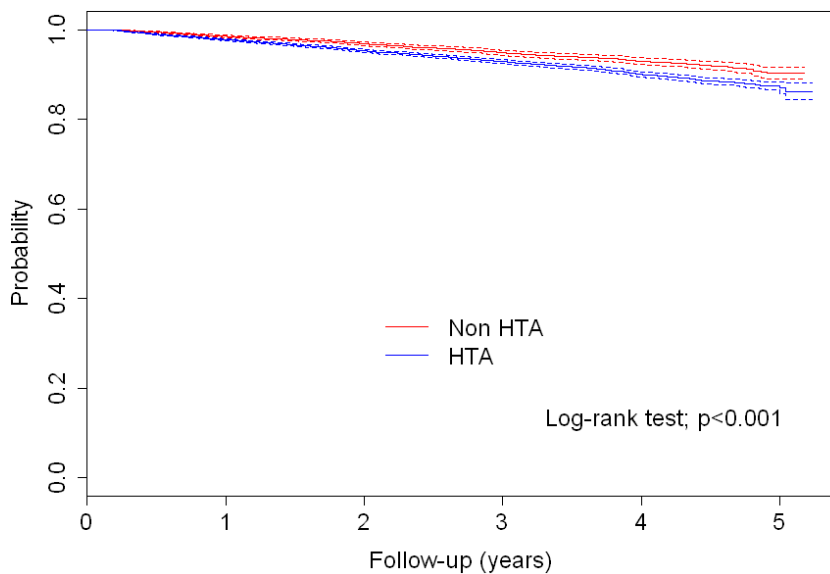


FIGURA 42. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de hipertensión.

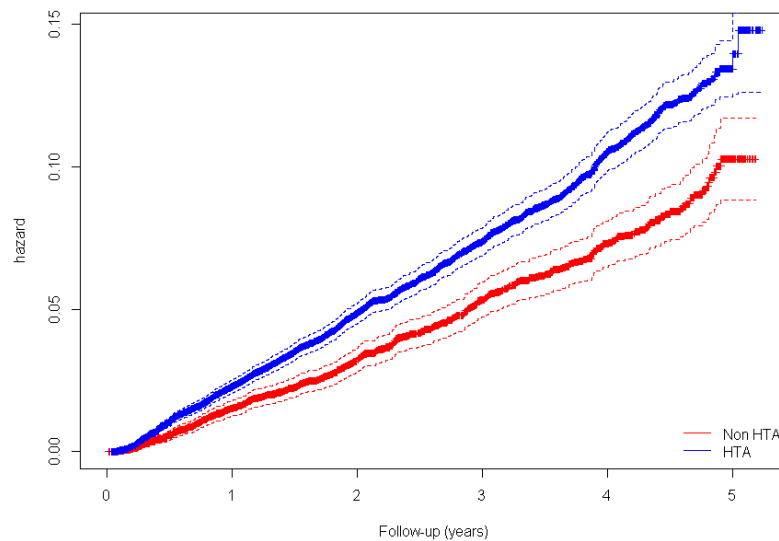


Tabla 27: Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de hipertensión, según el diagnóstico previo de fibrilación auricular.

NO FIBRILACIÓN AURICULAR	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	98,00%	95,80%	93,60%	91,10%	88,10%
Supervivencia libre de enfermedad	2,00%	4,20%	6,40%	8,90%	11,90%
FIBRILACIÓN AURICULAR	Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada	95,10%	91,80%	84,80%	80,00%	67,50%
Supervivencia libre de enfermedad	4,90%	8,20%	15,20%	20,00%	32,50%

FIGURA 43. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de fibrilación auricular.

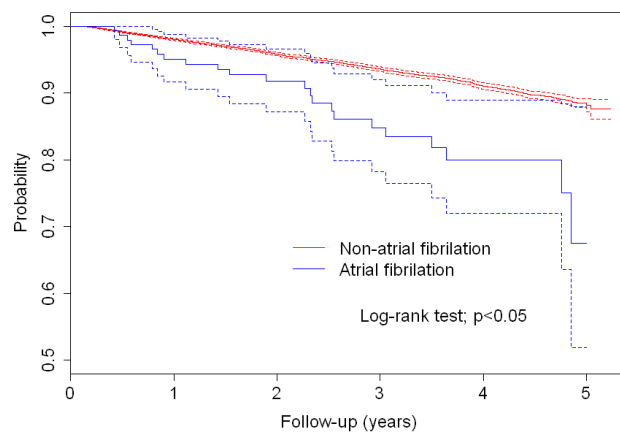
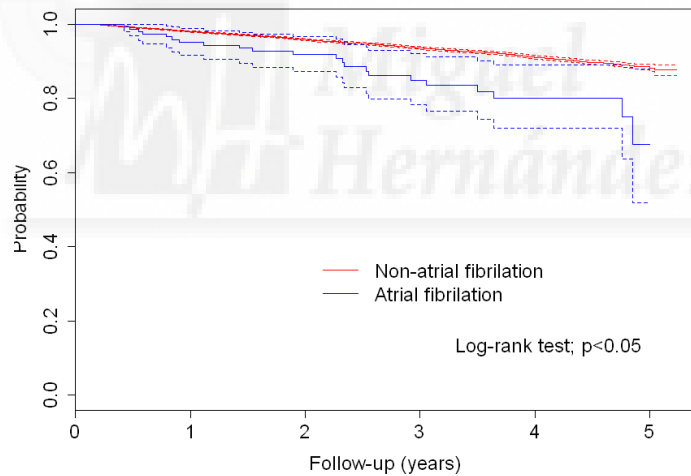


FIGURA 44. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de fibrilación auricular.

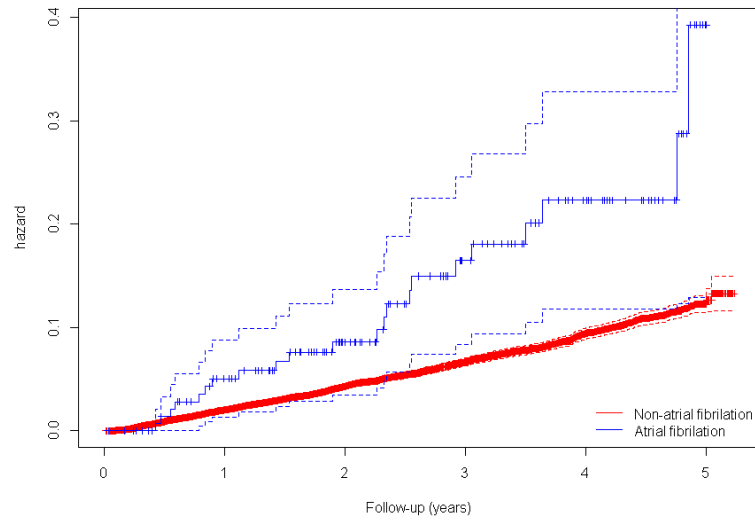


Tabla 28: Incidencia acumulada y supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de insuficiencia renal estimada mediante la formulación CKD.EPI.

