



**TESIS DOCTORAL**

**UTILIDAD DE LAS ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN  
PREVENCIÓN SECUNDARIA EN LAS CONSULTAS DE ATENCIÓN PRIMARIA**

Autor:

**RAFAEL SÁEZ JIMÉNEZ**

Director:

**JESÚS ESTEBAN HERNÁNDEZ**

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

Escuela Internacional de Doctorado

2021

## Agradecimientos

Quiero expresar mi gratitud y dedicar un afectuoso reconocimiento a mi director, el Prof. Dr. Jesús Esteban Hernández, porque durante este largo recorrido siempre he contado con su estímulo y apoyo constante e incondicional. Siempre que se lo he solicitado me ha dedicado parte de su tiempo para resolver mis dudas; gracias por sus indicaciones, su paciencia y su generosidad.

Agradezco al Dr. Carlos Guijarro y a los componentes del grupo AIRVAG su confianza para dejarnos analizar los datos de su estudio.

Y, sobre todo, gracias a mi familia; a Raquel por estar siempre a mi lado apoyándome y a Rocío y Rubén por el tiempo sustraído.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1. A. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	1
1. A. 1. Riesgo cardiovascular.....	1
1. A. 2. Funciones de riesgo cardiovascular.....	3
1. B. JUSTIFICACIÓN.....	41
1. C. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS.....	43
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>47</b>
<b>3. METODOLOGIA .....</b>	<b>49</b>
3. A. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	49
3. B. POBLACIÓN DIANA.....	49
3. B. 1. Ámbito del estudio.....	49
3. B. 2. Criterios de inclusión y exclusión.....	49
3. B. 3. Muestreo.....	50
3. C. VARIABLES.....	50
3. C. 1. Variables independientes.....	50
3. C. 2. Variable dependiente.....	58
3. D. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS.....	59
3. D. 1. Historia clínica.....	59
3. D. 2. Examen físico.....	59
3. D. 3. Cuestionarios.....	59
3. D. 4. Exploraciones complementarias.....	59
3. D. 5. Pruebas de laboratorio.....	59
3. E. GESTIÓN DE DATOS.....	61
3. F. TAMAÑO MUESTRAL Y POTENCIA ESTADÍSTICA.....	61
3. G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	63
3. G. 1. Cálculo del riesgo cardiovascular.....	63
3. G. 2. Estadística descriptiva.....	63
3. G. 3. Análisis de supervivencia.....	63
3. G. 4. Evaluación del rendimiento de los modelos.....	64
3. G. 5. Variables contenidas en cada modelo.....	78
3. H. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	81
3. H.1. Éticos.....	81
3. H. 2. Legales.....	81
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>82</b>
4. A. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	82
4. B. PERFIL DE RIESGO.....	92
4. B.1. Estimación del riesgo de evento cardiovascular según las distintas escalas.....	92

4. C. SUPERVIVENCIA.....	94
4. D. RENDIMIENTO GLOBAL DE LOS MODELOS.....	99
4. D. 1. Análisis logístico.....	100
4. D. 2. Análisis de supervivencia.....	104
4. E. DISCRIMINACIÓN.....	106
4. E. 1. Análisis logístico.....	106
4. E. 2. Análisis de supervivencia.....	112
4. F. CALIBRACIÓN.....	114
4. F. 1. Análisis logístico.....	114
4. F. 2. Análisis de Supervivencia.....	115
4. G. ANÁLISIS GRÁFICO DE LA CALIBRACIÓN Y DISCRIMINACIÓN.....	116
4. G. 1. Análisis logístico.....	116
4. H. RECLASIFICACIÓN.....	122
4. H. 1. Análisis logístico.....	122
4. H. 2. Análisis de Supervivencia.....	127
4. I. UTILIDAD CLÍNICA.....	132
4. I. 1. Análisis logístico.....	133
4. I. 2. Análisis de Supervivencia.....	143
4. J. EVALUACIÓN DE LA MEJORA DE UN MODELO CON SEIS FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS.....	156
4. J. 1. Curvas de decisión clínica.....	160
4. J. 2. Beneficio obtenido con la aplicación de los modelos.....	161
<b>5. DISCUSION.....</b>	<b>163</b>
5. A. DISCUSIÓN DE OBJETIVOS 1 Y 2:.....	163
5. A. 1. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular.....	163
5. A. 2. Clasificación del riesgo de nuevo evento según las distintas funciones: Global y por grupos.....	168
5. B. DISCUSIÓN DE OBJETIVOS 3 Y 4.....	175
5. B. 1. Rendimiento global: pseudo – R2 de Nagelkerke y Brier score... ..	176
5. B. 2. Discriminación.....	179
5. B. 3. Calibración.....	182
5. B. 4. Reclasificación.....	182
5. B. 5. Utilidad clínica.....	185
5. B. 6. Evaluación de la mejora de un modelo con seis factores de riesgo clásicos.....	185
5. C. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	187
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>189</b>
<b>7 ANEXOS .....</b>	<b>191</b>
7. A. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS DEL PROYECTO AIRVAG.....	191
7. B. UTILIDAD CLÍNICA.....	193
7. B. 1. Análisis logístico.....	193
GRÁFICOS SIN CORRECCIÓN.....	193

TABLAS COMPARATIVAS DEL BENEFICIO NETO DEL RESTO DE LOS MODELOS. ....	197
7. B. 2. Análisis de supervivencia.....	203
TABLAS COMPARATIVAS DEL BENEFICIO NETO DEL RESTO DE ESCALAS. ....	208
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>215</b>

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular. Adaptado de Grundy et al. ....	2
Tabla 2. Variables y puntuación de SMART. ....	15
Tabla 3. Variables y puntuación de REACH. ....	17
Tabla 4. Riesgo atribuido por REACH según la puntuación. ....	18
Tabla 5. Variables y puntuación de TIMI. ....	19
Tabla 6. Riesgo atribuido por TIMI según la puntuación. ....	19
Tabla 7. Principales escalas de prevención primaria con las variables que utilizan. Riesgo medido, ventajas e inconvenientes. ....	35
Tabla 8. Clasificación de isquemia arterial periférica. (Grados de Fontaine) ....	54
Tabla 9. Puntuación según el grado de afectación subclínica. ....	55
Tabla 10. Variables incluidas en las escalas utilizadas en el estudio. ....	57
Tabla 11. Medidas de rendimiento de modelos de predicción. Adaptada de Steyerberg. ....	77
Tabla 12. Codificación de los modelos generados para el estudio con las variables añadidas que incluyen. ....	79
Tabla 13. Variables analizadas, nombre y codificación de las mismas. ....	80
Tabla 14. Factores de riesgo y territorios afectados. ....	83
Tabla 15. Estratificación del riesgo cardiovascular por las funciones Framingham, REGICOR, SCORE, REACH, TIMI y SMART según evento índice. ....	92
Tabla 16. Modelos de Regresión de Cox univariado y multivariado para nuevo evento para escalas de prevención primaria. ....	96
Tabla 17. Modelos de Regresión de Cox univariado y multivariado para nuevo evento para escalas de prevención secundaria. ....	97
Tabla 18. Análisis logístico del rendimiento global de los modelos con $R^2$ de Nagelkerke y Likelihood Ratio. ....	100
Tabla 19. Análisis logístico del rendimiento global de los modelos con Brier Score (%). ....	102
Tabla 20. Estimaciones de $R^2$ escalado para todos los modelos y evaluación del cambio en la verosimilitud del modelo al añadir nuevas variables. ....	105
Tabla 21. Pendiente de discriminación (slope) e IDI (Integrated Discrimination Index). ....	109
Tabla 22. Mejora de los índices de c de Harrell con la adicción de nuevos predictores a los modelos multivariados. ....	113
Tabla 23. Análisis logístico con el método de Harrell para los 14 modelos. ....	114
Tabla 24. Análisis de la calibración de los modelos ampliados por el método de Grønnesby y Borgan. ....	115
Tabla 25. catNRI (corte 0.2) basado en modelo logístico binario (bootstrap, n=1000). IC 95% ....	124
Tabla 26. cNRI (corte 0.2) basado en modelo logístico binario (bootstrap, n=1000). IC 95%. ....	126

Tabla 27. catNRI (corte 0.2) obtenido a partir de los modelos de supervivencia (bootstrap, n=1000). IC 95%. .....	128
Tabla 28. cNRI (corte 0.2) obtenido a partir de los modelos de supervivencia (bootstrap, n=1000). IC 95%. .....	130
Tabla 29. Modelo logístico. Beneficio neto del modelo 1, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas usando el modelo 1 en función de diferentes probabilidades umbral pt. ....	142
Tabla 30. Beneficio neto del modelo 1 (Clásico y Clásico + nuevas variables), porcentaje de intervenciones recuperadas , beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas usando el modelo 1 en función de diferentes probabilidades umbral pt. Análisis de supervivencia. ....	153
Tabla 31. Mejora en la discriminación de un modelo clásico con seis factores principales de riesgo cardiovascular con la adicción de nuevas variables. $\Delta c$ de Harrell, cNRI y catNRI (cut-off 20%) IC 95%. .....	157
Tabla 32. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenidos con la adición de nuevas variables a un modelo básico con seis factores de riesgo principales. ..	161
Tabla 33. Prevalencia de los factores de riesgo: estudios en prevención secundaria. ....	164
Tabla 34. Estudios de comparación de la clasificación del riesgo por las diferentes escalas. ..	169
Tabla 35. Modelo logístico. Beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas con Framingham.....	197
Tabla 36. Modelo logístico. Beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas con REGICOR.....	198
Tabla 37. Modelo logístico. Beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas con SCORE. ....	199
Tabla 38. Modelo logístico. Beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas con SMART. ....	200
Tabla 39. Modelo logístico. Beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas con REACH. ....	201
Tabla 40. Modelo logístico. Beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas con TIMI. ....	202
Tabla 41. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenido con escala de valores clásicos.....	208

Tabla 42. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenido con escala de Framingham.....	209
Tabla 43. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenido con la escala REGICOR.....	210
Tabla 44. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenido con escala SCORE. ....	211
Tabla 45. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenido con escala SMART.....	212
Tabla 46. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenido con escala REACH.....	213
Tabla 47. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenido con escala TIMI. ....	214



## FIGURAS

Figura 1. Tabla de riesgo de Framingham Wilson. ....	5
Figura 2. Tablas de riesgo de REGICOR (para mujeres). ....	7
Figura 3. Tablas de riesgo de REGICOR (para varones). ....	8
Figura 4. Tabla SCORE calibrada para España. ....	11
Figura 5. Tabla para estimar el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular a 10 años en jóvenes. ....	12
Figura 6. Curva de decisión de un modelo para predecir la invasión de la vesícula seminal (SVI) en pacientes con cáncer de próstata (adaptada por el autor a partir del gráfico original). ....	72
Figura 7. Estimadores utilizados en la evaluación del rendimiento de modelos predictivos. ....	76
Figura 8. Grado de control de los factores de riesgo. Proporción de pacientes que no alcanzaron el grado de control recomendado por subgrupos, tanto por factor individual como globalmente. Tomado de (127).....	89
Figura 9. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la estratificación del riesgo según los puntos de corte habituales de las escalas Framingham, REGICOR, SCORE, SMART, TIMI y REACH. ....	98
Figura 10. Cambio en la AUC con la introducción de nuevas variables en el modelo logístico binario.....	107
Figura 11. Gráficos de cajas de los Integrated Discrimination Index para las versiones simples y ampliadas de los 14 modelos.....	111
Figura 12. Gráficos sobre calibración y capacidad discriminativa de cada modelo incluyendo la estimación de R <sup>2</sup> , AUC y Brier score escalado para cada uno de los modelos ampliados. ....	117
Figura 13. Curva de decisión clínica (DCA) comparando las versiones simples y ampliadas de los diferentes modelos para las versiones discretas de cada escala. Análisis logístico binario. ....	133
Figura 14. Curva de decisión clínica (DCA) comparando las versiones simples y ampliadas de los diferentes modelos para las versiones continuas de cada escala. Análisis logístico binario. ....	134
Figura 15. Gráficos comparando el beneficio neto de la versión sin variables añadidas frente a añadir variables nuevas en los 14 modelos. Estimación corregida mediante bootstrap (n=1000) e intervalo de confianza basado en el p <sub>2.5</sub> y p <sub>97.5</sub> de los valores obtenidos en las muestras. Modelo logístico.....	136
Figura 16. Curva de decisión clínica (DCA) comparando las versiones simples y ampliadas de los diferentes modelos para las versiones discretas de cada escala. Modelos de supervivencia. ....	144
Figura 17. Curva de decisión clínica (DCA) comparando las versiones simples y ampliadas de los diferentes modelos para las versiones continuas de cada escala. Modelos de supervivencia. ....	145

Figura 18. Gráficos comparando el beneficio neto de la versión sin variables añadidas frente a añadir variables nuevas en los 14 modelos. Estimación corregida mediante bootstrap (n=1000) e intervalo de confianza basado en el p2.5 y p97.5 de los valores obtenidos en las muestras. .... 147

Figura 19. Análisis de curvas de decisión. Cambio en el beneficio neto al añadir diferentes conjuntos de variables a un modelo básico que incluyó seis importantes factores de riesgo.. 160

Figura 20. Gráficos comparando el beneficio neto de la versión sin variables añadidas frente a añadir variables nuevas en los 14 modelos. Estimación no corregida. Modelo logístico. .... 193

Figura 21. Gráficos comparando el beneficio neto de la versión sin variables añadidas frente a añadir variables nuevas en los 14 modelos. Estimación no corregida. Modelo censurado. .... 203

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

### **A.**

ACC. American College of Cardiology

ADA. American Diabetes Association

AHA. American Heart Association

AIRVAG. Atención Integral al Riesgo Vascular Global

AIT/TIA. Accidente Isquémico Transitorio

APO. Apoproteína

ATP. Adult Treatment Panel

### **C.**

CCA. Condiciones Clínicas Asociadas

CDC. Centers for Disease Control and Prevention

CPK. Creatinfosfoquinasa

CV. Cardiovascular

### **D.**

DO. Lesión Orgánica Subclínica

### **E.**

EAP. Enfermedad Arterial Periférica

EC. Enfermedad coronaria

ECG. Electrocardiograma

ECV. Enfermedad Cardiovascular

EPOC. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ESH. Sociedad Europea de Hipertension

### **F.**

FP. False Positive

### **G.**

GGT. Gammaglutamiltransferasa

GOT. Transaminasa Glutámico-oxalacética

GPT. Transaminasa Glutámico-pirúvica

### **H.**

HbA1c. Hemoglobina Glicosilada

HDLc. Colesterol de alta densidad

HTA. Hipertensión

**I.**

IAM. Infarto Agudo de Miocardio

IMC/BMI. Índice de Masa Corporal

INE. Instituto Nacional de Estadística

ITB. Índice Tobillo Brazo

**J.**

JNC. Joint National Committee

**L.**

LDLc. Colesterol de baja densidad

LOV. Lesión de Órganos Vulnerables

**N.**

NCEP. National Cholesterol Education Program

NNT. Número Necesario a Tratar

**O.**

OMS. Organización mundial de la Salud

**P.**

PA. Presión Arterial

PAI. Inhibidor de la Actividad del Plasminógeno

PCR. Proteína C Reactiva

**Q.**

QALYs. Quality Adjusted Life Years

**R.**

REACH. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry

REGICOR. Registro Gironi del Cor

RIC. Rango intercuartílico

RNM. Resonancia Nuclear Magnética

**S.**

SCORE. Systematic COrony Risk Evaluation

SEC. Sociedad Española de Cardiología

SM. Síndrome Metabólico

SMART. Second Manifestations of ARTerial disease

**T.**

TAC. Tomografía Axial Computarizada

TIMI. Thrombolysis In Myocardial Infarction

TP. True Positive

TPA. Activador Tisular del Plasminógeno

**U.**

UKPDS. United Kingdom Prospective Diabetes Study

## RESUMEN

**Antecedentes.** Aunque las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de mortalidad en nuestro país, la letalidad está descendiendo y por tanto la proporción de pacientes en prevención secundaria va en aumento, situación que sin duda cambiará el perfil del paciente cardiovascular atendido en Atención Primaria. Como muchas otras, las enfermedades cardiovasculares tienen un origen multifactorial atribuible a un conjunto de factores bien conocidos que, atendiendo a la evidencia necesitan ser abordadas integralmente con el objetivo de adecuar el riesgo real de cada paciente a las medidas preventivas o terapéuticas apropiadas para ellos. Se han propuesto más de un centenar de escalas de evaluación del riesgo cardiovascular destinadas a la población general. Aunque los pacientes en prevención secundaria son automáticamente incluidos en el grupo de alto riesgo por estas escalas, cada vez es más evidente que el riesgo de este grupo no es homogéneo y superior al asignado. La necesidad de estratificar dicho riesgo en este tipo de pacientes ha impulsado el desarrollo de funciones específicas para prevención secundaria, pero muchas de las que se están publicando son específicas de un tipo de evento y con frecuencia las variables para su cálculo no están disponibles en el ámbito de la Atención Primaria.

**Objetivo.** El objetivo de este trabajo es evaluar el rendimiento de diferentes escalas de estimación de riesgo cardiovascular en la predicción de un nuevo evento en pacientes con enfermedad vascular previa.

**Metodología.** Para ello hemos cuantificado el nivel de riesgo asignado por diferentes escalas diseñadas para prevención primaria (Framingham-Wilson, REGICOR y SCORE) y secundaria (SMART, REACH y TIMI) en pacientes con evento cardiovascular previo. Además hemos obtenido diferentes estimadores de rendimiento global, de capacidad discriminativa y hemos analizado qué otras variables accesibles en Atención Primaria podían mejorarlos utilizando no solo el cambio en los indicadores sino también mediante otros indicadores específicos de mejora, como el Índice Neto de Reclassificación (Net Reclassification Index) y el Beneficio Neto (Net Benefit) este último

apoyado por un análisis gráfico utilizando análisis de curvas de decisión (Decision Curve Analysis). El estudio utiliza información de la cohorte **AIRVAG** (Atención Integral al Riesgo Vascular Global), un estudio epidemiológico observacional longitudinal prospectivo de pacientes con evento vascular previo.

**Resultados.** Los pacientes clasificados en el grupo de alto riesgo de cualquiera de las funciones o escalas consideradas tenían un mayor riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares. Los modelos basados en la estratificación del riesgo según las diferentes escalas y puntuaciones específicamente diseñadas para prevención secundaria obtuvieron un rendimiento global y una capacidad discriminativa ligeramente superior al de los modelos basados en funciones de riesgo diseñadas para población general. La inclusión de variables fácilmente accesibles en Atención Primaria como la albuminuria o la enfermedad polivascular mejoran significativamente la capacidad predictiva de modelos basados en los factores de riesgo clásicos. El beneficio neto de los modelos ampliados es superior a tratar a todos los pacientes con la misma intensidad.