NO INSUFICIENCIA RENAL		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular		1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada		6,7%	3,6%	5,6%	7,9%	10,2%
Supervivencia libre de enfermedad		93,3%	96,4%	94,4%	92,1%	89,8%
INSUFICIENCIA RENAL		Tiempo de seguimiento				
Morbimortalidad cardiovascular		1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Incidencia acumulada		4,1%	7,6%	11,3%	16,0%	23,1%
Supervivencia libre de enfermedad		95,9%	92,4%	88,7%	84,0%	76,9%

Insuficiencia renal → CKD_EPI < 60 ml/min/1.73m²

FIGURA 45. Supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de insuficiencia renal estimada mediante la formulación CKD.EPI.

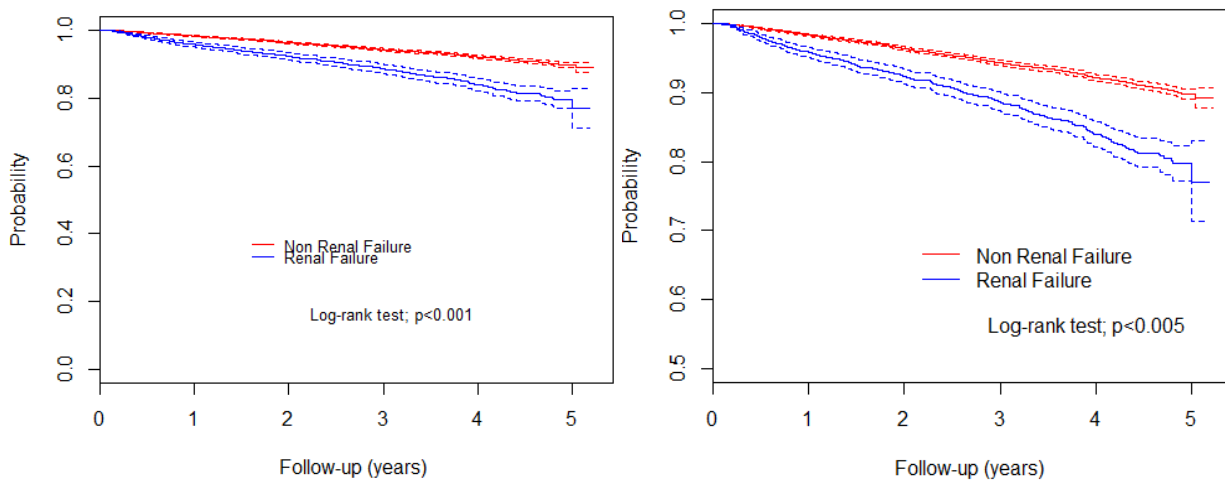


FIGURA 46. Relación de parámetros basales con el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes con dislipemia. Modelos univariantes de regresión de Cox utilizando splines penalizados, con la mediana de cada parámetro como referencia para el cálculo de hazard ratios.

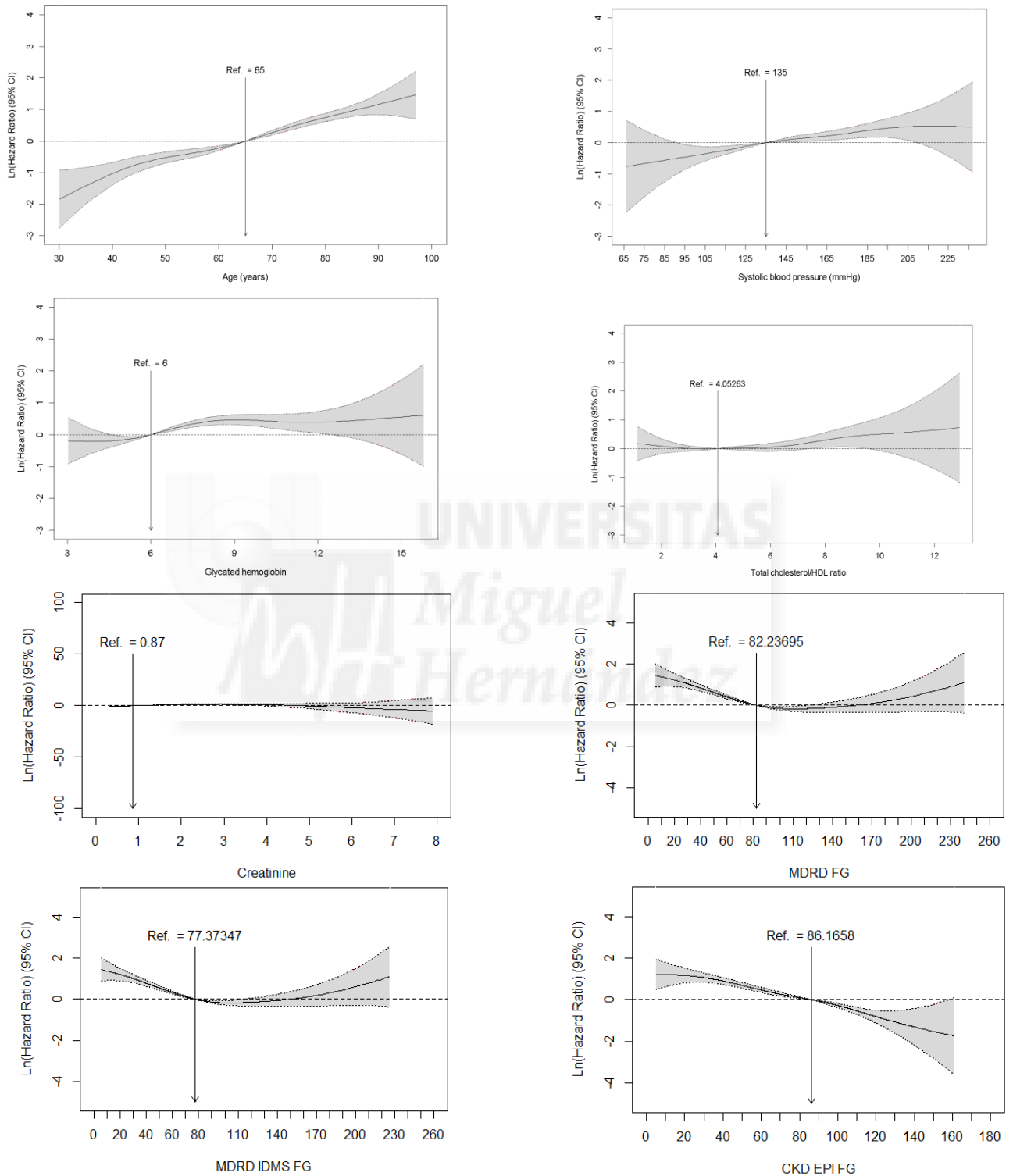


FIGURA 47. Función de riesgo acumulada de pacientes con diagnóstico establecido de dislipemia, según el diagnóstico previo de insuficiencia renal estimada mediante la formulación CKD.EPI.

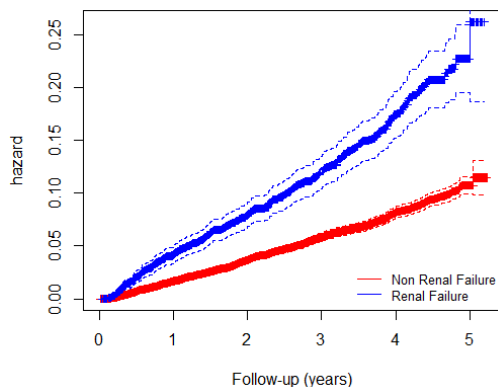


Tabla 29: Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para predecir morbimortalidad cardiovascular.

MODELO 4					
	B	EE	p	HR	95% HR
Edad	0.0427	0.003	<0.001	1.044	1.037-1.050
Género	0.3912	0.061	<0.001	1.479	1.310-1.670
Hbnaglicosilada	0.1258	0.017	<0.001	1.134	1.096-1.173
TAS	0.0043	0.001	0.002	1.004	1.002-1.007
Antecedentes tabaquismo	0.1606	0.062	0.010	1.174	1.039-1.327
CT/HDL	0.0745	0.020	<0.001	1.077	1.035-1.121
CKD.EPI	-0.0090	0.002	<0.001	0.991	0.988-0.994

	index.orig	training	test	optimism	index.corrected	n
Dxy	0.3393	0.3426	0.3374	0.0051	0.3342	200
R2	0.0311	0.0318	0.0308	0.0010	0.0301	200
Slope	1.0000	1.0000	0.9837	0.0163	0.9837	200
D	0.0186	0.0190	0.0184	0.0006	0.0179	200
U	-0.0001	-0.0001	0.0000	-0.0001	0.0000	200
Q	0.0187	0.0191	0.0183	0.0007	0.0179	200
g	0.7235	0.7310	0.7181	0.0129	0.7106	200

Índice C= (Dxy+1)/2=(0,3342+1)/2=0,6671

FIGURA 48. Curva de calibración del modelo

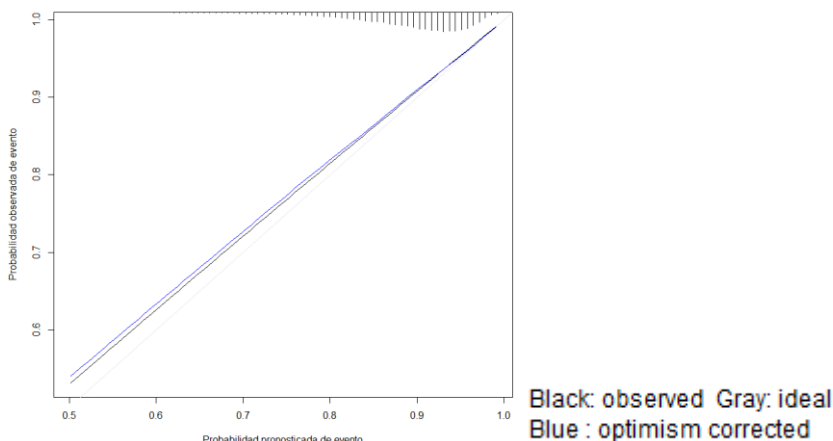
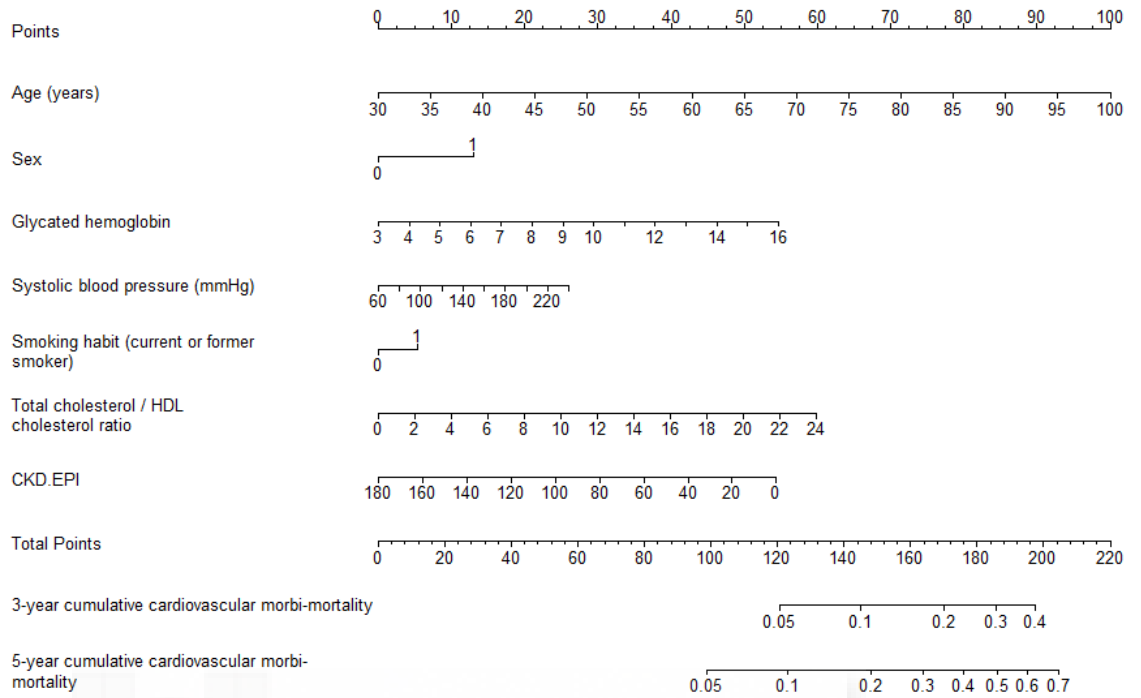


FIGURA 49. Nomograma para la predicción de morbimortalidad cardiovascular en pacientes dislipémicos. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con efectos lineales.







10 DISCUSIÓN

10.1 MODELOS PREDICTIVOS

Las enfermedades cardiovasculares en la actualidad constituyen una de las principales causas de mortalidad en el mundo⁹³ y se acepta que tanto la diabetes como la dislipemia son unos de los principales de riesgos cardiovasculares. Por la alta prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y de sus factores de riesgo, en la actualidad existe un gran interés en el desarrollo de modelos de predicción con el objetivo de conocer que factores de riesgo podemos intervenir para disminuir la posibilidad de que un paciente desarrolle una enfermedad cardiovascular⁹⁴.