**Conclusión:** Nuestros hallazgos señalan la utilidad de combinar factores de riesgo clásicos con marcadores de extensión de la enfermedad aterosclerótica como la albuminuria o la enfermedad polivascular en la identificación de pacientes con "riesgo extremo" y justificarían el desarrollo y validación de dichos modelos en cohortes de mayor tamaño y con seguimientos más largos en el contexto en el que se pretenden aplicar.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1. A. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

Con algunas diferencias geográficas notables, la evidencia epidemiológica muestra que la **incidencia y la mortalidad** debidas a la enfermedad coronaria (1) y la enfermedad cerebrovascular (2) están disminuyendo constantemente, particularmente en los países occidentales (3). La prevención basada en el control de los factores de riesgo, las mejoras realizadas en el manejo de los episodios agudos (1) y durante el seguimiento posterior al evento (4) han contribuido a la caída de la mortalidad y, por tanto, el aumento de la carga atribuible a estas enfermedades (5)

A pesar de esto, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad coronaria representan el 38% y el 34% de las muertes de hombres y mujeres, respectivamente, y los modelos señalan que seguirán siendo las principales causas de años de vida perdidos prevenibles en 2040 (6).

### 1. A. 1. Riesgo cardiovascular.

La probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en un periodo determinado es lo que denominamos **riesgo cardiovascular**. La reducción de este riesgo es el mejor método de abordaje de la enfermedad arterioesclerótica. Para prevenir su aparición, la identificación y el control de los **factores de riesgo** modificables asociados a la enfermedad cardiovascular se consideran intervenciones prioritarias. Diferentes estudios epidemiológicos han ido desvelando los factores de riesgo cardiovascular mayores, independientes, causales o principales (Tabla 1). **La relación entre los factores de riesgo clásicos y los eventos cardiovasculares** ha sido bien establecida en los estudios observacionales (7). Según el estudio INTERHEART los factores de riesgo clásicos explican más del 90% del riesgo de padecer un primer evento (8) y son los mismos que influyen en la aparición de sucesivos eventos (8–10).



Tabla 1. Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular. Adaptado de Grundy et al.

MAYORES, INDEPENDIENTES, CAUSALES O PRINCIPALES	CONDICIONALES	PREDISPONENTES
Tabaquismo Diabetes Mellitus Hipertensión arterial Colesterol total y LDLc elevado HDLc bajo Edad avanzada Sexo masculino	Triglicéridos elevados Partículas LDL pequeñas y densas Hiperhomocisteinemia Lipoproteína a elevada Factores protrombóticos (Fibrinógeno elevado) Marcadores inflamatorios (Proteína C reactiva elevada)	Obesidad central Sedentarismo Historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (varones de $\leq 55$ y mujeres $\leq 65$ años) Factores étnicos Factores psicosociales Menopausia

Los **beneficios del control de los factores de riesgo cardiovascular** se traducen en una reducción de la incidencia y mortalidad de enfermedades cardiovasculares. (10–22).

La coexistencia simultánea de varios de los factores de riesgo mayores en el mismo paciente no es fruto del azar, sino que existen bases patogénicas comunes que nos llevarían a entender la aterosclerosis como una patología única, a estos pacientes como afectados de un trastorno metabólico global, que implicaría la necesidad de avanzar hacia un abordaje global. Y es que además, la frecuente **agrupación de factores de riesgo**, en términos de riesgo tiene un efecto exponencial en vez de aditivo (23–26), que justifica aún más si cabe la necesidad de dicho abordaje.

Las sociedades científicas sugieren realizar un **enfoque integral** para la evaluación del riesgo cardiovascular, que adecúe las intervenciones terapéuticas / preventivas al riesgo vascular absoluto estimado (27,28). El objetivo de establecer prioridades según el riesgo cardiovascular es intervenir sobre un grupo de población con un riesgo alto donde el beneficio absoluto de las actuaciones es mayor. En la práctica clínica el riesgo absoluto es estimado mediante diferentes funciones, habitualmente tabuladas para facilitar su uso en consulta. El riesgo absoluto permite **estratificar el riesgo** en categorías (bajo, medio, alto, muy alto) con puntos de corte arbitrarios cuyo objetivo es justificar intervenciones de intensidad ajustada al nivel de riesgo en base al balance entre su eficacia, seguridad y coste.

Este cambio en el enfoque no hubiera sido posible sin la creciente disponibilidad de herramientas capaces de cuantificar, o al menos estratificar, el riesgo de presentar un primer episodio de enfermedad cardiovascular a partir de la identificación o determinación de diversos factores de riesgo con importancia pronóstica.

#### 1. A. 2. Funciones de riesgo cardiovascular.

El origen de las **funciones de riesgo** está estrechamente unido al estudio Framingham. Básicamente las funciones se basan en dos métodos de cálculo del riesgo cardiovascular: cualitativos y cuantitativos; los cualitativos están basados en la suma de factores de riesgo y clasifican al individuo en riesgo bajo, medio, alto o muy alto; los cuantitativos nos dan un valor numérico que es la probabilidad de presentar un evento

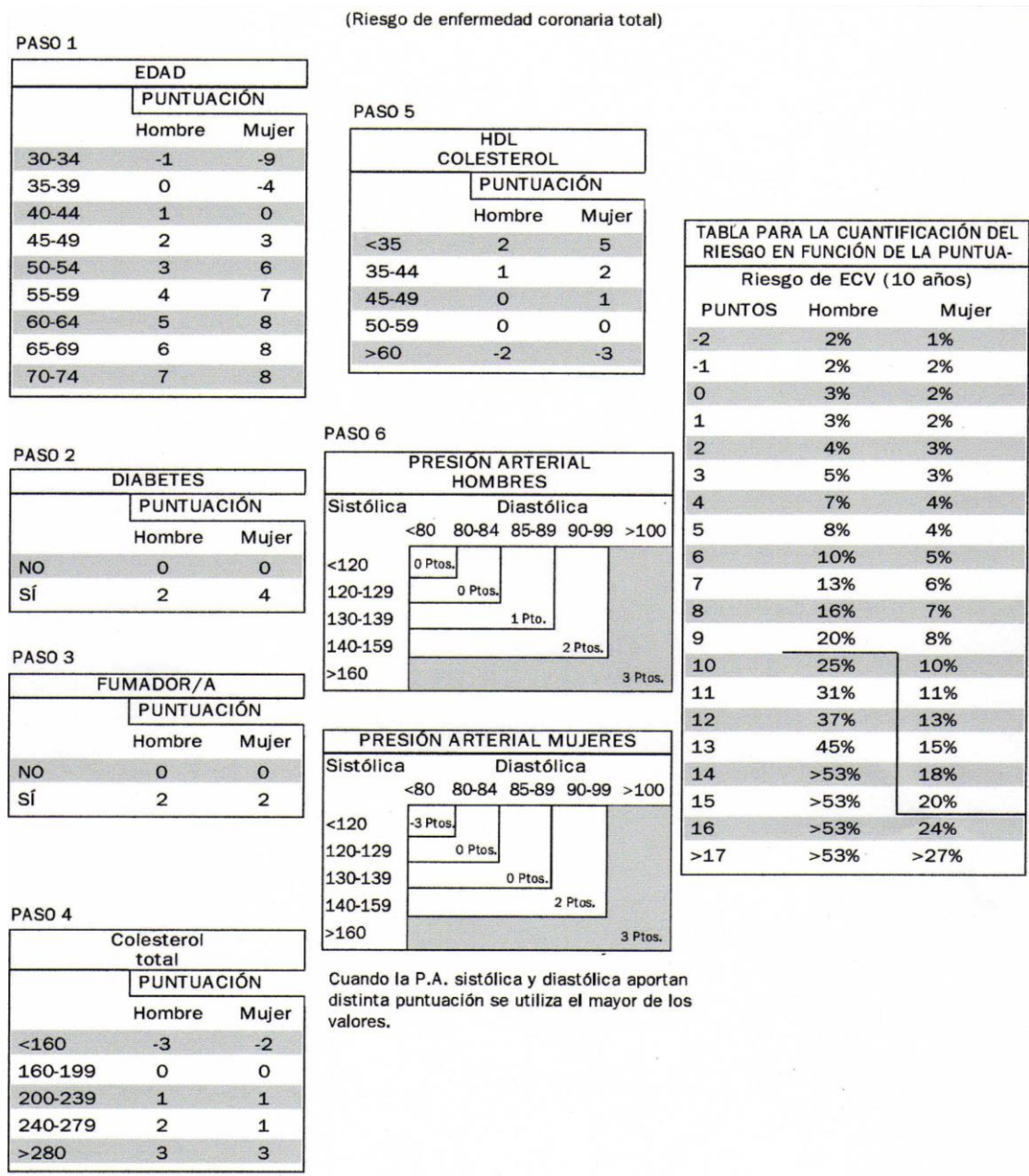
cardiovascular en un determinado tiempo; estos últimos se basan en modelos probabilísticos matemáticos a partir del seguimiento de una cohorte de individuos, donde se relaciona la incidencia de enfermedad cardiovascular con los factores de riesgo presentes. La aplicación del modelo resultante a otras personas permite estimar el riesgo cardiovascular absoluto, es decir, la probabilidad de presentar un episodio de enfermedad cardiovascular en un periodo determinado, que suele fijarse en 10 años. De las más de un centenar de escalas disponibles, en esta sección revisaremos aquellas que vamos a utilizar en nuestro estudio; de las otras, resumiremos las características fundamentales de las más relevantes en una tabla.

#### 1. A. 2. 1. Framingham Wilson

Esta escala y sus múltiples adaptaciones y calibraciones es probablemente la más conocida de todas ellas. Tiene en cuenta los factores de riesgo principales incluyendo la presión arterial diastólica y el colesterol HDL. Fue publicada en 1998 (26) con el fin de adaptar la ecuación de riesgo de Framingham a las recomendaciones de las guías ATP II y JNC V.

A partir de la función se construyeron tablas que facilitasen su aplicación en la práctica clínica, mediante la categorización de los factores de riesgo. Esta función fue adaptada (calibrada) a nuestro medio con datos de supervivencia del Registre Gironí del COR, una cohorte poblacional seguida desde 1987 dando lugar a la ecuación de Framingham adaptada o REGICOR.

Figura 1. Tabla de riesgo de Framingham Wilson.



### 1. A. 2. 2. REGICOR (Registre Gironí del Cor)

La versión inicial se basó en una calibración de la escala anterior propuesta por Wilson. Entre las limitaciones que recogen los autores (19) están que para su calibración el 68,4% de la muestra procedía de Girona cuya incidencia de IAM era un 15% inferior al promedio del resto de España según los datos del estudio IBERICAN.

Su validación para la población española fue publicada como estudio VERIFICA (29) (Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada). El estudio consistió en el seguimiento durante 5 años de una cohorte de población española de 35-74 años de edad reclutados entre 1995 y 1998 sin enfermedad cardiovascular. De los 5736 participantes, 4430 fueron seleccionados aleatoriamente de 67 centros de Atención Primaria de distintas comunidades autónomas (Andalucía, Aragón, País Vasco, Baleares, Cataluña, Extremadura, Galicia, Madrid y Navarra).

En 2011 sus autores analizaron su validez relativa y la distribución poblacional de acontecimientos cardiovasculares a 10 años según grupos de riesgo (30), concluyendo que la función predice los acontecimiento coronarios a 10 años y que la estratificación de riesgo se puede simplificar a bajo (<5%), moderado (5-9,9%), alto (10-14,9%) y muy alto ( $\geq 15\%$ ).

Figura 2. Tablas de riesgo de REGICOR (para mujeres).

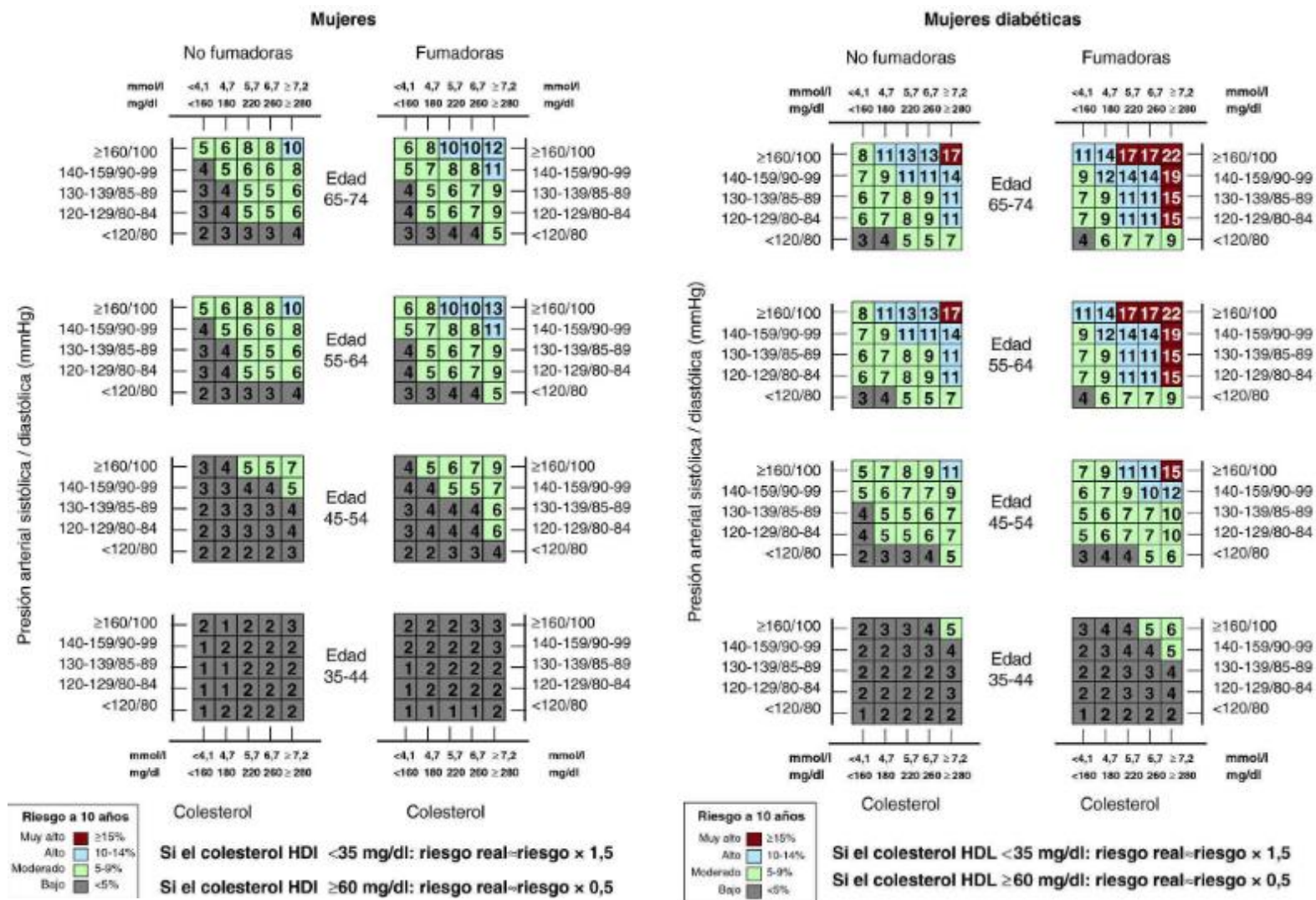
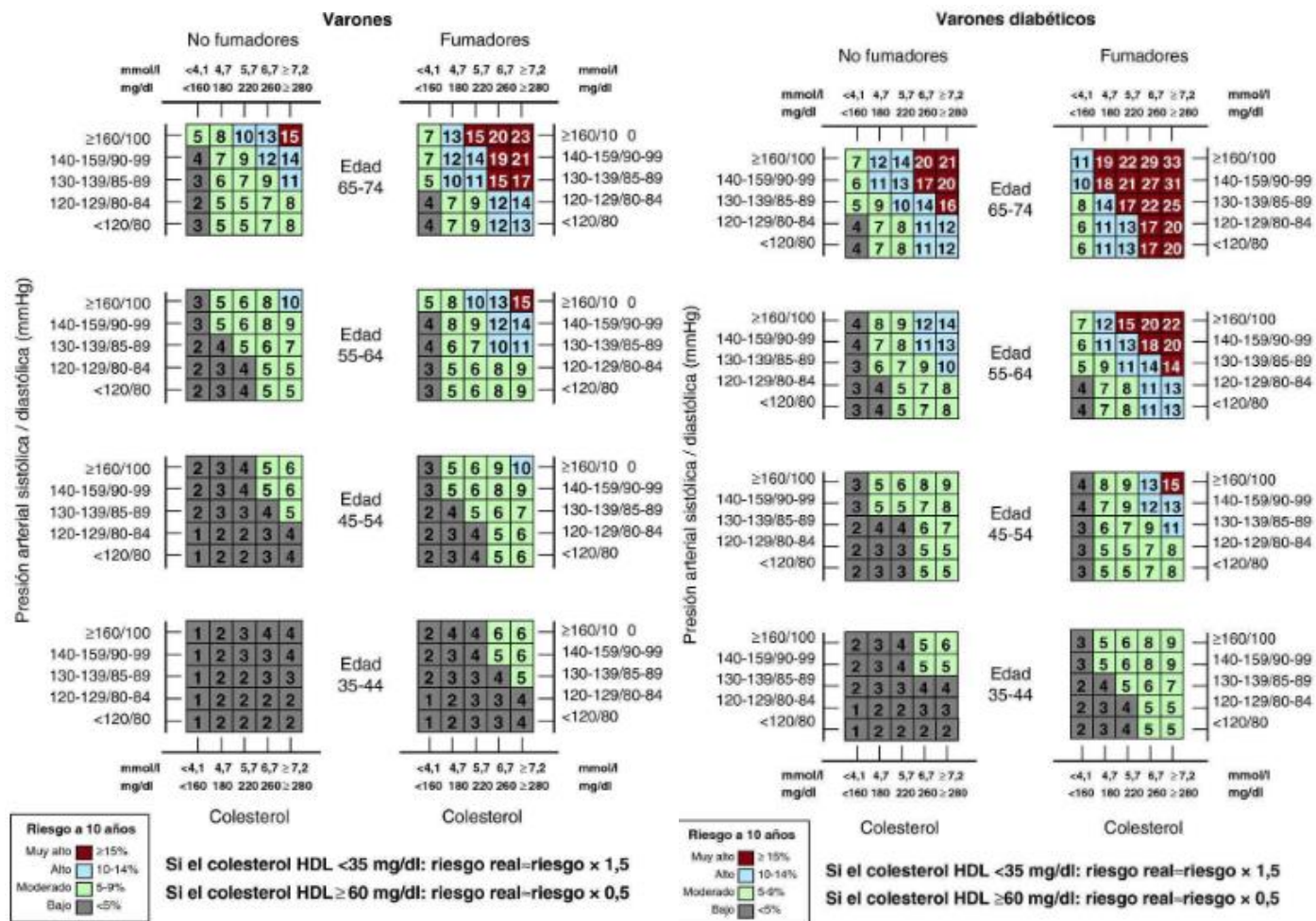




Figura 3. Tablas de riesgo de REGICOR (para varones).