Los modelos de regresión logística binaria⁹⁵, son los más utilizados y que presentan menos dificultad para realizar predicciones de un suceso cualitativo dicotómico como es la existencia o no de un evento cardiovascular. Ello se calcula con los valores obtenidos en los diferentes factores de riesgo.

El modelo de regresión logística no tiene en cuenta el tiempo de seguimiento y en nuestro estudio, en donde ha habido un seguimiento de 5 años hemos utilizado el modelo de regresión de Cox⁹⁶.

En éste estudio debido a que se corresponde con un estudio de cohorte con seguimientos anuales en un periodo de 5 años, se ha calculado las incidencias acumuladas de morbimortalidad cardiovascular y según la metodología de Kaplan-Meier, se han valorado las curvas de supervivencia libre de morbimortalidad cardiovascular. También se ha explorado el riesgo de morbimortalidad, a través de dos metodologías, en la primera introduciendo para cada variable, un modelo de riesgo univariante de riesgo proporcional de Cox, como una variable continua y un segundo, introduciendo cada variable en un modelo de riesgo proporcionales de Cox utilizando splines penalizados.

A parte de estos análisis, se han calculado los nomogramas que a juicio de la unidad de estadística del Hospital de la Coruña, es según las características del estudio ESCARVAL^{97,62}, la mejor estrategia de análisis para construir una escala de riesgo.

Los resultados obtenidos son muy útiles para la práctica clínica de la población española y en pacientes que acudan a los Centros de Salud y estén diagnosticados bien de DM tipo 2 o bien de dislipemia.

Este estudio con datos propios, nos va a indicar la probabilidad de tener un evento cardiovascular a través del análisis de las siguientes variables:

- edad,
- género,
- hemoglobina glicosilada,
- valores de la tensión arterial sistólica,
- antecedentes de tabaquismo,
- índice aterogénico,
- cociente colesterol total,
- colesterol HDL,
- cálculo estimado del filtrado glomerular.

Las tablas de riesgo que se utilizan habitualmente en España como Framingham⁶⁵, SCORE⁵⁵ o REGICOR, tienen problemas metodológicos que de alguna forma presentan limitaciones importantes a la hora de su uso. Así el estudio Framingham⁹⁸ se realizó, a una población con riesgo cardiovascular muy diferentes a la población española.

El SCORE⁹⁹ sólo calcula la probabilidad de un evento cardiovascular fatal y en su diseño no entraron pacientes diabéticos.

Por último, REGICOR no se trata de un estudio cohorte, sino de un estudio de registros de datos transversal de infarto agudo de miocardio en la población de Girona.

Los inconvenientes de los nomogramas que hemos obtenido son que, la capacidad discriminativa del modelo calcula a través del índice C, estando cercano al valor 0,7 lo que nos indica una exactitud moderada.¹⁰⁰

Posiblemente con el aumento de seguimiento de la cohorte ESCARVAL tanto de los pacientes diabéticos como de los dislipémicos, mejorará el índice C, al introducir otras variables en el nomograma.

No hemos encontrado en la literatura estudios parecidos con respecto a la prevención de la enfermedad cardiovascular. Con respecto a otros estudios parecidos pero que utilizan modelos matemáticos diferentes como la regresión logística o los modelos proporcionales de Cox, hemos encontrado 5 artículos que presentan éstos resultados:

En el estudio de Li et al¹⁰¹ se construyó un modelo predictivo cardiovascular con el estudio de 661 pacientes que fueron seguidos en

consultas externas de un hospital, en un periodo de seguimiento de 10,4 años, con las siguientes variables:

- proteína 1 de adhesión vascular,
- historia de la enfermedad cardiovascular,
- edad,
- género,
- hábitos tabáquicos,
- categoría IMC,
- HTA,
- HbA1c,
- años de duración de la diabetes,
- colesterol total,
- estatinas,
- ITB,
- TFG estimada
- y, proteinuria.

El estudio Hong Kong Registry et al¹⁰² tomaron una muestra de 7583 pacientes diabéticos tipo II, que acudían a clínicas y hospitales y fueron seguidos durante 10,1 años. El modelo tubo las siguientes variables explicativas:

- edad,
- género,
- IMC,
- cociente albumina-creatinina,
- TFG,
- Hemoglobina glicosilada,
- EAP,
- antecedentes de cáncer
- uso de insulina.

El estudio Silventoinen et al¹⁰³ siguieron a una población de 17.725 pacientes diabético tipo II, con una edad comprendida ente 25-64 años y que estuvieran libre de enfermedad cardiovascular, durante un periodo de 4,3 años. La capacidad discriminativa del modelo fue muy similar al nuestro y las variables predictoras fueron:

- edad,
- IMC,
- circunferencia de cintura,
- glucemia basal,
- actividad física,

- consumo de diario de vegetales y bayas.

Leal et al¹⁰⁴ determinaron un modelo predictor de esperanza de vida en 3642 pacientes diabéticos tipo II, que acudían a clínica y hospitales.

En este modelo tuvo las siguientes variables explicativas:

- género,
- fumar,
- edad,
- A1 C,
- presión sanguínea
- índice aterogénico.

Ramirez-Prado et al¹⁰⁵, en un estudio de cohorte de 115 pacientes diabéticos tipo II, seguidos en el Hospital General Universitario de Elda, obtienen un sistema de puntos para calcular la probabilidad de muerte. Las variables que influyen fueron:

- Número de pastillas/día,
- tabaquismo,
- hábito de caminar,
- género,
- tratamiento con insulina
- la edad.

Aunque los estudios seleccionados no son del todo comparables porque la metodología, es diferente, los diseños son diferentes, los criterios de selección son diferentes y también la medición de la variable, con los grupos de población también diferentes, llama la atención que muchos de las variables obtenidas en el cálculo de nuestros nomogramas, como: la edad, el género, los valores de la PA, los valores de la hemoglobina glicosilada, el índice aterogénico y la tasa de filtrado glomerular se repiten en los estudios consultados dando más plausibilidad a los datos obtenidos.

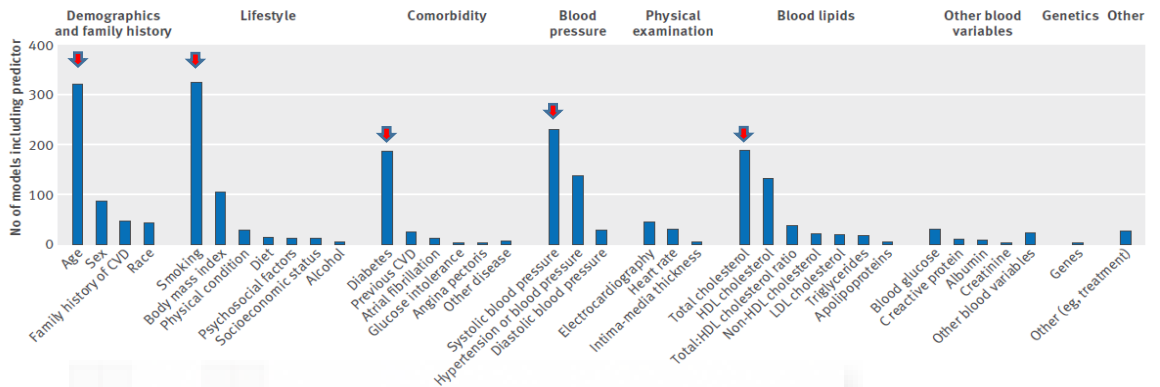
10.2 Importancia de la diabetes mellitus y la dislipemia sobre los diferentes modelos predictivos cardiovasculares

Aunque la diabetes mellitus y la dislipemia son factores de riesgos cardiovasculares independientes y están suficientemente documentados en la literatura científica como factor de riesgo cardiovascular, quiero destacar que en una reciente revisión sistemática¹⁰⁶, sobre los diferentes modelos predictivos de enfermedad cardiovascular en población general, realizado sobre un total de 212 estudios, concluyen que los factores más presentes en

todos los modelos publicados junto a la dislipemia y la diabetes mellitus: la edad, el tabaquismo y el género.

Sin embargo son muy escasos los modelos predictivos de identificación de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus y dislipemia de base poblacional y práctica clínica habitual⁷¹ como el realizado en el estudio ESCARVAL⁶⁴.

FIGURA 50. Se observa el resultado de esa revisión sistemática y señalado con fechas los 5 factores de riesgos cardiovascular que hemos comentado.



10.3 Fortalezas y limitaciones

Los obstáculos y dificultades de realizar estudios longitudinales⁶⁵ radican, en que necesitan un tiempo mínimo de seguimiento para que se puedan cuantificar eventos en función del riesgo basal. En la mayoría de países, estos estudios son muy costosos y prácticamente fuera del alcance de cualquier administración sanitaria, por la existencia de una atención primaria que no trabaja de forma integrada y con un seguimiento de sus pacientes controlado en el tiempo.

La existencia de una historia clínica ambulatoria única, integrada e informatizada en la Comunidad Valenciana, garantiza la viabilidad de este tipo de investigación analítica poblacional y permite dar respuesta a muchas preguntas clínicas que permanecen sin resolver, facilitando y haciendo efectiva la toma de decisiones médicas¹⁰⁷.

La información que aporta este estudio es fundamental para los profesionales sanitarios de Atención Primaria valencianos y españoles, ya que dispondrán de herramientas que sin lugar a duda, van a mejorar su práctica clínica en todas las etapas del proceso de la atención preventiva en población general y en pacientes diabéticos y dislipémicos. Podrán conocer el peso específico ajustado que tiene cada factor de riesgo en las valoraciones uni y multifactoriales de sus pacientes, pudiéndose prevenir situaciones de enfermedad cardiovascular futuras. Estos resultados

mejorarán de forma directa la salud de los ciudadanos y globalmente la eficiencia del sistema sanitario.

Los resultados de este estudio suscitarán a medio plazo, nuevas hipótesis de trabajo en este ámbito e impulsarán nuevos estudios de investigación en el campo de las enfermedades cardiovasculares en el ámbito nacional e internacional.

Se trata de un estudio en práctica clínica real, pues utiliza el registro de la historia clínica electrónica (Abucasis), que es la empleada para la asistencia sanitaria en Atención Primaria a toda la población de la Comunidad Valenciana⁵². Además, se realiza sobre una muestra muy amplia, de más de veintisiete mil pacientes con dislipemia o con diabetes mellitus, que garantiza su representatividad¹⁰⁸. Y se realiza un seguimiento de 5 años, tiempo suficiente para valorar la incidencia de eventos cardiovasculares en poblaciones de riesgo, como la de, personas con dislipemia o con diabetes mellitus .







11 CONCLUSIONES

En el estudio Escarval Riesgo en una muestra de base poblacional de pacientes con diabetes mellitus o con dislipemia seguidos durante 5 años en donde se obtuvieron las siguientes conclusiones:

Para el objetivo: "Conocer la incidencia de morbimortalidad CV en población dislipémica o con diabetes mellitus en la Comunidad Valenciana".

- En población diabética se produjeron durante el tiempo de seguimiento 1580 eventos cardiovasculares (ictus, cardiopatía isquémica y/o mortalidad CV). Ello supone una incidencia del 8,0%, lo que representa una tasa de incidencia de morbimortalidad cardiovascular en población diabética en la Comunidad Valenciana de 26,9 casos por 1000 personas/año.
- En población diabética se produjeron durante el tiempo de seguimiento 1578 eventos cardiovasculares (ictus, cardiopatía isquémica y/o mortalidad CV). Ello supone una incidencia del 6,2%, lo que representa una tasa de incidencia de morbimortalidad cardiovascular en población diabética en la Comunidad Valenciana de 22,9 casos por 1000 personas/año.

Para el objetivo: "Identificar variables asociadas a la morbimortalidad CV en pacientes adultos con diagnóstico establecido de diabetes mellitus o dislipemia".

- Las variables asociadas a mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular en pacientes adultos con diagnóstico establecido tanto de diabetes mellitus como en dislipemia son: la edad, el género masculino, la hemoglobina glicosilada, la tensión arterial sistólica, el tabaquismo (fumador/exfumador) y el índice aterogénico (colesterol total/HDL) y el filtrato glomerular estimado por CKD. EPI.

Para el objetivo: "Generar una Escala Predictiva de Riesgo Cardiovascular propia de la CV en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus o dislipemia considerando los otros FRCV, mediante el análisis de la incidencia de eventos cardiovasculares y de mortalidad CV y sus factores asociados".

- Se ha construido un nomograma para la diabetes mellitus y otro para la dislipemia con una escala predictiva de FRCV con una Escala Predictiva de Riesgo Cardiovascular propia, para pacientes diagnosticados de diabetes mellitus o dislipemia, que debería ser validado para su uso en la práctica clínica.





REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



12 Referencias bibliográficas

- 1 Botet, Juan (Noviembre de 2012 -diciembre). «Dislipidemia diabética, macro y microangiopatía». Elsevier. pp. 299-305. Consultado el 22 de octubre de 2015
- 2 Millán Núñez-Cortés J, Díaz Rodríguez A , Blasco M y Pérez Escanilla F. Guía Clínica para la Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria. 2013. Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)
- 3 Royo-Bordonada MÁ, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2017;29(2):69-85. Accesible en: <http://www.revespcardiol.org/es/guia-esc-2016-sobre-prevencion/articulo/90459676>
- 4 González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, et al. Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with statins in primary and secondary prevention in Spain. DYSIS-Spain Study. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:286-94.
- 5 Pilar Guallar-Castillón, Raúl Francisco Pérez, Esther López García, Luz M. León-Muñoz, M. Teresa Aguilera, Auxiliadora Graciani, Juan Luis Gutiérrez-Fisac, José R. Banegas, Fernando Rodríguez-Artalejo. Magnitude and Management of Metabolic Syndrome in Spain in 2008-2010: The ENRICA Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, Volume 67, Issue 5, May 2014, Pages 367-373.
- 6F. Raal,G. Pilcher,V. Panz,H.E. van Deventer,B.C. Brice,D.J. Blom Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy *Circulation*., 124 (2011), pp. 2202-2207 <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATION> AHA.111.042523 Medline.
- 7A. Palazón-Bru,V.F. Gil-Guillén,D. Orozco-Beltrán,V. Pallarés-Carratalá,F. Valls-Roca,C. Sanchís-Domenech Is the physician's behavior in dyslipidemia diagnosis in accordance with guidelines?

Cross-sectional ESCARVAL Study PLoS
One,9(2014),pp.e91567<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0091567>
Medline.

- 8 Gil-Guillén VF, Merino-Sánchez J, Sánchez-Ruiz T, Amorós-Barber T, Aznar- Vicente J, Abellán-Alemán J, Llisterri-Caro JL, Orozco-Beltrán D, Pascual Pérez M, Márquez Contreras E: Evaluation of cardiovascular risk in the longitudinal phase of the Mediterranean study. *Rev Clin Esp* 2009;209(3):118-30
- 9Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:551-8.
- 10Z. Reiner,A.L. Catapano,G. De Backer,I. Graham,M.R. Taskinen, O. Wiklund, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committee esESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*Eur Heart J*, 32(2011),pp.17691818<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>Medline.
- 11 Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991;121:1283-1288.
- 12 González P, Herrera JL, Ascaso LF, Escobar F, Gómez JA, Jiménez JA et al. Dislipemia diabética: Documento de consenso de la sociedad Española de Diabetes y la sociedad Española de arteriosclerosis. *Av Dabetol* 1998; 14:33-43.
- 13Díaz-Vidal,D.M.,Téllez-T,L.A.,Camelo-Prieto,D.,Tordecilla-Sanders,A.,Hernández-Quiñónez,P.A.,Sabogal,E.,Chaparro,D.,Correa-Bautista,J.E.,Ramírez-Vélez,R. Endothelial function and postprandial lipemia in adults presenting criteria associated to metabolic syndrome: Effect of nutritional state. *Revista Colombiana de Cardiología* June 30, 2016.
- 14 Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Ferreras Amez JM, Lago Deibe F, Navarro Brito E, Párraga Martínez I, et al. Dislipemias: manejo de las dislipemias en atención primaria. Barcelona: semFYC Ediciones; 2012

-
- 15 Miller M, Seidler A, Moalemi A, et al. Normal triglyceride Levels and Coronary Artery Disease Events: The Baltimore Coronary Observational Long-Term Study. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 1252-7.
 - 16 Porta M. *A Dictionary of Epidemiology*, 6th Edition. New York: Oxford University Press; 2014.
 - 17 Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:551-8.
 - 18 Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison JR, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
 - 19 Gómez-Jerique JA, Gutierrez-Fuentes JA; Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda Rubio MA. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE. Dieta y riesgo de enfermedad cardiovascular en España. *Med Clin (Barc)* 1999;113:730-735.
 - 20 D Saleheen, R Scott, S Javad, Wei Zhao, A Rodrigues, A Picataggi, D Lukmanova, ML Mucksavage, R Luben, J Billheimer, JJP Kastelein, MS Boekholdt, K Khaw, N Wareham, DJ Rader. (2015) Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* Jul 3 (7):507-513
 - 21 González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, et al. Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with statins in primary and secondary prevention in Spain. *DYSIS-Spain Study.* *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64:286-94.
 - 22 De Pablos V, MA, Hernández L, et al. Valoración de la inercia terapéutica en el tratamiento hipolipemiante de pacientes con alto riesgo cardiovascular seguidos en atención primaria. *Aten Primaria.* 2012; 44: e14-e15.
 - 23 López Rodríguez I y Moldes Calvo C. *Abordaje de las dislipemias. Guía de buena práctica clínica en dislipemias.* Segunda Edición actualizada. Ministerio de Sanidad y OMC. 2009.
 - 24 Factores de riesgos cardiovascular por género. España 1990-2003. *MedClin* 2005; 124: 606-612

-
- 25 Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Gutiérrez-Fisac JL, López-García E, Otero-Rodríguez A, Regidor E, Taboada JM, Aguilera MT, Villar F, Zuluaga MC, Rodríguez-Artalejo F. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid, 2011. http://www.isfie.org/documentos/estudio_enrica.pdf
- 26 Marín Ibáñez A, Bárcena Caamaño M, Fustero Fernández M.V, et al. Risk Factors for Cardiovascular and Ischemic Heart Disease in a Mediterranean Country: Preliminary Report of the Zaragoza Study (ZACARIS-I). *Clin Drug Invest.* 2002; 22.
- 27 Puska P, editor Comprehensive cardiovascular community control programmes in Europe. WHO Euro Reports and Study 106. Copenhagen:WHO, 1998.
- 28 Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, 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: 131-136.
- 29 Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, RuoKo Koski E, Amouyel P, for the WHO MONICA project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease, *Lancet* 1999; 353: 1547-1557.
- 30 Gutiérrez-Fuentes JA, Gómez-Jerique J, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin(Barc)* 2000; 115: 726-729.
- 31 Gil-Guillén V, Merino-Sánchez J, Sánchez-Ruiz T, Amorós-Barber T, Aznar-Vicente J, Abellán-Alemán J, Llisterri-Caro JL, Orozco-Beltrán D, Grupo de investigación del estudio Mediterránea: [Evaluation of cardiovascular risk in the cross-sectional phase of the Mediterranean Study]. *Rev Clin Esp.* 2009;209(5):211-20.
- 32 Marín Ibáñez A, Bárcena Caamaño M, Fustero Fernández M.V, et al. Risk Factors for Cardiovascular and Ischemic Heart Disease in a Mediterranean Country: Preliminary Report of the Zaragoza Study (ZACARIS-I). *Clin Drug Invest.* 2002; 22.