### 1. A. 2. 3. SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)

La función SCORE se construyó a partir de los datos de 12 cohortes europeas para estimar el riesgo de mortalidad cardio y cerebrovascular en el seno del proyecto SCORE (31). En este caso se generaron versiones distintas para países con baja (Alemania, Andorra, Austria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Eslovenia, España, Finlandia, Francia, Grecia, Irlanda, Islandia, Italia, Luxemburgo, Malta, Mónaco, Noruega, Países bajos, Portugal, Reino Unido, San Marino, Suecia y Suiza) y alta incidencia (Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bulgaria, Georgia, Kazajstán, Kirguistán, Letonia, Lituania, Moldavia, Rusia, Ucrania y Uzbekistán) de eventos cardiovasculares. Actualmente es la escala recomendada por las distintas sociedades europeas en las guías de prevención cardiovascular que se van elaborando (32).

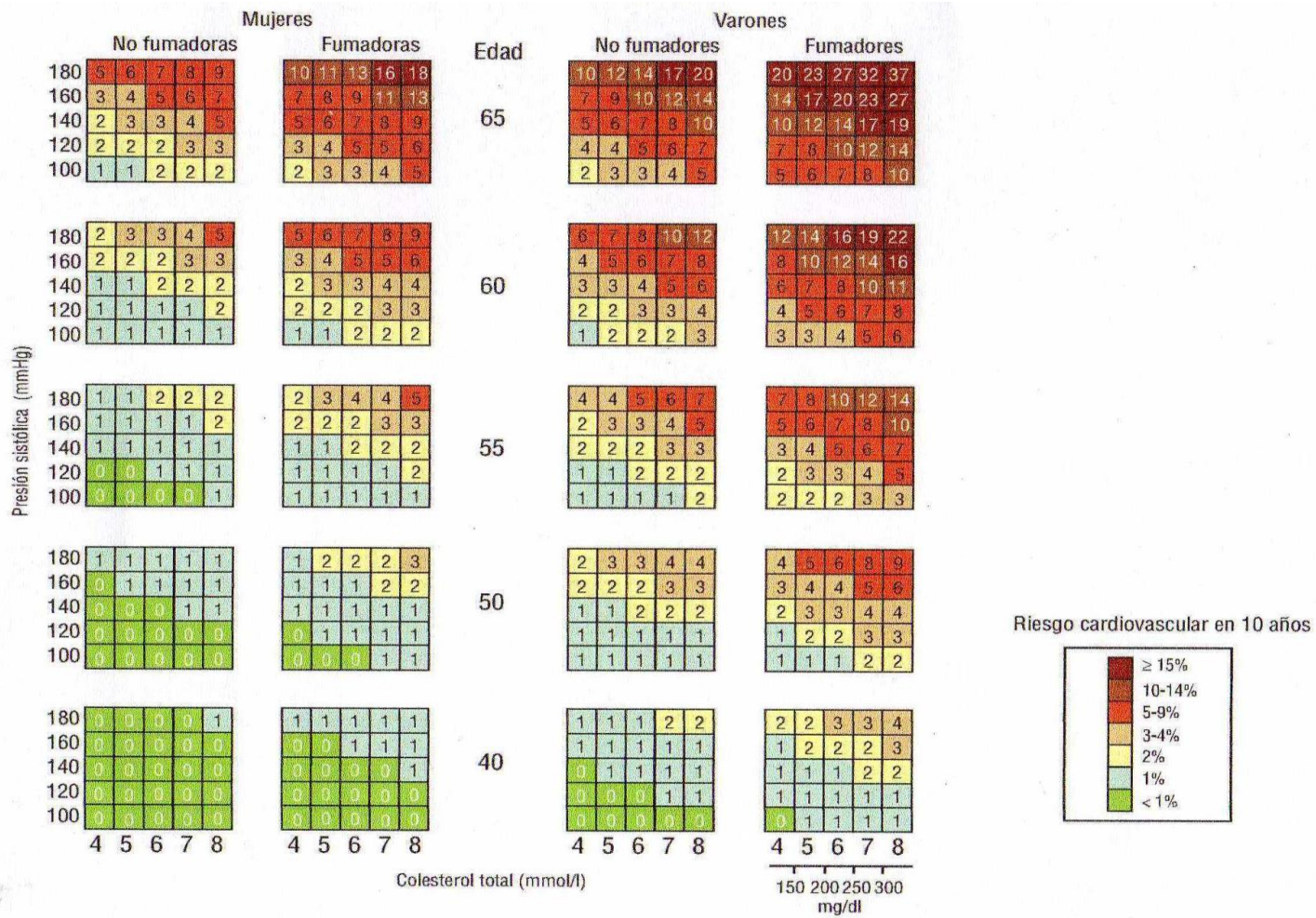
Es importante tener en cuenta que SCORE utiliza un desenlace diferente. Las escalas mencionadas hasta ahora estiman el riesgo coronario absoluto, esto es la probabilidad de sufrir angina estable, infarto de miocardio y muerte coronaria; SCORE mide la mortalidad cardiovascular en conjunto. No incluye la Diabetes Mellitus entre sus factores de riesgo; considera que, por el hecho de tener diabetes, estos pacientes son directamente clasificados de riesgo cardiovascular elevado y requieren tratamiento y control intensivo. Fue desarrollada a partir de una cohorte de pacientes con edades comprendidas entre los 40 y los 65 años, y esta es una de sus limitaciones si tenemos en cuenta que el 60% de los episodios coronarios y más del 40% de la mortalidad se producen por encima de esa edad. Posteriormente los investigadores de SCORE publicaron unas tablas específicas para pacientes mayores de 65 años, SCORE OP (Score Older Persons), que incluyen cohortes de Italia, Bélgica y Dinamarca del proyecto original y una nueva cohorte procedente de Noruega (33). A nivel nacional un estudio evaluó el impacto de la utilización de las tablas SCORE OP en una población española de pacientes mayores de 65 años concluyendo que el riesgo cardiovascular estimado mediante las tablas SCORE OP es inferior al estimado mediante SCORE, lo que podría implicar tratar potencialmente menos pacientes de estas edades con estatinas (34).

Otra limitación importante para su uso en España es que la muestra sobre la que se desarrolló esta escala en su versión para países de bajo riesgo solo un 6% de



población era española. El resto (93,9%) procedió de Francia, Italia o Bélgica, países con un riesgo basal aproximadamente un 30% superior al de España. Por último, SCORE predice mortalidad, pero no tiene en cuenta la morbilidad, que en España representa el 75% de la morbimortalidad y es la que mayor impacto socioeconómico produce. La función SCORE fue calibrada para la población española (35), Para la calibración asumió que la media de los factores de riesgo del tercer registro MONICA-Cataluña era extrapolable al resto de España.

Figura 4. Tabla SCORE calibrada para España.



En los jóvenes, un riesgo absoluto bajo puede encubrir un riesgo relativo alto. En las guías europeas de 2003 se propuso proyectar su riesgo estimando a partir del perfil de factores de riesgo presente en el momento actual, pero utilizando una edad de 60 años. Posteriormente se adjuntó una tabla de riesgo relativo y actualmente enfocan este problema con el concepto “edad de riesgo cardiovascular”; es la edad de una persona con el mismo nivel de riesgo, pero con niveles ideales de factores de riesgo. La edad de riesgo se calcula comparándose con una persona que tiene niveles ideales de factores de riesgo, definidos por no ser fumador, tener colesterol total de 155 mg/dl y PAS de 120 mg/dl. Las guías (32) aconsejan utilizar este concepto para explicar el riesgo especialmente en jóvenes, pero no recomiendan utilizarlo para tomar decisiones sobre el tratamiento.

Figura 5. Tabla para estimar el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular en jóvenes.

Systolic blood pressure (mmHg)	Non-smoker					Smoker				
	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

Cholesterol (mmol/L)

Todas las anteriores fueron diseñadas para población general. Con posterioridad han ido publicándose otras elaboradas para predecir un nuevo evento en pacientes con evento previo y por tanto son consideradas herramientas de prevención **secundaria** de la enfermedad cardiovascular. En este estudio incluiremos las siguientes:

#### 1. A. 2. 4. SMART (The Second Manifestations of Arterial Disease).

Desarrollada a partir del estudio SMART (36). Esta función se desarrolló a partir de los datos de una cohorte prospectiva con un seguimiento de 3 años, llevado a cabo por la Universidad de Utrecht, en el que se pretende determinar la prevalencia de los factores de riesgo en pacientes que ya han presentado manifestaciones de enfermedad vascular y estudiar predictores de futuros eventos cardiovasculares. Incluye características demográficas, factores de riesgo, historia de enfermedad vascular y otros parámetros indicadores de la enfermedad vascular actual.

En 2013 publicaron los resultados del seguimiento (37) de 5788 pacientes con diversas manifestaciones clínicas de enfermedad arterial que presentaron 788 eventos vasculares recurrentes entre enero de 1996 y febrero de 2010.

Desarrollaron tres modelos para la predicción del riesgo de eventos vasculares recurrentes a 10 años en función de la edad y el sexo, además de los parámetros clínicos (modelo A), los hallazgos de la ecografía carotídea (modelo B) o ambos (modelo C). Los parámetros clínicos fueron diabetes mellitus, tabaquismo actual, presión arterial sistólica, colesterol total, HDLc, hs-CPR (Proteína C-Reactiva de alta sensibilidad), filtrado glomerular, años desde el primer evento, historia previa de enfermedad cerebrovascular, coronaria, arterial periférica o aneurisma de aorta abdominal.

La discriminación del modelo basado en parámetros clínicos fue superior a la discriminación del modelo basada solo en los hallazgos de la ecografía carotídea y solo un poco más pequeña en comparación con la precisión del modelo basado en parámetros clínicos e imágenes en conjunto.

Propusieron este modelo relativamente simple, para ser utilizado en la práctica clínica para la predicción del riesgo a 10 años de eventos vasculares recurrentes en pacientes con cualquier tipo de enfermedad vascular aterosclerótica sintomática.

Tabla 2. Variables y puntuación de SMART.

INDICADOR	PUNTOS
<b>Características demográficas</b>	
Sexo masculino	1
Edad $\geq$ 30 años y	1
Edad $\geq$ 40 años y	1
Edad $\geq$ 50 años y	1
Edad $\geq$ 60 años y	1
Edad $\geq$ 70 años y	1
<b>Factores de riesgo</b>	
IMC $\geq$ 30	1
Tabaquismo actual o pasado	1
Hiperlipemia <sup>1</sup>	1
Medicación para la hiperlipemia	1
Hiperglucemia <sup>2</sup>	1
Medicación para la diabetes mellitus	1
Hipertensión arterial <sup>3</sup>	1
Medicación para la hipertensión arterial	1
<b>Historia de enfermedad vascular</b>	
Angina de pecho	1
Infarto de miocardio	1
AIT o ictus	1
Endarterectomía carotídea	1
Cirugía de las arterias de las piernas <sup>4</sup>	1
Cirugía de aneurisma aórtico	1
<b>Enfermedad vascular actual</b>	
Enfermedad vascular periférica <sup>5</sup>	1
Estenosis de carótidas $\geq$ 50% <sup>6</sup>	1
Aneurisma de aorta abdominal <sup>7</sup>	1
Insuficiencia renal <sup>8</sup>	1

1 Colesterol total  $\geq$  6.5 mmol/L, triglicéridos  $\geq$  2.3 mmol/L, o HDL Colesterol  $\leq$  1.0 mmol/L.

2 Glucemia sérica en ayunas  $\geq$  7.0 mmol/L o al azar de  $\geq$  11.1 mmol/L.

3 Presión arterial sistólica  $\geq$  160 mmHg. o presión arterial diastólica  $\geq$  95 mmHg.

4 Cualquier intervención vascular a nivel de las arterias ilíacas, femorales y crurales.

5 Índice tobillo-brazo en reposo  $\leq$  0.90 o descenso tras ejercicio de  $\geq$  20% in  $\geq$  1 pierna.

6 Velocidad pico sistólica  $>$  150 cm/s correspondiente a una reducción del diámetro  $\geq$  50% en  $\geq$  1 lado.

7 Diámetro distal anteroposterior  $\geq$  3 cm. o 1.5 veces el diámetro anteroposterior yuxtarenal.

8 Creatinina sérica  $>$  120 mmol/L o Microalbuminuria  $>$  20 mg/mmol

#### 1. A. 2. 5. REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health).

Esta escala fue elaborada a partir del registro prospectivo que lleva su nombre (38), a partir del cual se desarrolló y validó un modelo para predecir eventos cardiovasculares secundarios y muerte cardiovascular en pacientes con enfermedad aterotrombótica establecida (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica). Los modelos de predicción cardiovascular se estimaron a partir de los datos de seguimiento de 2 años de 49.689 participantes de 44 países. El modelo se desarrolló a partir de la información de 33.419 participantes seleccionados al azar (2.394 eventos cardiovasculares con 1.029 muertes cardiovasculares) y fue validado en los 16.270 sujetos restantes (1.172 eventos cardiovasculares, 494 muertes cardiovasculares).

El registro REACH se diseñó para obtener información sobre el pronóstico y manejo terapéutico de una población con riesgo de presentar episodios aterotrombóticos en el que se incluyeron sujetos con evento cardiovascular previo o sin antecedentes de enfermedad vascular, pero con múltiples factores de riesgo cardiovascular.

Una parte de la muestra provino de la población española, al incluir 2.515 pacientes, cuyas características basales y resultados principales fueron descritos en el estudio publicado por Suárez y col. (39). Tras un año de seguimiento la subcohorte mostraba una tasa de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y del desenlace combinado de episodios vasculares mayores superiores en los pacientes en prevención secundaria y en aquellos con mayor número de territorios vasculares afectados (40). En 2018 se publicaba un modelo que engloba las dos escalas SMART-REACH (41), validado, para estimar las mejoras anticipadas en la esperanza de vida sin eventos recurrentes en pacientes con enfermedad cardiovascular previa.

Tabla 3. Variables y puntuación de REACH.

Paso	Factor		Puntuación para nuevo evento	Puntuación para muerte cardiovascular
1	Sexo	Hombre	1	1
		Mujer	0	0
2	Edad	20-24	0	0
		25-29	1	1
		30-34	2	2
		35-39	3	3
		40-44	4	4
		45-49	5	5
		50-54	6	6
		55-59	7	7
		60-64	8	8
		65-69	9	9
		70-74	10	10
3	Tabaco	No	0	0
		Si	2	1
4	Diabetes Mellitus	No	0	0
		Si	2	2
5	IMC < 20	No	0	0
		Si	2	2
6	Territorios vasculares afectados	1	2	1
		2	4	2
		3	6	3
7	Evento vascular el año previo	No	0	0
		Si	2	1
8	Insuficiencia Cardiaca	No	0	0
		Si	3	4
9	Fibrilación Auricular	No	0	0
		Si	2	2
10	Tratamiento con estatinas	No	0	0
		Si	-2	-1
11	Tratamiento con Ácido Acetil Salicílico	No	0	0
		Si	-1	-1
12	Europa del Este u Oriente Medio	No	0	0
		Si	2	1
13	Japón o Australia	No	0	0
		Si	-2	-3
14			Puntuación total para nuevo evento	Puntuación total para muerte cardiovascular



Tabla 4. Riesgo atribuido por REACH según la puntuación.

Paso 15		Cálculo del riesgo según la puntuación total																												
<b>Puntuación total para nuevo evento</b>																														
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	≥ 29	
<b>Riesgo de nuevo evento a los 20 meses (%)</b>																														
<1	1	1,2	1,4	1,6	1,9	2,2	2,5	3	3,5	4	4,7	5,4	6,3	7,3	8,5	9,8	11	13	15	17	20	23	26	30	34	38	43	48	>50	
<b>Puntuación total para muerte cardiovascular</b>																														
0-8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	≥ 26												
<b>Riesgo de muerte cardiovascular a los 20 meses (%)</b>																														
<1	1,1	1,4	1,8	2,3	3	3,8	4,9	6,2	7,9	10	13	16	20	25	30	37	45	> 50												

### 1. A. 2. 6. TIMI

La escala de TIMI (42) deriva de un ensayo multinacional, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de un antiagregante (vorapaxar) entre 26.449 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (17.779), ictus isquémico (4883) o enfermedad arterial periférica (3787). A partir de la puntuación de nueve variables, clasifica a los pacientes en bajo, medio o alto riesgo.

Tabla 5. Variables y puntuación de TIMI.

VARIABLE	PUNTUACION
Insuficiencia Cardiaca	1
Hipertensión	1
Edad $\geq$ 75	1
Diabetes Mellitus	1
Ictus previo	1
Portador de By pass coronario	1
Enfermedad Arterial Periférica	1
Enfermedad renal (FG $<$ 60 ml/min)	1
Fumador	1

Tabla 6. Riesgo atribuido por TIMI según la puntuación.

RIESGO	PUNTUACION
Bajo	0
Medio	1-2
Alto	$\geq$ 3

Con esta escala identificaron un fuerte gradiente de riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes y un beneficio relativo y absoluto cada vez más favorable de la adición de ezetimiba al tratamiento con simvastatina con un perfil de riesgo creciente en pacientes incluidos en el estudio IMPROVE-IT(43). Las reducciones del riesgo relativo y absoluto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico aumentaron significativamente en todas las categorías de riesgo con la adición de ezetimiba al tratamiento con simvastatina; entre los pacientes del grupo de alto riesgo, la adición de ezetimiba a simvastatina demostró una reducción significativa del riesgo relativo del 19% y del 6,3% absoluto (Incidencia acumulada a 7 años del 40,2% para placebo y simvastatina frente al 33,9% para ezetimiba y simvastatina) con un número necesario a tratar de 16 para prevenir 1 evento en 7 años. Entre los pacientes con riesgo intermedio, la adición de ezetimiba a

simvastatina confirió una reducción relativa del 11% y una reducción del riesgo absoluto del 2,2% en comparación con simvastatina sola (incidencia acumulada a 7 años del 21,5% para placebo y simvastatina frente al 19,3% para ezetimiba y simvastatina). Por el contrario, los pacientes de bajo riesgo no demostraron reducción del riesgo (incidencia acumulada a 7 años del 13,1% para placebo y simvastatina frente al 14,0% para ezetimiba y simvastatina; cociente de riesgo: 1,05; 0,92 a 1,19; reducción del riesgo absoluto: -0,9 %; -2,5% a 0,7%).

A continuación, presentamos una tabla que resume alguna de las funciones más utilizadas:

Tabla 7. Principales escalas de prevención primaria con las variables que utilizan. Riesgo medido, ventajas e inconvenientes.

ESCALAS	VARIABLES										RIESGO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
	Edad	Sexo	TAS	TAD	CT	HDL	LDL	DM	Tabaco	Otros			
<b>Framingham Anderson (Clásica) (13)</b>	SI 30-74	SI	SI ≥121 mmHg	NO	SI ≥200 mg/dl	SI ≤46 mg/dl	NO	SI ≥140 mg/dl	SI	HIV	Coronario absoluto Bajo <10% Moderado 10-19% Alto ≥20%	Incluye la HVI electrográfica	Sobreestima el riesgo en poblaciones europeas estudiadas
<b>Framingham Wilson (Categorías) (26)</b>	SI 30-74	SI	SI ≥130 mmHg	SI ≥85 mmHg	SI(o) ≥200 mg/dl	SI ≤35 o 45 mg/dl	SI(o) ≥160 mg/dl	SI ≥140 mg/dl	SI	NO	Coronario absoluto Bajo <10% Moderado 10-19% Alto ≥20%	Guías ATP II, JNC V	Sobreestima el riesgo en poblaciones europeas estudiadas
<b>Framingham Grundy (44)</b>	SI 30-74	SI	SI ≥130 mmHg	NO	SI ≥200 mg/dl	SI ≤35 o 45 mg/dl	NO	SI >126 mg/dl	SI	NO	Coronario absoluto Bajo <10% Moderado 10-19% Alto ≥20%	Además del riesgo absoluto, se puede calcular el riesgo relativo Guías ATP II, JNC VI, ADA (1999)	Sobreestima el riesgo en poblaciones europeas estudiadas
<b>Framingham D'Agostino (45)</b>	SI 35-74	SI	SI ≥110 sin/cor n TTO	NO	CT/HDL	CT/HDL	NO	SI	SI	Alcohol Menopausia Triglicéridos CT/HDL	Coronario absoluto Bajo <10% Moderado 10-19% Alto ≥20%	Cálculo de riesgo a corto plazo; periodo de 2 años. Diferencia entre HTA tratada o no. Otra escala para prevención secundaria Utiliza cociente CT/HDL	
<b>Framingham D'Agostino (46)</b>	SI 30-74	SI	SI ≥130 mmHg ≥120 si TTO	NO	SI ≥160 mg/dl	≤44 mg/dl	NO	SI ≥126 mg/dl	SI		Coronario absoluto	Diferencia entre HTA tratada o no.	

ESCALAS	VARIABLES										RIESGO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
	Edad	Sexo	TAS	TAD	CT	HDL	LDL	DM	Tabaco	Otros			
<b>New Zealand (47)</b>	SI 40-70	SI	SI ≥120	SI ≥75	CT/H DL	CT/HDL	NO	SI ≥140 mg/dl	SI		Riesgo cardiovascular Bajo <10% Moderado 10-15% Alto 15-20% Muy alto >20%	Basada en Framingham-Anderson Predice riesgo a 5 años Tiene en cuenta el tratamiento para la HTA (10-15/5-8) y dislipemia (20%) Nos informa del NNT	Infravaloran el verdadero riesgo en pacientes con CT >309, cociente CT/HDL >309 y TA >170-180/100-105
<b>Sheffield (48)</b>	SI 28-70(H) ) 36-70 (M)	SI	SI ≥140 mmHg	SI ≥90 mmHg	SI CT/H DL	SI CT/HDL	NO	SI ≥140 mg/dl	SI	Tiene en cuenta el tratamiento HTA, dislipemia y con AAS	Riesgo coronario Predice riesgo del 15 y 30%	Basada en Framingham-Wilson	Población escocesa Dificultad de aplicación
<b>PROCAM (49)</b>	SI 35-65	Solo varones	SI ≥120 mmHg	NO	NO	SI <45 mg/dl	SI ≥100 mg/dl	SI	SI	Triglicéridos AF infarto prematuro	Eventos coronarios agudos	Basada en NCEP III	Solo varones
<b>QRISK (50)</b>	SI 35-74	SI	SI	NO	SI	SI	NO	NO	SI	IMC, historia familiar de enfermedad cardiovascular, tratamiento antihipertensivo, privación económica...	Evento cardiovascular	Tiene en cuenta situación social	Validada para Reino Unido
<b>REGICOR (Framingham calibrada) (19,29)<sup>o</sup></b>	SI 35-74	SI	SI ≥140 mmHg	SI ≥90 mmHg	SI ≥200 mg/dl	SI <35 mg/dl	NO	SI	SI	NO	Coronario absoluto Muy alto >39% Alto 20-39% Moderado 10-19% Ligero 5-9% Bajo <5%	Única validada para la población española. Calibrada a partir de Wilson	Para su validación el 68,4% de la muestra procedía de Gerona y su tasa de cardiopatía isquémica es un 15% inferior a la del resto de España Distintas tablas para diabéticos. Extrapolación de Framingham el número de IAM silentes y la

ESCALAS	VARIABLES										RIESGO	VENTAJAS	INCONVENIENTES	
	Edad	Sexo	TAS	TAD	CT	HDL	LDL	DM	Tabaco	Otros				
														incidencia de angina.
<b>DORICA (51)</b>	SI 25-64	SI	SI ≥140 mmHg	SI ≥90 mmHg	SI ≥200 mg/dl	SI <35 mg/dl	NO	SI	SI	NO	Coronario absoluto Muy alto ≥40% Alto 20-39% Moderado 10-19% Ligero 5-9% Bajo <5%	Basada en NCEP/ATP-III Calibrada a partir de Wilson con la tasa de eventos coronarios del estudio IBERICA y la prevalencia de factores de riesgo del estudio DORICA.	Distintas tablas para diabéticos	
<b>ERICE (52)</b>	SI 30-≥80	SI	SI	NO	SI	NO	NO	SI	SI	Tratamiento HTA	Coronario absoluto Muy alto ≥30% Alto 20-29% Moderado-Alto 15-19% Moderado 10-14% Leve 5-9% Bajo <5%	Basada en 7 cohortes españolas (EPICARDIAN, VIVA, REGICOR, CORSAIB, Talavera, Albacete y Murcia)	Diagnóstico de diabetes glucemia capilar aleatoria ≥ 11,1 mmol/l (200 mg/dl)	
<b>Reynolds (53)</b>	SI	Solo mujer	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	AF, PCR, HbA1c, APO B-100, APO A-1,	Riesgo cardiovascular global <5 bajo, 5-10 bajo a moderado, 10-20 moderado a alto y >20 alto	Basado en ATP-III	Solo para mujeres	

La mejor herramienta para establecer las prioridades en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares es la estimación del riesgo absoluto individual mediante el uso de las funciones de riesgo cardiovascular. Estas herramientas presentan muchas ventajas, pero también limitaciones.

**Ventajas:**

- La capacidad predictiva de la estimación multifactorial del riesgo es superior a la que muestra la consideración aislada de cada uno de los factores de riesgo (54).
- La naturaleza multifactorial de las enfermedades cardiovasculares (55), la frecuente concomitancia de los factores de riesgo (clustering o agrupamiento) (23,56) y su efecto multiplicativo (55) cuando concurren hacen que la estimación del riesgo cardiovascular mediante estas tablas sea fundamental para la evaluación y el seguimiento de estos pacientes.
- Su bajo coste y su facilidad de uso hacen que sean instrumentos básicos en las consultas de atención primaria.

**Limitaciones generales:**

- Sin embargo, pueden subestimar el riesgo al no incluir todos los factores de riesgo, pero también sobrestimarlo cuando se aplican en países o regiones con menor riesgo cardiovascular (7,29,57–60).
- El punto de corte a partir del cual se considera a un paciente de alto riesgo es arbitrario; la decisión se basa en la sensibilidad y especificidad de los distintos puntos de corte. Si priorizamos la sensibilidad frente a la especificidad elegiremos puntos de corte bajos; y si priorizamos la especificidad utilizaremos puntos de corte altos. La relación coste-beneficio de tratar con estatinas en los pacientes de riesgo cardiovascular alto, sólo ha demostrado una relación favorable a partir de un riesgo superior al 12,5% a los 10 años. (61).

Según distintos autores, en prevención primaria, la especificidad es preferible a la sensibilidad para no tratar innecesariamente a una gran parte de la población (54), recordando que el tratamiento consiste en indicar un fármaco a población sana, no exento de posibles efectos adversos. Sin embargo, sabemos que la mayor parte de los eventos cardiovasculares se van a producir en la

población de bajo riesgo y sobre todo en los de medio riesgo, debido a que en estos dos grupos se concentra la mayor parte de la población (paradoja de Rose).

-Las funciones se construyeron utilizando poblaciones en el intervalo de edad de 45 a 74 años. El riesgo absoluto en los jóvenes no alcanza el riesgo alto con las ecuaciones. Como hemos comentado anteriormente, se han propuesto varias soluciones a esta limitación. La primera fue proyectar la edad a los 60 años, pero estaríamos asumiendo que los demás factores no cambian, algo no necesariamente cierto, pues factores de riesgo como la presión arterial o el colesterol cambian significativamente con la edad. Otra consistió en utilizar el riesgo relativo obtenido de la comparación del riesgo absoluto problema con el de un sujeto de la misma edad y sexo, pero sin el resto de los factores. Sin embargo, el riesgo relativo carece de puntos de corte para establecer la condición de alto riesgo. Actualmente se utiliza la edad de riesgo cardiovascular; definida como la edad de una persona con el mismo nivel de riesgo, pero con niveles ideales de factores de riesgo.

En el caso de las personas por encima de los 75 años se planteó la duda si tenía interés desde el punto de vista clínico calcular el riesgo con una perspectiva de 10 años en la población asintomática. Teniendo en cuenta que la esperanza de vida en España es de 80,6 años en varones y 86,1 en mujeres (INE, última revisión 15-5-2020) es probable que su estimación vuelva a tener interés.(62)

En edades avanzadas podría ser interesante estimar el riesgo absoluto, pero su utilidad para orientar decisiones terapéuticas en prevención primaria, como el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia, puede ser limitada, dado que la edad colocaría a todos en el escalón de alto riesgo y sugeriría la necesidad de tratarlos a todos.

**Así pues, la función ideal debería cumplir los siguientes criterios:**

- Haber sido validada a partir de sujetos de la población en la que se pretende aplicar.
- Debe ser sencilla de aplicar, concisa, actualizada y comprensible para facilitar su uso en la práctica clínica.



-Incluir el colesterol HDL, especialmente en entornos epidemiológicos como el nuestro con concentraciones elevadas de esta lipoproteína, y relacionado con menor morbimortalidad.

-Estar incluida dentro de una guía de práctica clínica habitual.

-Ser capaz de devolver tanto el riesgo de evento, nuevo o recurrencia, y el de muerte por separado y de manera conjunta (morbimortalidad).

Las funciones de estimación de riesgo son una herramienta barata, accesible y, una vez validadas y calibradas para la población a la que van destinadas, útiles en la consulta de Atención Primaria, pudiendo ser de gran ayuda en la estratificación del riesgo de primer evento o recurrencias. Posiblemente en relación con las limitaciones comentadas anteriormente, las disponibles hasta la fecha no han demostrado ser tan útiles como se esperaba, al menos en prevención primaria (63). Como cualquier otra herramienta, no puede sustituir el juicio clínico del médico. En este sentido, ninguna tabla es perfecta, pero cualquier tabla es posiblemente mejor que el abordaje del riesgo tratando factores individuales.

## 1. B. JUSTIFICACIÓN.

El estudio que proponemos pretende comparar la utilidad clínica de diferentes escalas de predicción de riesgo cardiovascular en pacientes en prevención secundaria y por tanto de su potencial aplicación en la práctica diaria de las consultas de atención primaria, contribuyendo así a la atención integral al riesgo vascular, y trasladando el concepto anatómo-patológico de aterotrombosis a su vertiente clínica y de asistencia sanitaria, tanto desde una perspectiva de enfoque diagnóstico completo, que evalúe la afectación vascular, como del desarrollo de un esquema de prevención secundaria y de tratamiento que considere de forma global la enfermedad cardiovascular, y permita actuar sobre el riesgo de forma realmente multifactorial y no de forma sumativa pero aislada sobre cada uno de sus factores.

El análisis y la comparación de diferentes escalas con este propósito, permitirá identificar aquellas que, teniendo validez comparable, sean parsimoniosas y por tanto faciliten su traslación a la práctica clínica.

La práctica clínica general es clasificar a los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida en el grupo de mayor riesgo (27,28). Sin embargo, el riesgo varía mucho entre ellos (64,65) y por lo tanto, se necesitan herramientas de predicción validadas para adaptarse a las intervenciones terapéuticas y preventivas a su riesgo real. Este riesgo depende principalmente de las secuelas clínicas después de eventos previos, de los factores de riesgo cardiovascular presentes en el momento del evento actual (66,67), y del grado de control de estos después del evento (68,69).

Varias guías sugieren la necesidad de definir un grupo de riesgo "extremo" (70) o al menos la necesidad de objetivos de tratamiento más ambiciosos en pacientes seleccionados en prevención secundaria (32).

Varias funciones de riesgo han sido obtenidas y validadas para predecir la recurrencia de eventos o muerte, pero la mayoría de ellas son específicas para un territorio vascular particular, principalmente coronario (71), o cerebrovascular (72). Solo algunas como SMART (73,74) o REACH (38), se obtuvieron y validaron en cohortes mixtas de pacientes con enfermedades establecidas en varios territorios vasculares.

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos son utilizados por las escalas de prevención primaria, pero también pueden ser útiles para estratificar pacientes en

prevención secundaria, de hecho, suelen incluirse en las relativamente escasas funciones diseñadas para la prevención secundaria, en su mayoría de la enfermedad coronaria (75,76).

Mejorar la capacidad discriminativa en la clasificación de pacientes al añadir nuevas variables al modelo es el objetivo de numerosos estudios dentro y fuera del campo cardiovascular; la mayoría de los estudios que abordan esta cuestión en este último, lo hacen utilizando el cambio en el AUC en modelos logísticos binomiales o en Harrell's *c* en los modelos de Cox (65,71,73,75–79). Sin embargo, estas medidas se muestran poco sensibles, siendo necesarios enormes odds ratios para obtener incrementos clínicamente significativos en el AUC (80,81). Son muchos menos los estudios que recurren a indicadores de mejora en la reclasificación de los sujetos, bien en su versión categórica (categorical Net Reclassification Index o cat-NRI) o continua (continuous Net Reclassification Index o cNRI) (82–84). Entre ellos, cabe destacar los estudios de Aceña y cols (85), van den Berg y cols (86) o el estudio de Marrugat (87), que aportó tanto cambio en AUC como cat-NRI. La aplicación de estos estadísticos en los modelos es fundamental para conocer su rendimiento real y comparar la mejoría con la introducción de nuevas variables.

Modelos validados, basados en variables accesibles, son cada vez más necesarios para identificar a los pacientes con mayor riesgo y predecir las recurrencias (38,73,74,88).

### 1. C. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS.

Creemos que los resultados de este estudio serán relevantes porque:

1. Existe tal multitud de escalas con recomendaciones preventivas heterogéneas que generan confusión en la práctica diaria del médico de atención primaria. Los resultados que obtengamos contribuirían a distinguir aquellas escalas con mejor desempeño en este objetivo.
2. La utilización de múltiples indicadores que nos informen sobre su concordancia, su capacidad discriminativa, así como su mejora con la inclusión de nuevas variables, nos permitirá obtener una visión poliédrica de las ventajas o limitaciones de cada una de ellas.
3. La mayor supervivencia de los casos conlleva un aumento del número de pacientes en prevención secundaria que son y serán atendidos en las consultas de Atención Primaria. Son muchas menos las herramientas disponibles en la estratificación del riesgo en prevención secundaria, y no pocas suelen incluir pruebas no disponibles en el contexto de la Atención Primaria. La investigación se ha centrado fundamentalmente en la identificación de novedosos y costosos predictores de riesgo cardiovascular, como la ecografía carotídea para medir el aumento del grosor medio-intimal, la Tomografía Axial Computarizada (TAC) con emisión de haz de electrones, el TAC helicoidal o multicorte para detectar el calcio intracoronario, la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) para detectar la presencia y composición de las placas en las arterias coronarias y la ecocardiografía. Estas técnicas tienen un coste difícil de asumir (89), exponen a los pacientes a nuevos riesgos (90) sin mejorar significativamente, al menos de momento, el valor predictivo que se obtiene con los factores de riesgo clásicos (91,92). Incluso aunque llegasen a ser buenos predictores, pasará mucho tiempo antes de que este tipo de técnicas estén disponibles de manera rutinaria en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud. Es por ello que este trabajo intentará evaluar si variables clínicas fácilmente accesibles en Atención Primaria, son capaces de mejorar la capacidad predictiva de los factores clásicos, algo útil en el seguimiento y control del riesgo de estos pacientes, en contextos diferentes al de la atención especializada.

4. Dado el carácter continuo del riesgo vascular, el control de los factores de riesgo debe continuar tras el evento. Habitualmente se considera que todos los pacientes que han sufrido un evento son asignados a la categoría de mayor riesgo estimada por las escalas de prevención primaria. Sin embargo el riesgo de nuevo evento en este tipo de pacientes no es en absoluto homogéneo (75) y la estratificación del mismo es cada vez más necesaria dado el creciente número de estos pacientes atendidos en atención primaria.

Pretendemos evaluar en qué medida escalas habitualmente utilizadas en prevención primaria son capaces de predecir eventos secundarios en comparación con escalas específicamente diseñadas para prevención secundaria. No fueron diseñadas para tal fin, pero el hecho de que de alguna forma estimen la carga debida a los factores de riesgo clásicos que siguen operando después de la recuperación del evento, nos lleva a hipotetizar que parte de la variabilidad en la aparición de eventos subsiguiente puede ser capturada por estas variables baratas, accesibles y bien conocidas en la práctica clínica habitual, pudiendo contribuir en la subestratificación del riesgo en la prevención secundaria.

5. Con frecuencia el abordaje de estos pacientes se realiza de forma fragmentada. Dependiendo de si el evento es cerebrovascular o coronario son neurología o cardiología, respectivamente, los servicios habitualmente encargados de su seguimiento. Pero una vez dados de alta en dichos servicios, su seguimiento, recae ya, en los equipos de atención primaria, que tratarán de conciliar las intervenciones propuestas desde las diferentes especialidades sobre el riesgo vascular, pero sin herramientas validadas que nos acerquen al auténtico riesgo y nos ayuden en el seguimiento de su evolución, aspecto especialmente importante dado el elevado riesgo absoluto de padecer nuevos episodios.

6. Uno de los motivos del escaso control de los factores de riesgo es la inercia terapéutica. Aunque conocer el riesgo no equivale a controlarlo, contar con herramientas sencillas pero válidas en esta labor, facilitaría la motivación del paciente y del personal sanitario, y en última instancia ayudaría a centrar los esfuerzos y la actividad en aquellos con un mayor riesgo real, y evitar la importante inercia terapéutica que describen los estudios EVENTO (93),

PREVENCAT (94), PREseAP (95), PRESCOT (96), CONTROL-PROJECT (97), DICOPRESS (98) y VAS-HTA (99) y en prevención secundaria FRENA (100).