-
- 33 RM Stoekenbroek, MS Boekholdt, R Luben, KG Hovingh, AH Zwinderman, NJ Wareham, K Khaw, Ron Peters. (2016) Heterogeneous impact of classic atherosclerotic risk factors on different arterial territories: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur Heart J* Mar 37 (11):880-889.
- 34 P Zanoni, SA Khetarpal, DB Larach, WF Hancock-Cerutti, JS Millar, M Cuchel, S DerOhannessian, A Kontush, P Surendran, D Saleheen, S Trompet, WJ Jukema, A Craen, P Deloukas, N Sattar, Ian Ford, C Packard, A Majumder, DS Alam, E Angelantonio, G Abecasis, R Chowdhury, J Erdmann, BG Nordestgaard, SF Nielsen, A TybjArg-Hansen, R Schmidt, K Kuulasmaa, DJ Liu, M Perola, S Blankenberg, V Salomaa, S MannistA, P Amouyel, D Arveiler, J Ferrieres, M Maller-Nurasyid, M Ferrario, F Kee, CJ Willer, N Samani, H Schunkert, AS Butterworth, JMM Howson, GM Peloso, NO Stitzel, J Danesh, S Kathiresan, DJ Rader, Exome+ CHD, C Consortium, Lipids Global. (2016) Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science (New York, N.Y.)* Mar 351 ():1166-1171.
- 35 European Cardiovascular Disease Statistics 2017. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>. Accedido el 22/05/2017.
- 36 Assmann G, Schulte H. *Am Heart J*. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University of Münster, West Germany. 1988 Dec;116(6 Pt 2):1713-24.
- 37 Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*. 1998; 19 (Supp A):A2-11.
- 38 Assmann G, Schulte H, Seedorf U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome. Results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Int J Obes*. 2008;32:S11-S16.
- 39 Factores de riesgo en la enfermedad coronaria. Experiencia del seguimiento durante tres décadas del estudio Framingham. Hipertensión y arteriosclerosis, 1989; 1 : 77-86.
- 40 Assmann G and Schulte H. Relation of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglycerides to Incidence of Atherosclerotic Coronary

-
- Artery Disease (the PROCAM Experience). *Am J Cardiol.* 1992;70:733-737.
- 41 Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur HeartJ.* 1998; 19 (Supp A):A2-11.
- 42 Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint Effects of Serum Triglyceride and LDL Cholesterol and HDL Cholesterol concentrations on Coronary Heart Disease Risk in the Helsinki Heart Study. Implication for Treatment. *Circulation.* 1992; 85:37-45.
- 43 Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfeld BJ, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol.* 2010 Sep 15;106(6):757-63
- 44 Kahn C. R, Weir . C, King G. L, Jacobson A. M, Moses A. C, Smith R. J. *Diabetes Mellitus.* 14^a ed; 2005
- 46 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. p. 539-53.
- 47 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013;36Suppl 1:S67-74.
- 48 Federación Internacional de Diabetes, editor. Plan Mundial contra la Diabetes 2011-2021 [Internet]. Bruselas: Federación Internacional de Diabetes (FID); [no consta año] [citado 2015 oct07]. Disponible en: <https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/GDPSpanish.pdf>. Referencia: American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2014 Jan;37(Suppl 1):S81-S90.
- 49 Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the 2000 year and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27:1047-53.

-
- 50 World Health Organization. Diabetes: the cost of diabetes [Internet]. World Health Organization [citado 2015 oct 07]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs236>.
- 51 Instituto de Información Sanitaria. Encuesta Europea de Salud en España 2009 (EES09) [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 [citado 2015 oct 07]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Principales_Resultados_Informe.pdf.
- 52 Instituto de Información Sanitaria. Encuesta Europea de Salud en España 2009 (EES09) [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 [citado 2015 oct 07]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Principales_Resultados_Informe.pdf.
- 53 American Diabetes Association, Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
- 54 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. p. 539-53.
- 55 Edelmiro Menéndez, Elías Delgado, Francisco Fernández-Vega, Miguel A. Prieto, Elena Bordiú, Alfonso Calle, Rafael Carmena, Luis Castaño, Miguel Catalá, Josep Franch, Sonia Gaztambide, Juan Girbés, Albert Goday, Ramón Gomis, Alfonso López-Alba, María Teresa Martínez-Larrad, Inmaculada Mora-Peces, Emilio Ortega, Gemma Rojo-Martínez, Manuel Serrano-Ríos, Inés Urrutia, et al. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. Original Research Article. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, Volume 69, Issue 6, June 2016.
- 56 López JL, dir. Plan Integral de Diabetes Mellitus de Castilla-La Mancha 2007-2010. Toledo: Dirección General de Planificación y Atención Sociosanitaria. Consejería de Sanidad-Junta De Comunidades de Castilla-La Mancha; 2007.
- 57 Artola S, coord. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Centro de Publicaciones; 2012.

- 58 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74
- 59 Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-independent diabetes. *N Engl J Med*. 1994;331:1428-36.
- 60 Michael J, Fowler MD. Classification of diabetes: not all hyperglycemia is the same. *Clinical Diabetes*. 2007;25:74-6.
- 61 Manley SM, Meyer LC, Neil HA, Ross IS, Turner RC, Holman RR. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *UKPDS 6. Diabetes Res*. 1990 Jan;13(1):1-11.
- 62 O'Sullivan JB. Diabetes mellitus GDM. *Diabetes*. 1991;40 Suppl 2:131-5.
- 63 Michael J, Fowler MD. Classification of diabetes: not all hyperglycemia is the same. *Clinical Diabetes*. 2007;25:74-6.
- 64 Recomendaciones para la práctica clínica sobre diabetes. Traducción del resumen ejecutivo para el 2013 [acceso 10 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.IntraMed.net>
- 65 Cañizo FJ. Diabetes Mellitus tipo 2 y riesgo de Enfermedad Cardiovascular, in: *Diabetes Mellitus Tipo 2 y Factores de Riesgo Cardiovascular*. Novo Nordisk Pharma, S. A. 2003. P.13-56.
- 66 Diabetes SAP. Programa autoevaluación diabetes mellitus en atención primaria. American Diabetes Association. Ed Medical Trends. SL. Barcelona. 2002.
- 67 Gerencia Regional de Salud. Junta de Castilla y León. Intervención: atención al paciente con diabetes, estados hiperglucémicos y síndrome metabólico, in: *Valoración y tratamiento del riesgo cardiovascular. Guía clínica basada en la evidencia*. Valladolid 2008. P. 299-326.
- 68 Abellán J, Saín de Baranda P, Ortín EJ. Guía para la prescripción de ejercicio físico en pacientes con riesgo cardiovascular. SEH – LELHA. 2010.
- 69 Royo-Bordonada MÁ, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*.

2017;29(2):69-85. Accesible en:<http://www.revespcardiol.org/es/guia-esc-2016-sobrepvencion/articulo/90459676/>.