En cualquier caso, somos conscientes de que los resultados de este trabajo por si solos no pueden utilizarse para justificar cambios en la actitud terapéutica, un objetivo solo alcanzable con estudios de mayor tamaño, con seguimientos más largos y cohortes mixtas más heterogéneas, pero si puede sugerir y orientar su diseño.

Como hemos comentado ya, de momento las guías consideran que todos los pacientes en prevención secundaria tienen un elevado riesgo de nuevo evento y los factores de riesgo deben ser abordados con tratamiento farmacológico intensivo. El hecho de que cada vez más estudios señalen que su riesgo no es homogéneo ni en el largo ni en el corto plazo (75) va asentando la necesidad de una estratificación del riesgo en estos pacientes. En este sentido, esperamos que este trabajo sirva para incentivar estudios que exploren nuevos modos de evaluar el riesgo, adaptados al contexto epidemiológico, pero también el nivel en el que se desarrolla la asistencia.



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **HIPÓTESIS**

Las escalas de estimación de riesgo cardiovascular usadas en prevención primaria son útiles en la estratificación de riesgo en pacientes con evento previo, en el ámbito de la Atención Primaria.

### **OBJETIVOS**

#### **General**

Evaluar el rendimiento (performance) de las escalas de estimación de riesgo cardiovascular en la predicción de un evento en pacientes con enfermedad vascular previa.

#### **Específicos**

1. Cuantificar el nivel de riesgo de nuevo evento cardiovascular utilizando la escala SMART, REACH y TIMI en pacientes con evento cardiovascular previo.
2. Cuantificar el riesgo cardiovascular de los pacientes con las escalas de Framingham-Wilson, REGICOR y SCORE.
3. Analizar y comparar su capacidad predictiva de aparición de nuevo evento.
4. Analizar si el hecho de añadir otras variables accesibles en Atención Primaria a las escalas mejora su capacidad predictiva.





## 3. METODOLOGIA

### 3. A. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Es un estudio epidemiológico observacional longitudinal prospectivo, a partir de una cohorte de pacientes con evento vascular previo incluidos en el estudio **AIRVAG** (Atención Integral al Riesgo Vascular Global), utilizando las determinaciones y las variables clínicas basales. El periodo de reclutamiento fue desde Junio de 2000 a Julio de 2002. Los pacientes fueron evaluados por el mismo médico y siguiendo el mismo protocolo un mes después del episodio vascular por el que se incluyó en el estudio, obteniéndose de esta forma las variables basales. El periodo de seguimiento de la cohorte fue de cuatro años.

### 3. B. POBLACIÓN DIANA.

#### 3. B. 1. Ámbito del estudio.

Los pacientes pertenecen al área de referencia del Hospital Fundación de Alcorcón, que presta sus cuidados a una población de 250.000 habitantes, los cuales sufrieron un evento cardiovascular y fueron atendidos en las unidades de Medicina Interna, Cardiología, Neurología y Cirugía Vascular de dicho hospital.

#### 3. B. 2. Criterios de inclusión y exclusión.

##### **Criterios de inclusión:**

- Edad entre 35 y 70 años.
- Diagnóstico de un evento vascular definido como infarto cerebral isquémico establecido, accidente isquémico transitorio, infarto agudo de miocardio, ángor inestable o arteriopatía periférica estadio IIb o superior.
- Ausencia de contraindicaciones para realizar los seguimientos y las terapias indicadas.
- Expectativa de supervivencia superior a 3 años a pesar de la presencia de enfermedades potencialmente graves (neoplasias, EPOC severo...).
- Aceptar formar parte del estudio mediante consentimiento informado.

##### **Criterios de exclusión:**

- Insuficiencia renal crónica avanzada (Creatinina sérica mayor de 4 mg/dl o tratamiento renal sustitutivo).
- Incapacidad para entender las instrucciones del protocolo.

-Procesos cardiacos, incluidos en el apartado de variables donde se detallan las patologías de base excluyentes, que pueden producir errores en el diagnóstico y tratamiento, como son las valvulopatías, insuficiencia aórtica y/o mitral severa, estenosis mitral, afectación tricuspídea, cardiopatía congénita, miocardiopatías hipertróficas o restrictivas, pericarditis constrictiva, tumores cardiacos y trasplante cardiaco.

### 3. B. 3. Muestreo

Los pacientes del estudio pertenecen al área del Hospital Fundación de Alcorcón, de las Unidades de Medicina Interna, Cardiología, Neurología y Cirugía Vascular, que fueron atendidos por presentar un evento isquémico vascular definido.

## 3. C. VARIABLES

### 3. C. 1. Variables independientes.

#### 3. C. 1. 1. Evento inicial.

##### 3. C. 1. 1. 1. Accidente cerebrovascular isquémico.

Definido como la aparición brusca de un déficit neurológico focal en el sistema nervioso central de origen vascular. Dentro de este concepto englobamos las siguientes entidades clínicas:

#### \*En función de su duración:

**Accidente isquémico transitorio.** Déficit focal de origen vascular resuelto sin secuelas en menos de 24 horas desde su inicio.

**Infarto cerebral.** Déficit neurológico focal de origen vascular que no se resuelve en menos de 24 horas.

#### \*En función del mecanismo fisiopatológico:

**Aterotrombosis.** Patología de las grandes arterias, habitualmente extracraneales, como fuente de émbolos arteria-arteria y provocando un compromiso hemodinámico a distancia.

**Cardioembolia.** Patología cardíaca embolígena (fibrilación auricular, valvulopatías, infarto agudo de miocardio reciente...) después de haber excluido patología ateromatosa carotídea severa.

**Lacunar.** Afectación de la sustancia blanca profunda por enfermedad de las arterias perforantes debida a hialinosis y con unas formas clínicas de presentación estereotipadas y bien definidas (hemiparesia pura, disartria-mano torpe...).

En el estudio sólo se seleccionaron los pacientes diagnosticados de accidente isquémico transitorio o infarto cerebral aterotrombótico o lacunares. Por lo tanto, se excluyeron los pacientes con infartos cardioembólicos e ictus hemorrágicos (hemorragias parenquimatosas y subaracnoideas). A todos los enfermos de este grupo se les realizará una prueba de neuroimagen: Tomografía Axial Computarizada (TAC) y/o Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

### 3. C. 1. 1. 2. Cardiopatía isquémica.

Se seleccionaron a los pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo, tanto angina inestable como infarto agudo de miocardio. Sólo se excluyeron del estudio aquellos pacientes con angina inestable vasoespástica en los que la coronariografía había descartado la presencia de lesiones ateroscleróticas. Además, se consideró como nuevo evento vascular coronario durante el periodo de seguimiento la muerte súbita cardíaca y la revascularización coronaria (mediante angioplastia o by-pass)

Definición de los eventos coronarios:

#### **Infarto agudo de miocardio.**

Signos y síntomas sugestivos de infarto agudo de miocardio que cumplan, al menos, uno de los dos siguientes criterios:

1. Elevación de ST mayor de 1 mm en dos derivaciones de los miembros o más de 2 mm en dos derivaciones precordiales consecutivas o aparición de onda Q mayor de 0,04 segundos o más profunda del 25% del QRS.
2. Aumento de CPK en suero por encima de 2 veces el límite superior normal en las primeras 24 horas de los síntomas (con fracción MB > 10%).

#### **Angina inestable.**

Angina de reciente inicio (menos de 2 meses) o de esfuerzo con pérdida de la capacidad física o episodio en reposo o de 2 semanas postinfarto de miocardio. Aún en ausencia de cambios en el segmento ST / onda T del ECG durante el dolor y aún en presencia de movimiento enzimático con CPK menor de 2 veces el límite alto normal.

#### **Angina estable.**

Definida por el dolor torácico en relación con el ejercicio o la tensión emocional. El diagnóstico se apoyará en la demostración de isquemia en alguna prueba no invasiva o la demostración de lesiones coronarias severas en la coronariografía.

#### **Muerte súbita cardíaca.**

Se considera la muerte debida a una causa cardíaca que aparece hasta una hora después de inicio de los síntomas y que se precede de pérdida de conciencia. Los síntomas premonitorios pueden ser deterioro de los síntomas cardiovasculares como disnea, palpitaciones o dolor torácico. Si no es posible obtener estos datos se puede diagnosticar por la demostración de arritmia maligna o datos de necrosis miocárdica aguda.

#### **Revascularización coronaria.**

Incluye tanto angioplastia con o sin implante de stent, la cirugía de by-pass aortocoronario y los raros casos en los que se realice láser intramiocárdico.

#### **Patologías de base excluyentes:**

Hay determinadas patologías cardíacas de base que obligan a la exclusión del paciente dado que en sí mismas son entidades que pueden provocar una interpretación equivocada de los signos y síntomas del paciente, y ser capaces de influir negativamente en la evolución, así como obligar a tomar decisiones especiales respecto al tratamiento:

##### **a) Valvulopatías:**

-**Estenosis aórtica** con gradiente medio igual o mayor de 30 mmHg con fracción de eyección normal o área  $< 1 \text{ cm}^2$  por la ecuación de continuidad o Gorlin en caso de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

-**Insuficiencia aórtica severa.**

Definida por ecocardiografía como anchura de jet regurgitante que ocupa el 60% o más de la anchura del tracto de salida del ventrículo izquierdo con diámetro diastólico del ventrículo izquierdo superior a 65 mm en caso de crónica. Definida por angiografía como opacificación del ventrículo izquierdo mediante contraste de igual grado a la obtenida en la aorta con inyección en este vaso.

**-Insuficiencia mitral severa.**

Definida por ecocardiografía como índice regurgitante superior al 40% o inversión sistólica del flujo en las venas pulmonares y un diámetro diastólico del ventrículo izquierdo superior a 65 mm en caso de ser crónica. Definida por angiografía como opacificación de la aurícula izquierda mediante contraste de igual grado a la obtenida en el ventrículo izquierdo con inyección en esta cavidad. Se podrá incluir en el estudio la insuficiencia mitral secundaria a un origen isquémico.

**-Estenosis mitral reumática o degenerativa significativa.**

Definida por un área < 2 cm<sup>2</sup>

**-Afectación orgánica de la válvula tricúspide.**

Definida por engrosamiento > 3 mm de las valvas con trastornos de flujo concomitante:

\*Estenosis definida como “doming” y velocidad de flujo máxima superior a 1 m/seg.

\*Insuficiencia grado III o superior definida como el área jet regurgitante mayor de 5 cm<sup>2</sup>.

\*Insuficiencia tricúspide severa definida como área de jet regurgitante de 10-15 cm<sup>2</sup> con gradiente máximo ventrículo derecho-aurícula derecha menor de 30 mmHg o superior a 15 cm<sup>2</sup>.

**b) Cardiopatías congénitas.**

**c) Miocardiopatías hipertróficas o restrictivas.**

**d) Pericarditis constrictiva.**

**e) Tumores cardiacos.**

**f) Trasplante cardiaco.**

### 3. C. 1. 1. 3. Isquemia arterial periférica.

Se seleccionaron los pacientes con una isquemia arterial periférica grado IIb o superior.

Tabla 8. Clasificación de isquemia arterial periférica. (Grados de Fontaine)

GRADO	INDICE TOBILLO/BRAZO	CLINICA
Normal	> 1,1-1,2	Normal
Grado I	0,9-1,1	Sin clínica
Grado IIa	0,6-0,9	Claudicación 200-600 metros
Grado IIb	0,4-0,6	Claudicación 50-200 metros
Grado III	0,2-0,4	Dolor en reposo
Grado IV	0-0,2	Alteraciones tróficas

### 3. C. 1. 1. 4. Lesión vascular oculta.

Definida como afectación subclínica de los distintos lechos vasculares. Se evaluará al inicio y al final del estudio mediante los siguientes métodos:

Electrocardiograma: Alteraciones electrocardiográficas mayores según los criterios de Minnesota:

- R en aVL >7 mm.
- R en V5 ó V6 más S en V1 ó V2 > de 35 mm.
- R en V6 > que R en V4.
- R en V6 > que R en V5.
- S en V2 >24 mm.
- R en I más S en III >25 mm.

Ecocardiograma Transtorácico: Definida por la existencia de hipertrofia ventricular izquierda, áreas disquinéticas y descenso de la fracción de eyección.

Eco-Doppler de troncos supraaórticos: Definida por:

- Presencia de placas carotídeas, definidas como áreas de engrosamiento.
- Medición del índice íntima-media en la arteria carótida común; calculando la media de tres mediciones a 2, 4, y 6 cm. a nivel de la bifurcación de la arteria carótida común en sentido proximal si es >1mm.

-Estenosis carotídea definida como  $\geq 50\%$  al menos de una de las carótidas.

Ecografía de aorta abdominal. Presencia de aneurisma de aorta infrarrenal, iliacas comunes y poplíteas, definido por un diámetro anteroposterior  $\geq 3$  cm.

Eco-Doppler de arterias renales en pacientes con Hipertensión Arterial severa sin fármacos ( $>170/100$  mmHg), o Hipertensión Arterial mal controlada con 2 o más fármacos o con creatinina sérica  $>1,3$  mg/dl siempre que sean hipertensos en algún grado. La estenosis se define por la reducción  $\geq 50\%$  al menos de una de las arterias renales en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal.

Determinación del índice tobillo-brazo; Se seleccionaron pacientes con una isquemia arterial periférica grado IIb o superior.

Microalbuminuria en la primera orina de la mañana, siendo indicativa  $> 30$  mg/g. (Durante la recogida de datos del estudio el concepto de microalbuminuria era el que estaba en vigor, posteriormente el concepto ha sido superado por el de cociente albumina/creatinina; aunque el análisis de los datos se realizó de acuerdo a los dos conceptos, la diferencia de resultados fue mínima y se presentan los datos con el nuevo concepto (101,102)).

La **afectación subclínica** se puntuará según la siguiente escala:

Tabla 9. Puntuación según el grado de afectación subclínica.

Afectación subclínica	Puntuación
Sólo existe daño en el territorio del evento inicial	1
Existe daño en otro territorio (cerebral, cardiaco, vascular periférico o renal) diferente al evento inicial	2
Existe daño en dos territorios diferentes al del evento inicial	3
Existe daño en tres territorios diferentes al del evento inicial	4



### 3. C. 1. 2. Riesgo cardiovascular global.

Es la probabilidad que tiene una persona de sufrir un evento cardiovascular en un determinado periodo de tiempo. No es ninguna enfermedad que deba ser tratada, sino una forma de seleccionar a los individuos para mejorar la actuación en la prevención de un evento.

El riesgo vascular global lo cuantificaremos a través de las siguientes escalas, cuyas características ya han sido comentadas previamente en el apartado de Funciones de Riesgo Cardiovascular.

- Escala de Framingham-Wilson.
- Escala REGICOR.
- Escala SCORE.
- Escala de SMART.
- Escala de REACH.
- Escala TIMI.

### 3. C. 1. 3. Variables de laboratorio.

Entre las múltiples determinaciones de laboratorio relacionadas tanto con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, incluidas en las distintas escalas utilizadas y los factores de riesgo considerados emergentes cuando se diseñó el estudio original:

1. -Factores de riesgo cardiovascular tradicionales: Perfil lipídico (colesterol total, colesterol fraccionado y triglicéridos) y glucemia. En los pacientes diabéticos se determinó la hemoglobina glicosilada.
2. -Factores de riesgo cardiovascular emergentes: Fibrinógeno, apolipoproteína A1 y B, lipoproteína (a), proteína C reactiva ultrasensible, homocisteína, y microalbuminuria.

Tabla 10. Variables incluidas en las escalas utilizadas en el estudio.

FACTORES DE RIESGO	ESCALAS					
	PREVENCIÓN PRIMARIA			PREVENCIÓN SECUNDARIA		
	SCORE	REGICOR	Framingham-Wilson	SMART	REACH	TIMI
1.Sexo						
2.Edad						
3.Tabaco						
4.Colesterol total						
5.Tensión Arterial Sistólica						
6.Tensión Arterial Diastólica						
7.Colesterol HDL						
8.Diabetes Mellitus						
9.Índice de Masa Corporal						
10.Triglicéridos						
11.Tratamiento de dislipemia						
12.Tratamiento de Diabetes Mellitus						
13.Tratamiento de Hipertensión Arterial						
14.Angina						
15.Infarto Agudo de Miocardio						
16.Accidente Isquémico Transitorio o ictus						
17. Estenosis carotídea						
18.Endarterectomía carotídea						
19.Aneurisma de aorta abdominal						
20.Cirugía aneurisma aórtico						
21.Enfermedad arterial periférica						
22.Cirugía arterial de piernas (iliacas, femorales, crurales)						
23.Creatinina						
24.Microalbuminuria						
25. Número de territorios vasculares afectados						
26. Evento vascular el año previo						
27. Insuficiencia Cardíaca						
28. Fibrilación Auricular						
29. Tratamiento con ácido acetil salicílico						
30. Procedente de Europa del Este u Oriente Medio						
31. Procedente de Japón o Australia						
32. Hipertensión Arterial						
33. By pass coronario previo						
34. Insuficiencia Renal						

### 3. C. 2. Variable dependiente.

#### 3. C. 2. 1. Nuevo evento.

Definido como la aparición de una nueva enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) o muerte, relacionada con la misma, durante el periodo de seguimiento. Los criterios para definir este nuevo evento son los mismos que los del evento inicial.

### 3. D. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS.

#### 3. D. 1. Historia clínica.

Se realizó una anamnesis general basada en los antecedentes personales, antecedentes familiares, alergias medicamentosas y tratamientos farmacológicos.

#### 3. D. 2. Examen físico.

Se realizó un examen físico general, con auscultación cardiopulmonar, palpación de pulsos periféricos, palpación abdominal, exploración neurológica, toma de presión arterial, peso y talla.

#### 3. D. 3. Cuestionarios.

A cada paciente se le pasó un cuestionario de datos básicos, de antecedentes personales, antecedentes familiares, alergias medicamentosas, tratamientos farmacológicos. Cuestionario sobre el hábito tabáquico y Test de Fagerström revisado. Ver Anexo F.

#### 3. D. 4. Exploraciones complementarias.

Para el estudio cardiológico se utilizó:

- Electrocardiograma con las doce derivaciones estándar.
- Ecocardiograma. (Eco-Doppler Hewlett Packard Sonos 5500).

Para el estudio vascular se utilizó:

- Eco Doppler de troncos supraaórticos (ATL-HDI 3500 con cabezas multifrecuencia de 5-2 y 7-4 Mega hertzios).
- Índice tobillo-brazo (Doppler continuo Hadeco Minidop ES-100VX).
- Ecografía de aorta abdominal (ATL-HDI 3500 con cabezas multifrecuencia de 5-2 y 7-4 Mega hertzios).
- Eco-Doppler de arterias renales. (ATL-HDI 3500 con cabezas multifrecuencia de 5-2 y 7-4 Mega hertzios).

#### 3. D. 5. Pruebas de laboratorio.

Los parámetros agrupados por tipo de muestra común y con el volumen mínimo requerido son:

- Hemograma (1 tubo EDTA).

-Homocisteína (2ml plasma, obtenida de la centrifugación de los tubos de la genoteca) por FPIA.

-Bioquímica básica (glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, proteínas totales, ácido úrico, Transaminasa Glutamicooxalacética (GOT), Transaminasa Glutamicopirúvica (GPT), Gammaglutamiltransferasa ( $\gamma$ -GT), perfil lipídico básico (colesterol, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos) 1 tubo de suero de 4 ml.

-Lipoproteína A, Apoproteína A1, Apoproteína B, Proteína C Reactiva ultrasensible, amiloide sérico por nefelometría y ácido fólico por quimioluminiscencia, en 3 tubos de suero. Seroteca suero 2 tubos de 4 ml (se van a utilizar para la seroteca 4 ml).

-Fibrinógeno (0.5), Inhibidor de la Actividad del Plasminógeno (PAI) (0.5), Activador Tisular del Plasminógeno (TPA) (1ml), Factor VII (1ml), Factor VIII (1 ml) mediante ELISA en 2 tubos de citrato de 4.5 ml.

-Microalbuminuria, muestra de orina de la 1ª micción.

Total de tubos requeridos: 1 EDTA, 6 sueros 4 ml, 2 Citrato.

### 3. E. GESTIÓN DE DATOS.

Los datos obtenidos se gestionaron en una base de datos del programa Microsoft Access en el que se generaron las consultas para la exportación de datos a los respectivos paquetes estadísticos, R y Stata. El análisis estadístico se realizó en STATA (StataCorp. 2017. Software estadístico Stata: versión 15. College Station, TX: StataCorp LLC.) y R versiones (R Core Team, 2021. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.) y se detalla en los siguientes apartados.

### 3. F. TAMAÑO MUESTRAL Y POTENCIA ESTADÍSTICA.

Nuestro estudio utiliza datos de la cohorte AIRVAG, que cuenta con un tamaño muestral de 269 pacientes. Esta cohorte está formada por los pacientes que durante el periodo de reclutamiento de 25 meses fueron diagnosticados de un evento vascular en el Hospital Fundación de Alcorcón, incluyendo cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica, tal cual han sido definidos previamente. El número de casos seleccionados se distribuyen de forma que el 53% (n=142) de los pacientes tienen como evento inicial una cardiopatía isquémica, el 32% (n=86) una enfermedad cerebrovascular y el 15% (n=41) una enfermedad arterial periférica. El tamaño muestral del estudio AIRVAG se estimó para detectar la prevalencia de enfermedad subclínica, pero dado que el objetivo de nuestro estudio es diferente, y que el tamaño total viene ya fijado, hemos optado por analizar la magnitud del efecto que seríamos capaces de detectar con este tamaño en el análisis de supervivencia.

El tamaño necesario para construir modelos de regresión de Cox, suponiendo una prevalencia de la variable independiente principal fuese del 50% (la desviación típica 0.5), la probabilidad de recidiva o muerte en 5 años fuese del 20% y el riesgo alfa del 5%, 75 casos ofrecerían una potencia del 81% para detectar un HR de 2.25 y solo una del 22% para detectar un HR de 1.25. Asumiendo probabilidades de supervivencia del 90% y del 80% en los grupos de mayor y menor riesgo, respectivamente, contaríamos con una potencia del 62% para rechazar la hipótesis nula ( $\alpha = 0.05$ ) en el test log-rank de la comparación de las curvas de supervivencia. Para realizar estas estimaciones se utilizaron las funciones `power cox` y `power logrank` de Stata

(StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC).

### 3. G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

#### 3. G. 1. Cálculo del riesgo cardiovascular.

El riesgo vascular global lo cuantificaremos con las funciones originales de Framingham-Wilson(103), SCORE(104), REGICOR(105), REACH(106), Bohula-TIMI(107), and SMART(74) a partir de los datos de la cohorte AIRVAG.

#### 3. G. 2. Estadística descriptiva.

Las variables continuas se describieron utilizando la media y la desviación estándar cuando se distribuyeron normalmente y la mediana y el rango intercuartílico cuando no. Las variables discretas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Las diferencias en las variables continuas se analizaron utilizando ANOVA de una vía cuando se cumplieron los supuestos de normalidad y homocedasticidad, y Kruskal-Wallis cuando no. Cuando fue necesario, se obtuvieron comparaciones por pares después de ANOVA o Kruskal-Wallis utilizando las pruebas de Tukey-Kramer y Dunn, respectivamente. La homogeneidad entre proporciones se evaluó mediante el estadístico  $\chi^2$  de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según fue necesario. Las diferencias en la proporción del tipo de evento nuevo entre los grupos se basaron en estimaciones del modelo multinomial univariante.

#### 3. G. 3. Análisis de supervivencia.

Se calculó la función de riesgo acumulada de Nelson-Aalen para toda la cohorte y por subgrupos del evento índice. Las funciones de supervivencia de Kaplan-Meier en función del nivel de riesgo de acuerdo con los umbrales de corte habitualmente utilizados para cada función o puntuación de riesgo cardiovascular se compararon mediante la prueba de Wilcoxon-Breslow-Gehan.

El Hazard Ratio (HR) para cada variable se estimó mediante regresión de Cox. Los modelos multivariados incluyeron aquellas variables asociadas a un nuevo evento en el análisis univariante (p-valor <0,15) y las consideradas relevantes independientemente del p-valor. Los modelos multivariados que incluían funciones o puntuaciones de riesgo no se ajustaron por variables ya consideradas dentro de ellos.



El rendimiento del modelo global se evaluó utilizando Nagelkerke  $R^2$  escalado al máximo alcanzable. Los estadísticos  $C$  de Harrell de los diferentes modelos se compararon utilizando un método basado en el estadístico  $D$  de Somers sugerido por Newson (108). El supuesto de riesgos proporcionales se comprobó utilizando la prueba de Grambsch y Terneau, y la calibración de los modelos se evaluó mediante la prueba ómnibus de Grønnesby y Borgan (109). Todos los modelos cumplieron con el supuesto de proporcionalidad y mostraron una calibración aceptable.

#### 3. G. 4. Evaluación del rendimiento de los modelos.

La evaluación del rendimiento (performance) de un modelo de predicción clínica implica el análisis de varios aspectos. Aunque los conceptos relativos a la evaluación del rendimiento de modelos predictivos son ampliamente conocidos por los investigadores que los desarrollan, algunos de ellos no son todavía habituales en revistas del ámbito clínico.

Al tratarse de un estudio prospectivo, el análisis del rendimiento puede abordarse desde un enfoque logístico binario, que asume que los tiempos de seguimiento es igual para todos los sujetos (más sencillo, pero menos correcto), o mediante técnicas de análisis de supervivencia (más complejo) que tengan en cuenta los diferentes tiempos en seguimiento de los sujetos que forman parte de la cohorte y la existencia de censuras.

A continuación, resumiremos el significado e interpretación de los indicadores de rendimiento más importantes adaptados a los enfoques mencionados:

##### Rendimiento global.

Se analiza qué proporción de la variabilidad de la variable dependiente es explicada por las independientes incluidas en el modelo. La interpretación de este índice es similar al del coeficiente de determinación en los modelos de regresión lineal, pero su construcción ha de ser adaptada a los modelos logísticos y de Cox. En este trabajo utilizaremos el **pseudo- $R^2$  de Nagelkerke** (110). Entre las ventajas de usar esta medida destacan su consistencia con la definición clásica de  $R^2$  (que es la definición general aplicada por ejemplo en regresión lineal en la que la obtención de los estimadores máximos verosímiles persigue maximizar  $R^2$ ), su independencia del tamaño de la muestra y la posibilidad de interpretarla como la proporción de la

variación explicada. Esto permite obtener el escalado, que es un número más parecido en valor y concepto al  $R^2$ .

Otra medida de rendimiento frecuentemente utilizada es la puntuación de Brier (**Brier's score**), que se construye a partir de las diferencias cuadráticas entre el evento (Y) y la probabilidad predicha de evento. Su valor depende de la frecuencia del desenlace, pero como máximo alcanza 0.25 si la incidencia es 0.5. Si la incidencia es menor, habría que relativizarlo al máximo valor que podría obtener. Su interpretación es parecida al de  $R^2$ , pero tiene la desventaja de no poder incorporar la información que aportan las censuras.

#### Discriminación.

Los estadísticos utilizados para analizar la capacidad discriminativa del modelo estiman en qué medida dicho modelo es capaz de distinguir aquellos sujetos que desarrollaran el evento de aquellos que no. El área bajo la **curva ROC** (Área Under Curve, o **AUC**) estimaría dicha capacidad en el modelo logístico, siendo la probabilidad de que dados dos sujetos (uno con evento y otro que sin evento) el modelo le asigne una mayor probabilidad de evento al primero o, dicho de otro modo, la probabilidad de una clasificación correcta dado un par de pacientes uno con y otro sin el desenlace.

Existen diversas funciones para analizar la mejora en este estadístico; una de las más conocidas es el índice de mejoría de la discriminación (**Integrated Discrimination Improvement** o **IDI**). Su versión absoluta (absolute IDI) se construye restando las pendientes de discriminación (diferencia entre la probabilidad de evento y de no evento del modelo) de los modelos a comparar, mientras que su versión relativa (relative IDI) es la razón de dichas pendientes.

El equivalente del AUC en el análisis de supervivencia es el estadístico **C de Harrell**. De manera análoga al anterior, este estadístico indica la proporción de todos los pares de sujetos que pueden ser ordenados por el modelo y este asigne mayor supervivencia predicha al sujeto que realmente sobrevive más tiempo (111). Dicho de otro modo, dados dos sujetos uno con evento y otro sin evento, el estadístico C de Harrell mide la probabilidad de ordenar los tiempos a evento correctamente, es decir, asignar más tiempo de supervivencia al que padece el evento más tarde, teniendo en cuenta que los datos censurados no pueden ser ordenados. Para analizar su cambio

entre modelos, hemos utilizado el método propuesto por Newson (108) apoyándose en el estadístico D de Somers, un estadístico de concordancia basado en rangos, en este caso aplicado a la concordancia entre mayor tiempo de supervivencia y mayor supervivencia asignada por el modelo. Al no contar con una cohorte para realizar la validación externa del modelo, optamos por comparar el poder discriminativo entre modelos dividiendo la cohorte en dos subconjuntos semialeatorios con estratificación por tipo de evento índice. Se utilizó un subconjunto (conjunto de entrenamiento) para construir modelos de Cox y el segundo (conjunto de prueba) para comparar el estadístico C de Harrell.

#### Calibración.

La calibración de los modelos trata de estimar el grado de acuerdo entre las probabilidades predichas y las frecuencias observadas del evento de interés. En los modelos logísticos se suele utilizar el test de **Hosmer y Lemeshow**, que habitualmente crea 10 grupos en función de los deciles de riesgo y comparan la proporción de eventos esperados para cada decil con los observados para dicho decil de riesgo, construyendo un estadístico que sigue una distribución de  $\chi^2$  con  $\nu = g - 2$ , siendo  $g$  el número de grupos utilizados en la calibración.

$$G_{HL}^2 = \sum_{j=1}^g \frac{(O_j - E_j)^2}{E_j \cdot \left(1 - \frac{E_j}{n_j}\right)}$$

$$G_{HL}^2 \sim \chi_{g-2}^2$$

Algunos autores opinan que este método está obsoleto por diferentes razones:

- 1) El número de grupos utilizados y el método para obtener los cuantiles, afecta al resultado.
- 2) No está claro que el número de grupos deba ser independiente del tamaño muestral.
- 3) Carece de potencia para detectar las violaciones del supuesto de linealidad incluso en modelos sin interacciones.
- 4) No tiene en cuenta el sobreajuste.

Por ello sugieren como mejor alternativa el test ómnibus de **le Cessie and van Houwelingen** (112). En este análisis obtendremos ambos.

No existe un consenso claro en cuanto al número mínimo de grupos a utilizar, lo que puede provocar que el test llegue a diferentes conclusiones en función de la probabilidad predicha. Habitualmente se sugiere  $g > P + 1$ , siendo P el número de covariables en el modelo.

En los modelos de supervivencia se utiliza, entre otros, el método propuesto por **Grønnesby y Borgan** (109). Será el que utilicemos en nuestros análisis teniendo en cuenta la recomendación de May y Hosmer (113) sobre el número de grupos a utilizar cuando el tamaño muestral es pequeño, y que consiste en utilizar el número de eventos dividido por 40 con  $g \in [2,10]$ .

En el análisis de la calibración del modelo son especialmente útiles los gráficos de calibración. Steyerberg y Harrel desarrollaron el código para en un solo gráfico representar información sobre calibración y discriminación. Su construcción enfrenta la predicción (abscisas) al desenlace (ordenadas). Dado que en regresión logística el desenlace es binario, se utilizan o bien técnicas de suavizado para estimar las probabilidades observadas del desenlace en relación a las probabilidades predichas o bien una estrategia parecida a la de Hosmer y Lemeshow para obtener las probabilidades observadas por subgrupos (deciles) de probabilidades estimadas (en realidad medias de probabilidades estimadas de cada decil de riesgo).

El hecho de que evalúen varias medidas a la vez hace que estos métodos gráficos sean una herramienta útil para resumir el funcionamiento del modelo a través de dos aspectos: discriminación y calibración. La **discriminación** se evalúa observando la separación de los deciles. Un modelo discriminativo tiene más separación entre dichos deciles que un modelo poco discriminativo. La **calibración** se evalúa observando lo cerca que los desenlaces observados (en realidad el punto definido por el par predicho-observado) se acercan a la línea de 45°. La calibración se caracteriza con la ordenada en el origen (a), que indica la magnitud en la que las predicciones son sistemáticamente demasiado bajas o demasiado altas, y con la pendiente de la calibración (b) que debería en un modelo bien calibrado debería ser 1. Si la evaluásemos sobre la misma base de datos que utilizamos para el desarrollo del

modelo, la calibración debería ser perfecta y por tanto  $a=0$  y  $b=1$ . Una pendiente menor de 1 indicaría la existencia de sobreajuste.

#### Reclasificación.

Desde hace tiempo se viene cuestionando que la evaluación de la mejora aportada por nuevas variables añadidas a un modelo pueda realizarse cuantificando el cambio en las medidas de discriminación, entre otras cuestiones por su reducida sensibilidad, especialmente en modelos anidados. Aunque se usen con frecuencia, solo se les reconoce finalidad descriptiva y para darle el pretendido valor de comparación es necesario validarlo en conjuntos de datos externos (114), es decir, diferentes al conjunto con el que se construyó el modelo.

Esta limitación ha propiciado la aparición de otras medidas relacionadas con la capacidad de los modelos para clasificar (o reclasificar al añadir nuevas variables) correctamente el riesgo de los sujetos. Entre ellas destacaremos el Índice neto de reclasificación o **Net Reclassification Index (NRI)** que evalúa la mejora en la clasificación correcta de los sujetos al utilizar el modelo con las variables añadidas. En su versión categórica (Category based-NRI) es necesaria la utilización de puntos de corte arbitrarios (82), muy cuestionados en la actualidad y en parte superados por sus alternativas continuas (83) que, en lugar de categorizar, evalúan la mejora en función del cambio en la probabilidad predicha en el sentido “correcto” (aumentar la probabilidad de aquellos sujetos que padecen un evento y disminuir los que no lo padecen), permitiendo establecer un valor mínimo a dicho cambio.

En el enfoque que tuvo en cuenta las censuras (supervivencia), el NRI continuo (cNRI) y el NRI categórico (cat-NRI) fueron obtenidos estimando la probabilidad de evento a los 5 años como el complementario de la función de supervivencia de Kaplan-Meier para un determinado patrón de covariables (aquellas con las que se construyó el modelo).

#### Utilidad clínica.

En la estimación del NRI recogida en el apartado anterior, la mejora en la sensibilidad y la especificidad se suman. Esto conlleva dar más peso relativo al desenlace (positivo o negativo) que es menos frecuente. Algo similar ocurre cuando se utiliza el punto de corte que maximiza sensibilidad y especificidad (índice de Youden),

pues asume un peso similar de la odd de evento y la odd de no evento (115). Estas y otras limitaciones impulsaron la búsqueda de nuevos enfoques en la evaluación del rendimiento de los modelos predictivos, que permitiesen superar esta limitación y facilitasen su utilización en la práctica clínica.

En el análisis de decisión, el modelo óptimo sería aquel que fuese capaz de maximizar la probabilidad de identificar el desenlace de interés. Pero este objetivo suele presentar diversos problemas, entre los que destacamos los dos siguientes:

- 1) Requiere una evaluación precisa sobre los diferentes desenlaces (por ejemplo en QALYs, o complicaciones evitadas). Muchas veces esta información no está disponible en el conjunto de datos con el que se valida el modelo, es susceptible a varios sesgos y puede ser difícil de obtener de los sujetos.
- 2) Normalmente requieren que el modelo predictivo ofrezca un resultado binario, para estimar verdaderos positivos y falsos positivos, pero los modelos a menudo ofrecen resultados continuos (probabilidad de evento) que hay que dicotomizar.

En 2006, Vickers propuso utilizar curvas de decisión clínica (**Decision Curve Analysis**, en adelante **DCA**) para cuantificar la utilidad clínica de un modelo de predicción (116). Según este grupo, usar los predictores específicos del paciente desde el modelo estimado como datos, conlleva obligatoriamente la sobrestimación de las medidas de discriminación (AUC). De aquí la importancia de que los modelos sean validados en conjuntos de datos independientes, diferentes a aquellos con los que se generaron los modelos, o se usen técnicas de validación cruzada (cross-validation) (117).

Su propuesta metodológica presenta varias ventajas. Una de las más importantes es que permite evaluar los modelos incorporando sus posibles consecuencias e independientemente de que el resultado sea binario o continuo, y lo hace cuantificando el beneficio aportado en términos simples y aplicables clínicamente.

Además, dado que esta relación entre beneficio y riesgo cambia de un paciente a otro, estas curvas permiten observarla en un rango de umbrales de probabilidad ( $p_t$  o probability threshold) de evento, en vez de para un único umbral de probabilidad elegido de manera más o menos arbitraria.

La medida utilizada es el beneficio neto (**Net Benefit o NB**) definida como:

$$NB = \frac{TP - w \cdot FP}{N}$$

TP = True Positive. FP = False Positive. N = Sample size.  $w = \left[ \frac{p_t}{1 - p_t} \right]$

w representa la odds del umbral de corte para  $p_t$  o razón riesgo beneficio.