- 70Royo-Bordonada MÁ, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2017;29(2):69-85. Accesible en:<http://www.revespcardiol.org/es/guia-esc-2016-sobrepvencion/articulo/90459676/>.
- 71Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60: 476-85.
- 72Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, 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.
- 73 Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1989; 257-2176.
- 74SCORECharts(<http://www.escardio.org/Guidelines&Education/Practicetools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-RiskCharts>).Última consulta julio 2017.
- 75 <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelinesdevelopment/Writing-ESC-Guidelines>. Última consulta julio 2017.
- 76Porta M. *A Dictionary of Epidemiology*, 6th Edition. New York: Oxford University Press; 2014.
- 77Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Banegas Banegas JR, Martín Rioboó E, Lobos-Bejarano JM, Villar Álvarez F, Alemán Sánchez JJ, Navarro Pérez J, Orozco-Beltrán D, Fondón León C, Gil Guillén V. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. PAPPS 2016. *Aten Primaria*. 2016;48(Supl 1):4-26.
- 78Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Gutiérrez-Fisac JL, López-García E, Otero-Rodríguez A, Regidor E, Taboada JM, Aguilera MT, Villar F, Zuluaga MC, Rodríguez-Artalejo F. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública.

Universidad Autónoma de Madrid, 2011.
http://www.isfie.org/documentos/estudio_enrica.pdf

79 http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175 (accedido 12/05/2017). Ultima consulta julio 2017.

80 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/> (updated 2017 January, accedido 12/05/2017). Ultima consulta julio 2017.

81 <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/378833-how-are-the-income-group-thresholds-determined> (accedido 10/05/2017). Ultima consulta julio 2017.

82 <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/topics/19280-country-classification> (accedido 10/05/2017). Ultima consulta julio 2017.

83 Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels.
(<http://www.ehnheart.org/component/downloads/downloads/2452>)

84 Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels.
(<http://www.ehnheart.org/component/downloads/downloads/2452>)

85 Royo-Bordonada MÁ, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2017;29(2):69-85. Accesible en:
<http://www.revespcardiol.org/es/guia-esc-2016-sobreprevencion/articulo/90459676/>.

86 http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_part4.pdf (accedido 10/05/2017). Ultima consulta julio 2017.

87 Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016 Nov 7;37(42):3232-3245.

-
- 88 Estudio Escarval. Diseño y proyecto de investigación. Disponible en :<http://escarval.info>. Ultima consulta julio 2017
- 89 Pita S. Proyecto ESCARVAL. Desarrollo de modelos de predicción de morbilidad cardiovascular en pacientes con diagnóstico establecido de hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia. Análisis estadístico 20/04/2015. La Coruña: Universidad de la Coruña; 2015.
- 90 Consellería de Sanitat. Comunitat Valenciana. ESCARVAL Estudio Cardiometabólico Valenciano. Modificación de protocolo de investigación n 2. Fecha de revisión 14 de junio de 2010. Valencia: Generalitat Valenciana; 2010. Accesible en:escarval.info/Recursos/ProtocoloESCARVAL_20100614.pdf (accedido el 15/05/2017).
- 91 Gil-Gillen V, Carratala Munuera C, Andrés Ortega JC, et al. Protective factors in patients aged over 65 with stroke treated by physiotherapy, showing cognitive impairment, in the Valencia Community. Protection Study in Older People (EPACV). BMC Neurology 2012;12:118. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-118>.
- 92 Estudio Escarval. Diseño y proyecto de investigación. Disponible en : <http://escarval.info>. Ultima consulta julio 2017.
- 93 World Health Organization. 2014. The top 10 causes of death. available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (accessed July 2015).
- 94 Molinero LM. 2003. Modelos de riesgo cardiovascular. Estudio de Framingham. Proyecto SCORE. Available at <http://www.seh-lilha.org/pdf/modelries.pdf> (accessed July 2015)
- 95 Hosmer DW, Lemeshow S. 2000. Applied Logistic Regression. New York: Wiley.
- 96 Hosmer DW, Lemeshow S, May S. 2008. applied Survival analysis: Regression Modeling of Time-to-Event data. New York. Wiley.
- 97 Consellería de Sanitat. Comunitat Valenciana. ESCARVAL Estudio Cardiometabólico Valenciano. Modificación de protocolo de investigación n° 2. Fecha de revisión 14 de junio de 2010. Valencia: Generalitat Valenciana; 2010. Accesible en: escarval.info/Recursos/ProtocoloESCARVAL_20100614.pdf (accedido el 15/05/2017).

-
- 98 Modelos de riesgo cardiovascular. Estudio de Framingham. Proyecto Score [acceso julio 14 julio 2017]. Disponible en: <http://www.seh-lilha.org/stat1.htm>.
- 99 SCORE Charts (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practicetools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>). Última consulta julio 2017.
- 100 Argimon Pallas J M^a, Jimenez Villa J. Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica. 4^a ed. Ed. ELSEVIER. Barcelona.2013.
- 101 Li CL, Chang HY, Hsu CC, Lu JF, Fang HL. Joint predictability of health related quality of and leisure time physical activity on mortality risk in people with diabetes. BMC Public Health. 2013;13:67.
- 102 Hong Kong Diabetes Registry, Yang X, So WY, Tong PC, Ma RC, Kong AP, et al. Development and validation of an all-cause mortality risk score in type 2 diabetes. arch Intern Med. 2008; 168(5):451-7.
- 103 Silventoinen K, Pankow J, Lidström J, Jousilahti P, Hu G, Toumilehto J. The validity of the Finnish Diabetes Risk Score for the prediction of the incidence of coronary heart disease and stroke, and total mortality. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2005;12(5):451-8.
- 104 Leal J, Gray AM, Clarke PM. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. Arch Intern Med. 2008;168(5):451-7
- 105 Ramírez Prado M^a D. Modelos predictivos para la mortalidad por todas y por causa cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 hospitalizados. Un estudio cohortes. Tesis doctoral con un conjunto de publicaciones. San Juan. Alicante. 2014. UMH.
- 106 Damen JAAG, Hooft L, Schuit E, Debray TPA, Collins GS, Tzoulaki I, Lassale CM, Siontis GCM, Chiocchia V, Roberts C, Schlüssel MM, Gerry S, Black JA, Heus P, van der Schouw YT, Peelen LM, Moons KGM, Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. BMJ 2016;353:i2416
- 107 Sackett, Haynes, Guyatt, Tugwell. Epidemiología Clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2da. Ed. PANAMERICANA. Madrid 2016.
- 108 Gil-Guillen Vicente, Domingo Orozco-Beltran, Josep Redon, Salvador Pita-Fernandez, Jorge Navarro-Pérez, Vicente Pallares, Francisco Valls,

Carlos Fluixa, Antonio Fernandez, Jose M Martin-Moreno, Manuel Pascual-de-la-Torre, Jose L Trillo, Ramon Durazo-Arvizu, Richard Cooper, Marta Hermenegildo, Luis Rosado. Rationale and methods of the cardiometabolic valencian study (escarval-risk) for validation of risk scales in mediterranean patients with hypertension, diabetes or dyslipidemia. BMC Public Health 2010;10(1):717.