La probabilidad umbral es aquella en la que el beneficio esperado del tratamiento es igual al beneficio esperado de evitar el tratamiento.

$$p_t \cdot TP + (1 - p_t) \cdot FP = p_t \cdot FN + (1 - p_t) \cdot TN$$

$$p_t \cdot (TP - FN) = (1 - p_t) \cdot (TN - FP)$$

$$w = \frac{p_t}{1 - p_t} = \frac{(TN - FP)}{(TP - FN)}$$

Esta odd permite introducir en la decisión la ponderación de daños relativos (relative harms) de un resultado FP y uno FN (False Negative). Por ejemplo, un  $p_t = 0.2$ , conlleva un  $w = \frac{0.2}{1-0.2} = 0.25$ , lo que significa que las decisiones FN son consideradas cuatro veces más importantes que las de los FP por los que toman la decisión.

Si el modelo es útil, el beneficio neto debería ser superior al obtenido no tratando a nadie (NB=0) y también al obtenido tratando a todos los pacientes. En el primer caso porque sería capaz de identificar más TP sin aumentar los FP y en el segundo permitiría identificar más TN sin aumentar los FN, evitando intervenciones no deseadas, en ambos supuestos teniendo en cuenta con la estimación el peso que cada decisión tiene para el/la paciente. La estimación del porcentaje de intervenciones innecesarias evitadas entre los pacientes que no presentarían el desenlace se obtendría de la siguiente ecuación:

$$\frac{NB_{diff}}{w} = \frac{FP_{all} - FP_{mod}}{n}$$

Esta relación se suele representar gráficamente enfrentando diferentes umbrales de probabilidad ( $p_t$ , en abscisas) que, como se ha explicado antes, traducidos en

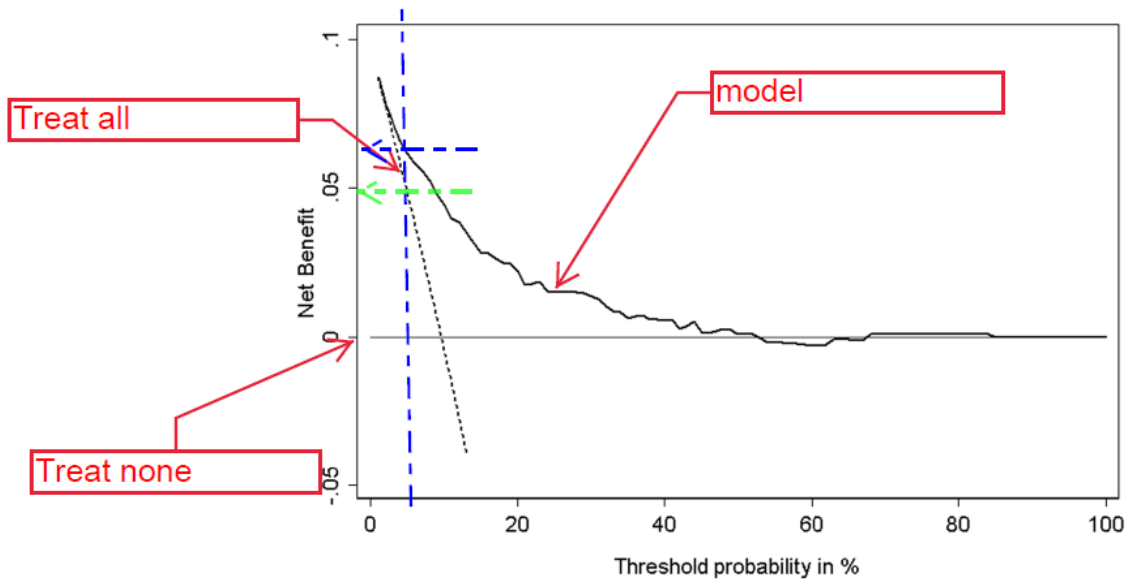
términos de odd, expresan la relación de importancia que para el/los que toman la decisión tienen las consecuencias de un FP frente a un FN, al beneficio neto que se obtendría con los diferentes modelos (Net Benefit, en ordenadas).

Explicaremos su interpretación con el siguiente gráfico adaptado a partir del artículo de Vickers et al. (116). En él se explica el uso de DCA para analizar la ventaja que supone utilizar un modelo predictivo en la decisión de extirpación total o parcial de la vesícula seminal en la cirugía del cáncer de próstata, sopesando el riesgo de un Falso Negativo (diseminación de la enfermedad) frente a un Falso Positivo (impotencia e incontinencia frecuentes en la resección total por afectación de los nervios y vasos cercanos al extremo de la vesícula seminal).

La línea recta en la ordenada 0 representa el beneficio neto de no tratar a nadie, es decir de considerar a todos negativos. El beneficio neto de tratarlos a todos, es decir de considerar a todos positivos, es la línea oblicua de puntos que desciende de izquierda a derecha. Cuando el NB del modelo sea inferior al de tratar a todos o al de no tratar a ninguno, el modelo no ayudará a aumentar TP (sin aumentar FP), ni ayudará a reducir las intervenciones no necesarias (aumentar TN, sin aumentar FN), respectivamente.



Figura 6. Curva de decisión de un modelo para predecir la invasión de la vesícula seminal (SVI) en pacientes con cáncer de próstata (adaptada por el autor a partir del gráfico original).



Como se puede observar en la figura anterior, si la probabilidad umbral ( $p_t$  o probability threshold) fuese del 0.05 (línea azul vertical discontinua)<sup>1</sup> el NB de decidir tratamiento en base a probabilidad predicha por el modelo, sería aproximadamente de 0.06 (flecha azul), mientras que el NB de tratar a todos es de 0.05 (flecha verde).

Por un lado, podríamos afirmar que, comparado con asumir que todos los pacientes son negativos y por lo tanto tratar/intervenir a ninguno, usar el modelo proporciona cierto beneficio ( $NB_{\text{modelo}} - NB_{\text{None}} = 0.06$ ), lo que significa que conseguiríamos recuperar (tratar) 6 verdaderos positivos (TP) por cada 100 pacientes, sin aumentar el número de falsos positivos (FP), es decir sin aumentar el número de pacientes innecesariamente tratados.

<sup>1</sup> Lo que significa que las decisiones FN (no extirpar la vesícula seminal cuando habría sido necesario) son consideradas 19 veces ( $\frac{1}{w} = \frac{1-0.05}{0.05} = 19$ ) más importantes que las de los FP (extirparla sin ser necesario con las complicaciones derivadas de hacerlo) por los que toman la decisión.

La segunda lectura es la que surge de comparar la ventaja de usar el modelo con respecto a tratar a todos ( $NB_{\text{model}} - NB_{\text{TreatAll}} = 0.06 - 0.05$ ). Esto significa que la ventaja del modelo es de 0.01 frente a asumir que todos son positivos (intervención aplicada a todos), lo que significa que habría 19 FP menos<sup>2</sup> por cada 100 pacientes o, expresado de otro modo, usar el modelo predictivo conllevaría el equivalente a un 19% menos de intervenciones en pacientes que no la necesitaban, sin aumentar el número de pacientes que no serían tratados a pesar de necesitarlo (FN).

En el momento de iniciar esta parte del análisis, existía un paquete de R para obtener el beneficio neto de cada modelo y compararlo mediante las curvas de decisión clínica para el modelo logístico binario (118) y en 2018 se añadió (119) una nueva función (stdca) aplicarlo a modelos de supervivencia.

Las funciones de este paquete fueron creadas por el grupo de Steyerberg y actualmente son mantenidas por Daniel Sjoberg, autor de la adaptación a los modelos de supervivencia. Toda la información relativa a este paquete está disponible en una web mantenida por el grupo (120), en las páginas mantenidas por el propio Sjoberg (121,122) y por supuesto en los ficheros de ayuda de las respectivas funciones (dca y stdca). Con el tiempo se han añadido tutoriales y documentación para ejecutarlo desde Stata® y SPSS®.

Al contar con un tamaño muestral limitado y en ausencia de un conjunto de datos externos para validar los modelos obtenidos, consideramos necesario utilizar al menos algún tipo de validación interna que redujese en la medida de lo posible la sobrestimación de los índices estadísticos utilizados y en concreto el beneficio neto obtenido, pero las funciones señaladas anteriormente no ofrecían esta posibilidad.

En 2018, Zhang publica (123) un código para poder utilizar técnicas de remuestreo (bootstrap) en su estimación. Pero Zhang escribió su código para modelos logísticos binarios, por lo que hemos reescrito el código de Zhang para poder ser utilizado con datos de supervivencia. Para hacerlo utilizamos el enfoque propuesto por Sjoberg y el propio Steyerberg (124) para la función stdca, consistente en calcular la

---

<sup>2</sup>  $\left( \frac{NB_{diff}}{w} = \frac{0.01}{(0.05/0.95)} = 0.19 \right)$

probabilidad de evento para cada sujeto como el complementario de la función de supervivencia a 5 años obtenida a partir de la función de Kaplan-Meier para el correspondiente patrón de covariables incluidas en cada modelo, del mismo modo que habíamos hecho para obtener las estimaciones del NRI.

La adaptación nos permitió obtener estimadores corregidos (1000 muestras) a partir de las medias del conjunto de estimaciones surgidas en dicho procedimiento y los límites del intervalo de confianza fueron respectivamente los percentiles 2.5 y 97.5.

Antes de realizar el análisis con el código adaptado, comprobamos que los resultados obtenidos con las funciones *dca* y *stdca* eran idénticos a los obtenidos con la función propuesta por Zhang una vez desactivado el remuestreo. Así pues, mostraremos solo los resultados utilizando la función adaptada.

Al aplicar esta metodología al análisis de la cohorte AIRVAG es importante recordar que las probabilidades de nuevo evento predichas por las diferentes escalas (Framingham, REGICOR, SCORE, REACH), en teoría deberían compararse directamente (sin incluir en ningún modelo), como si de una evaluación externa se tratase.

Sin embargo, dado que los valores de probabilidad predicha no estiman el mismo desenlace, y por tanto no se mueven en valores de probabilidad semejantes, las probabilidades predichas por algunos modelos, por ejemplo, REGICOR y SCORE, que obtienen probabilidades más bajas en valor absoluto, no se acercarán a las probabilidades de evento observadas en la cohorte. Su introducción como variables categóricas en un modelo nuevo, obvia este hecho, aunque esta decisión puede ser cuestionable.

Por otro lado, nuestra hipótesis analiza la utilidad de la inclusión de su versión categórica (bajo, medio, alto riesgo) en un nuevo modelo, porque es esta y no tanto la estimación real, la que con frecuencia puede ser usada en Atención Primaria y, según nuestro planteamiento, de alguna manera podría “*concentrar*” la información del riesgo debida a los factores de riesgo clásicos que, sumada a otras variables, ayudaría a estratificar el riesgo en prevención secundaria de manera relativamente sencilla.

Todas las medidas de rendimiento de los modelos explicadas anteriormente se recogen esquemáticamente en la figura 7 y su interpretación y significado se resumen en la tabla 11.

Figura 7. Estimadores utilizados en la evaluación del rendimiento de modelos predictivos.

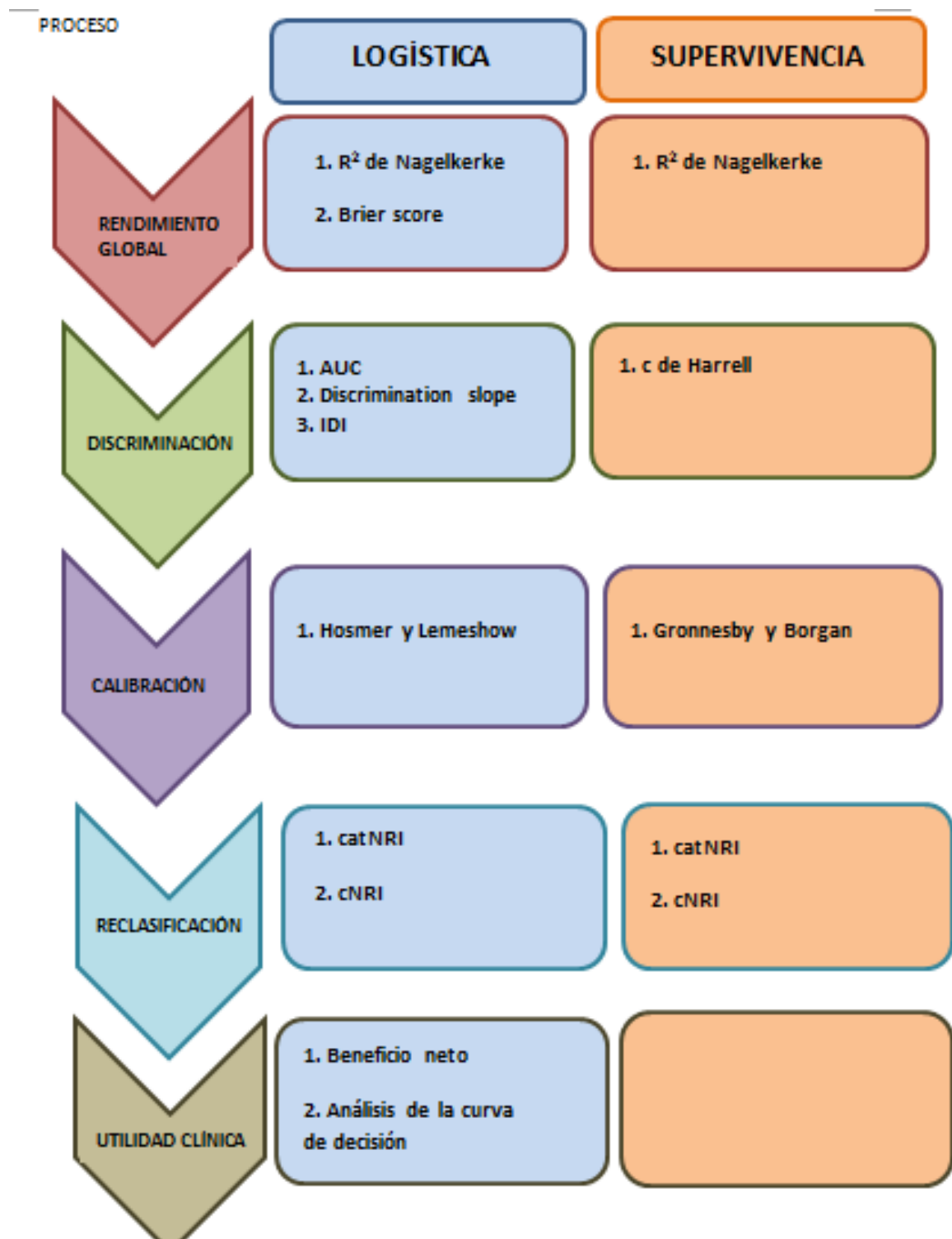


Tabla 11. Medidas de rendimiento de modelos de predicción. Adaptada de Steyerberg.

Aspecto	Medida	Interpretación y significado
<b>Rendimiento global</b>	R <sup>2</sup> de Nagelkerke	Estima el aumento de variabilidad y riesgo explicado por el hecho de añadir nuevas variables al modelo. Equivalente de R <sup>2</sup> para el caso binario; siendo p la probabilidad predicha por el modelo logístico.
	Brier score:	Mide la diferencia total entre el evento (Y) y la probabilidad predicha de evento como una diferencia promedio cuadrática. Su valor depende de la frecuencia del desenlace, pero como máximo alcanza 0.25 si incidencia es 0.5. Si la incidencia es menor el máximo se obtendría de la siguiente forma. $Brier_{max} = mean(p) \cdot (1 - mean(p))$ Esto permite obtener el escalado, que es un número más parecido en valor y concepto al R <sup>2</sup> .
<b>Discriminación</b>	ROC-AUC	Mide la probabilidad de clasificarlos correctamente, es decir, asignar mayor riesgo al evento y menor al no evento.
	c de Harrell	Mide la probabilidad de ordenar los tiempos a evento correctamente.
	Discrimination slope	Diferencia entre los promedios de la probabilidad predicha por el modelo entre eventos y no eventos.
	Absolute-IDI	Es la diferencia entre las "discrimination slopes" de ambos modelos. En qué porcentaje (y sentido) cambia la diferencia en los promedios de riesgo de evento predichos (los que lo tienen menos los que no) al añadir las nuevas variables. Es equivalente a la diferencia en las medidas R <sup>2</sup> de Pearson y a la diferencia en las puntuaciones escaladas de Brier score.
	Relative IDI	Semejante al anterior, pero construido como una razón en vez de como una diferencia.
<b>Calibración</b>	Hosmer y Lemeshow test	A partir del modelo logístico estiman probabilidades predichas. Categorizan por deciles de riesgo (el número de grupos se puede cambiar) No tiene en cuenta el sobreajuste. La decisión del número de grupos es algo arbitraria. No hay mucha información sobre criterios para decidir el número de grupos se sugiere g>P+1 siendo P el número de covariables en el modelo
	Grønnesby y Borgan	Bondad de ajuste en modelos de supervivencia. En cierto modo se parece a Hosmer y Lemeshow.
<b>Reclasificación</b>	Category-NRI	Analiza el cambio en la reclasificación de sujetos al utilizar una probabilidad de corte arbitraria.
	Continuous o Category-free NRI: (cNRI)	Evita tener que utilizar un punto de corte arbitrario y de difícil comparación entre estudios. Se basa en las probabilidades predichas por cada modelo y al compararlas establecer si un sujeto sube o baja de probabilidad en el sentido correcto en función del desenlace final. En el caso de supervivencia, la estimación de dichas probabilidades a un tiempo especificado se basa en el estimador de Kaplan-Meier
<b>Utilidad clínica</b>	Net Benefit	Net Benefit trata de incorporar el diferente peso que se le da a los True Positive (TP) y a los False Positive (FP) en función del punto de corte de la probabilidad de evento
	DCA	El análisis de la curva de decisión identificó el rango de probabilidades de umbral en el que un modelo era útil, la magnitud del beneficio y cuál de varios modelos era óptimo.

Para analizar la influencia del tipo de metodología utilizada sobre las estimaciones, realizamos el análisis desde ambos enfoques, el logístico binario, que asume mismo seguimiento todos los pacientes, y el análisis de supervivencia, que tiene en cuenta el 'tiempo hasta evento' y las censuras.

Para cada enfoque, hemos construido un modelo para cada una de las variables categóricas de la estratificación del riesgo según las escalas evaluadas, atendiendo a los cortes habituales de cada una de ellas. Dichos modelos base, se compararon con el modelo que surgiría de añadir aquellas variables que mostraron asociación en los modelos univariados correspondientes, o que tenían interés desde el punto de vista clínico. Atendiendo a lo anterior, y como veremos en el apartado de resultados, las variables cuyo efecto sobre la mejora del modelo fue finalmente analizado fueron la presencia de polivasculopatía (número de territorios vasculares afectados contando el episodio índice), la albuminuria, el índice tobillo-brazo patológico, los antecedentes personales de fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca y por supuesto el tipo de evento índice.

Además de la comparación de los modelos que incluyeron las escalas categorizadas, construimos un modelo propio al que denominamos "conjunto clásico" que está formado por las variables clásicas (**sexo, edad, colesterol, hipertensión, tabaquismo y diabetes**) y, como hicimos con el resto de modelos, comprobamos si la adición de nuevas variables mejoraba su rendimiento en términos de discriminación, reclasificación y beneficio neto.

### 3. G. 5. Variables contenidas en cada modelo.

En total se han evaluado 14 modelos cada uno en dos versiones: versión simple (s) (sin variables añadidas) y ampliado (a) (con variables añadidas). Entraron en el modelo tal cual, es decir, no se han evaluado interacciones o relaciones complejas de las continuas con el log (odd) (logístico) o el riesgo (supervivencia).

Notaremos la versión simple (sin variables añadidas) como Mod.s y la ampliada como como Mod.a. Las variables incluidas en cada modelo se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 12. Codificación de los modelos generados para el estudio con las variables añadidas que incluyen.

VARIABLES INCLUIDAS (además de las que contiene el propio modelo)																
Riesgo en forma de intervalos (Bajo/Medio/Alto)	MODELO 1 Clásico	Mod.s1	simple	agei5	sex	smoke	col4	aphta	diab							
		Mod.a1	ampliado	agei5	sex	smoke	col4	aphta	diab	nbeds	micralbpat3	sitb	apfa	apicc	eve1_123	
	MODELO 2 Framingham 01020	Mod.s2	simple													
		Mod.a2	ampliado								nbeds	micralbpat3	sitb	apfa	apicc	eve1_123
	MODELO 3 REGICOR 0510	Mod.s3	simple													
		Mod.a3	ampliado								nbeds	micralbpat3	sitb	apfa	apicc	eve1_123
	MODELO 4 SCORE 015	Mod.s4	simple													
		Mod.a4	ampliado								nbeds	micralbpat3	sitb	apfa	apicc	eve1_123
	MODELO 5 SMART 0811	Mod.s5	simple													
		Mod.a5	ampliado								nbeds		sitb	apfa	apicc	eve1_123
	MODELO 6 REACH 0510	Mod.s6	simple													
		Mod.a6	ampliado									micralbpat3	sitb			eve1_123
	MODELO 7 TIMI 012	Mod.s7	simple													
		Mod.a7	ampliado								nbeds	micralbpat3	sitb	apfa		eve1_123
Riesgo de forma continua (0-100%)	MODELO 8 Clásico continua	Mod.s8	simple	agei5	sex	smoke	col4	aphta	diab							
		Mod.a8	ampliado	agei5	sex	smoke	col4	aphta	diab	nbeds	micralbpat3	sitb	apfa	apicc	eve1_123	
	MODELO 9 Framingham continua	Mod.s9	simple													
		Mod.a9	ampliado								nbeds	micralbpat3	sitb	apfa	apicc	eve1_123
	MODELO 10 REGICOR continua	Mod.s10	simple													
		Mod.a10	ampliado								nbeds	micralbpat3	sitb	apfa	apicc	eve1_123
	MODELO 11 SCORE continua	Mod.s11	simple													
		Mod.a11	ampliado								nbeds	micralbpat3	sitb	apfa	apicc	eve1_123
	MODELO 12 SMART puntuación	Mod.s12	simple													
		Mod.a12	ampliado								nbeds		sitb	apfa	apicc	eve1_123
MODELO 13 REACH continua	Mod.s13	simple														
	Mod.a13	ampliado									micralbpat3	sitb			eve1_123	
MODELO 14 TIMI puntuación	Mod.s14	simple														
	Mod.a14	ampliado								nbeds	micralbpat3	sitb	apfa		eve1_123	



El significado de cada nombre de variable se recoge en la siguiente tabla:

Tabla 13. Variables analizadas, nombre y codificación de las mismas.

	Nombre de la variable	Variable	Código
1	agei5	Edad en intervalos de 5 años	Continuous =age/5
2	sex	Sexo	Hombre (1) /Mujer (0)
3	smoke	Fumador actual	Yes(1) /No(1)
4	col4	Colesterol total en cuartiles	1-4
5	aphta	Hipertensión.	Yes(1) /No(1)
6	diab	Diabetes	Yes(1) /No(1)
8	nbeds	Número de territorios vasculares afectados	1-3
9	micralbpat3	Microalbuminuria 30-300 mg/day	Yes(1) /No(1)
10	sitb	Índice tobillo brazo	<0.9 in any side.
11	apfa	Fibrilación auricular	Yes(1) /No(1)
12	apicc	Insuficiencia cardiaca	Yes(1) /No(1)
13	eve1_123	Tipo de evento índice	1 Coronary/2 Cerebral / 3 Peripheral Vascular Disease
14	fram1020	Framingham riesgo por categorías	0 0-10%/1 10-20%/2 >20%
15	marr0510	REGICOR riesgo por categorías	0 0-5% /1 5-10%/ 2 >10%
16	scoret0105	SCORE riesgo por categorías	0 0-1% / 2 1-5% /3 >5%
17	smart0811	SMART por categorías de puntuación	0 0-8 /8-10 /≥11 points
18	reach_cvd0510	REACH riesgo por categorías	0 0-5% / 1 5-9/2 ≥10
19	timi012	TIMI por categorías de puntuación	0 0 /1 1-2 /2>3 points
20	framori	Framingham riesgo de forma continua	Continuous 0-100%
21	marruori	REGICOR riesgo de forma continua	Continuous 0-100%
22	scoorirt10b	SCORE riesgo de forma continua	Continuous 0-100%
23	smartori	SMART riesgo por puntuación	1-16
24	reach_cvd_fun	REACH riesgo de forma continua	Continuous 0-100%
25	timi_total	TIMI riesgo por puntuación	0-9 points

### 3. H. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.

#### 3. H.1. Éticos.

El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético del Hospital Fundación de Alorcón. Los pacientes también firmaron un consentimiento informado (Anexos) en el que también aceptaban el almacenamiento de muestras biológicas para la realización de subanálisis, determinaciones que no fueron necesarias para la preparación de esta tesis.

La investigación se realizó siguiendo los principios de la declaración de Helsinki de la 41 Asamblea Médica Mundial celebrada en Hong Kong, en septiembre de 1989 y por el convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina celebrado en Oviedo en Abril de 1997.

#### 3. H. 2. Legales.

En el año en el que se realizó el estudio, la confidencialidad de la información estaba protegida por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. A cada paciente se le asignó un código, de forma que toda la información personal quedase protegida por el responsable del fichero. A pesar de que al inicio del estudio, la Ley 41/2002 que regula de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica no estaba vigente, el estudio cumple todos los requisitos exigidos en dicha ley.

## 4. RESULTADOS

### 4. A. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

Las variables del estudio se exponen en la tabla 14, según la clasificación de factores de riesgo mayores, condicionales, predisponentes y otros.

De los 269 pacientes, el evento por el que fueron incluidos en el estudio (evento índice o primer evento) fue de tipo coronario, cerebral y arterial periférico en el 53%, 32% y 15% de los casos, respectivamente. La **edad** media fue de 60 años, algo mayor en los pacientes con episodios cerebrales y menor en episodios periféricos, con predominio del **sexo** masculino tanto de forma global como por subgrupos de evento.

La proporción de **fumadores** que fumaban en el momento del estudio de forma global fue del (17,1%) destacando por subgrupos en la enfermedad arterial periférica con un 53,7%.

Respecto a la **dislipemia** hay que destacar los valores elevados de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Aunque entre los pacientes coronarios el 84% tenían registrado como antecedente personal la dislipemia, son los enfermos con enfermedad arterial periférica los que presentan cifras más elevadas en el colesterol total y colesterol LDL especialmente frente a los pacientes coronarios.

La gran mayoría de los pacientes son **hipertensos**, siendo mayor la prevalencia de hipertensión significativamente mayor en pacientes con ictus.

La **diabetes** aparece con mayor prevalencia en pacientes con enfermedad vascular periférica y con peor control de ésta, como comprobamos al estudiar el dato de la hemoglobina glicosilada.

La **obesidad** también aparece de forma global como un factor prevalente, especialmente frecuente en pacientes cerebrovasculares.

El 19,7% tenía dos o tres territorios vasculares afectados.

Tabla 14. Factores de riesgo y territorios afectados.

Variables (Factores de riesgo)		Global (n = 269)	Episodio índice			
			Coronario (n = 142; 52.8 %)	Cerebral (n = 86; 32%)	Periférico (n = 41; 15.2%)	p-valor
<b>MAYORES</b>	Edad (años)	59.6 (8.1)	59.3 (8.3)	61.1 (7.1)	57.6 (9.2)	0.058
	Varones	215 (79.9%)	120 (84.5%)	60 (69.8%)	35 (85.4%)	0.017
	Fumadores activos	46 (17.1%)	8 (5.6%)	16 (18.6%)	22 (53.7%)	<0.001
	Fumadores activos/ exfumadores	211 (78.4%)	114 (80.3%)	57 (66.3%)	40 (97.6%)	<0.001
	Dislipemia	203 (75%)	119 (83.8%)	57 (66.3%)	27 (65.9%)	0.004
	Colesterol total (mmol/l)	4.92 (1.03)	4.60 (0.89)	5.15 (1.10)	5.55 (0.93)	<0.001
	Colesterol LDL (mmol/l)	3.08 (0.89)	2.79 (0.74)	3.30 (0.99)	3.62 (0.81)	<0.001
	Colesterol HDL (mmol/l)	1.16 (0.29)	1.13 (0.29)	1.22 (0.30)	1.14 (0.26)	0.04
	Hipertensión. (mmHg)	168 (62.7%)	85 (60.3%)	59 (68.6%)	24 (58.8%)	0.380
	PAS	127 (20)	125 (20)	129 (20)	132 (16)	0.069
	PAD	78 (11)	77 (11)	81 (11)	79 (11)	0.037
	Diabetes	78 (29%)	33 (23.2%)	26 (30.2%)	19 (46.3%)	0.015
	Glucemia basal (mmol/l)	6.54 (2.00)	6.35 (1.76)	6.47 (2.11)	7.36 (2.37)	0.004
	HbA <sub>1c</sub> >7% (%)	28 (38.4%)	9 (30%)	9 (37.5%)	10 (52.3%)	0.188
	<b>CONDICIONALES</b>	Triglicéridos* (mmol/l)	1.29 (0.95;1.82)	1.31 (0.94;1.80)	1.12 (0.88;1.61)	1.49 (1.11;2.34)
Lipoproteína a* (μmol/l)		0.71 (0.34;1.86)	0.85 (0.34;1.87)	0.62 (0.34;1.77)	0.57 (0.34;1.80)	0.3
Homocisteína* (μmol/l)		11.8 (9.5;14.6)	11.9 (10.0;14.8)	11.3 (9.1;14.0)	12.1 (9.0;16.4)	0.2
Fibrinógeno (μmol/l)		10.32 (5.66)	10.23 (4.38)	10.44 (7.33)	10.41 (5.61)	0.7
PCR ultrasensible* (mg/l)		2.5 (1.3;6.1)	2.2 (1.1;5.4)	2.3 (1.1;5.0)	5.0 (2.4;8.0)	0.002

Variables (Factores de riesgo)	Global (n = 269)	Episodio índice				
		Coronario (n = 142; 52.8 %)	Cerebral (n = 86; 32%)	Periférico (n = 41; 15.2%)	p-valor	
	Amiloide A* (mg/l)	4.6	4.4	4.5	6.3	NS
PREDISPONENTES	Obesidad (IMC >30)	90 (33.5%)	45 (31.7%)	32 (37.2%)	13 (31.7%)	0.671
	Peso (Kg)	77.4 (12.1)	78.2 (10.6)	76.8 (13.5)	76.1 (13.8)	0.465
	Perímetro de cintura (cm)	102.9 (11)	103.2 (10)	103 (12.5)	101.9 (11.6)	0.792
	Antecedentes familiares de ECV precoz	55 (20.6%)	35 (24.8%)	13 (15.2%)	7 (17.1%)	0.191
OTROS	Microalbuminuria (%)	39 (14.6%)	20 (14.2%)	11 (12.9%)	8 (19.5%)	0.606
	Creatinina (μmol/l)	95.5 [84.4; 105.2]	98.2 [91.1; 108.5]	87.6 [79.6; 102.4]	90.2 [83.8 ; 102.1]	<0.001
	Estudio carotideo					
	Grosor mediointimal (mm)	0.96 (0.31)	0.96 (0.32)	0.95 (0.32)	0.10 (0.29)	NS
	Nº de placas	0	0	0	3	0.006
	Estenosis >50%	25 (9%)	15 (11%)	4 (5%)	6 (15%)	NS
	Ecocardiograma					
	Alteraciones segmentarias de la contractilidad	103 (39%)	87 (62%)	8 (10%)	8 (20%)	<0.001
	Fración de eyección	58.8% (11.7)	56.6% (12.4)	62% (10.1)	59.4% (10.7)	0.018
	Masa VI/SC (g/m <sup>2</sup> )	104 (31)	109 (34)	99 (28)	96 (27)	0.003
	Estudio enfermedad vascular oculta					
	Diámetro de la aorta abdominal (cm)	1.88 (0.55)	1.90 (0.53)	1.85 (0.60)	1.88 (0.52)	NS

Variables (Factores de riesgo)	Global (n = 269)	Episodio índice			
		Coronario (n = 142; 52.8 %)	Cerebral (n = 86; 32%)	Periférico (n = 41; 15.2%)	p-valor
<b>Aneurisma de aorta abdominal</b>	12 (5%)	8 (6%)	2 (2%)	2 (5%)	NS
<b>Índice tobillo-brazo</b>	0.92 (0.25)	0.98 (0.21)	0.98 (0.21)	0.65 (0.23)	<0.001
<b>Índice tobillo-brazo ≤ 0,9</b>	91 (34%)	37 (26%)	18 (21%)	36.0 (87.8%)	<0.001
<b>Electrocardiograma</b>					
<b>Hipertrofia del ventrículo izquierdo</b>	15 (5%)	5 (3%)	8 (9%)	2 (5%)	NS
<b>Fibrilación auricular</b>	17 (6%)	13 (9%)	1 (1%)	3 (7%)	0.033
<b>Onda Q</b>	61 (23%)	61 (43%)	0	0	<0.001
<b>OTROS</b>					
<b>Antecedentes personales</b>					
Endarterectomía carotídea	6 (2%)	2 (1%)	2 (2%)	2 (5%)	NS
Cirugía vascular de miembros inferiores	18 (7%)	2 (1%)	0 (0)	16 (39%)	<0.001
Revascularización coronaria por angioplastia	70 (26%)	64 (45%)	3 (3%)	3 (7%)	<0.001
Revascularización coronaria por by-pass	24 (9%)	23 (16%)	0 (0)	1 (2%)	<0.001
<b>Enfermedad polivascular</b>					
1 territorio	216 (80.3%)	111 (78.2%)	75 (87.2%)	30 (73.2%)	0.143
2 territorios	46 (17.1%)	26 (18.3%)	11 (12.8%)	9 (22%)	
3 territorios	7 (2.6%)	5 (3.5%)	0 (0%)	2 (4.9%)	

Variables (Factores de riesgo)	Global (n = 269)	Episodio índice			
		Coronario (n = 142; 52.8 %)	Cerebral (n = 86; 32%)	Periférico (n = 41; 15.2%)	p-valor
<b>Eventos recurrentes</b>					< 0.001
Ninguno	202 (75.1%)	111 (78.2%)	67 (77.9%)	24 (58.5%)	
Coronario	31 (11.5%)	22 (15.5%)	2 (2.3%)	7 (17.1%)	
Cerebrovascular	17 (6.3%)	3 (2.1%)	13 (15.1%)	1 (2.4%)	
Enfermedad Arterial	13 (4.8%)	3 (2.1%)	3 (3.5%)	7 (17.1%)	
Periférica					
<b>Antitrombótico</b>	<b>262</b>	<b>141</b>	<b>84</b>	<b>37</b>	<b>0.011</b>
AAS	215 (79.9%)	123 (86.6%)	63 (73.3%)	29 (70.7%)	0.014
Clopidogrel	43 (16%)	10 (7%)	28 (32.6%)	5 (12.2%)	<0.001
Ticlopidina	3 (1.1%)	3 (2.11%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001
Anticoagulantes	18 (6.7%)	12 (8.5%)	2 (2.3%)	4 (9.8%)	NS
Heparina	1 (0.4%)	1 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
<b>Hipertensión</b>	<b>225</b>	<b>136</b>	<b>61</b>	<b>28</b>	<b>NS</b>
Bloqueantes beta	93 (41.3%)	86 (63.2%)	5 (8.2%)	2 (7.1%)	<0.001
IECAs	114 (50.7%)	68 (50%)	33 (54.1%)	13 (46.4%)	NS
ARA II	19 (8.4%)	6 (4.4%)	10 (16.4%)	3 (10.7%)	0.014
Diuréticos	55 (24.4%)	25 (18.4%)	22 (36.1%)	8 (28.6%)	0.024
Bloqueantes alfa	18 (8%)	10 (7.4%)	7 (11.5%)	1 (3.6%)	NS
Calcioantagonistas	57 (25.3%)	28 (20%)	18 (29.5%)	11 (39.3%)	NS
<b>Dislipemia</b>	<b>210</b>	<b>125</b>	<b>58</b>	<b>27</b>	<b>&lt;0.001</b>
Estatinas	157 (74.8%)	111 (88.8%)	33 (56.9%)	13 (48.1%)	<0.001

Variables (Factores de riesgo)	Global (n = 269)	Episodio índice			
		Coronario (n = 142; 52.8 %)	Cerebral (n = 86; 32%)	Periférico (n = 41; 15.2%)	p-valor
Fibratos	2 (1%)	1 (0.8%)	1 (1.7%)	0 (0.6%)	NS
Resinas	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
<b>Diabetes</b>	<b>78</b>	<b>33</b>	<b>26</b>	<b>19</b>	<b>0.015</b>
Insulina	24 (30.8%)	9 (27.3%)	7 (26.9%)	8 (42.1%)	NS
Sulfonilureas	23 (29.5%)	13 (39.4%)	5 (19.2%)	5 (26.3%)	NS
Biguanidas	11 (14.1%)	13 (39.4%)	10 (38.5%)	3 (15.8%)	NS
Inhibidores de alfa-glucosidasas	29 (37.2%)	4 (12.1%)	4 (15.4%)	6 (31.6%)	NS
Metiglinidas	2 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10.5%)	0.057

Los resultados se muestran como medias con su desviación estándar, mediana en las variables que no siguen una distribución normal o frecuencia absoluta con sus porcentajes (%).

\*Variables transformadas logarítmicamente para su comparación (ANOVA) y descritas con las medianas de la distribución original de la variable.

HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica;

NS: no significativo; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada; PCR: proteína C reactiva; ECV: enfermedad cardiovascular.

NS: no significativo; VI/SC: ventrículo izquierdo/superficie corporal

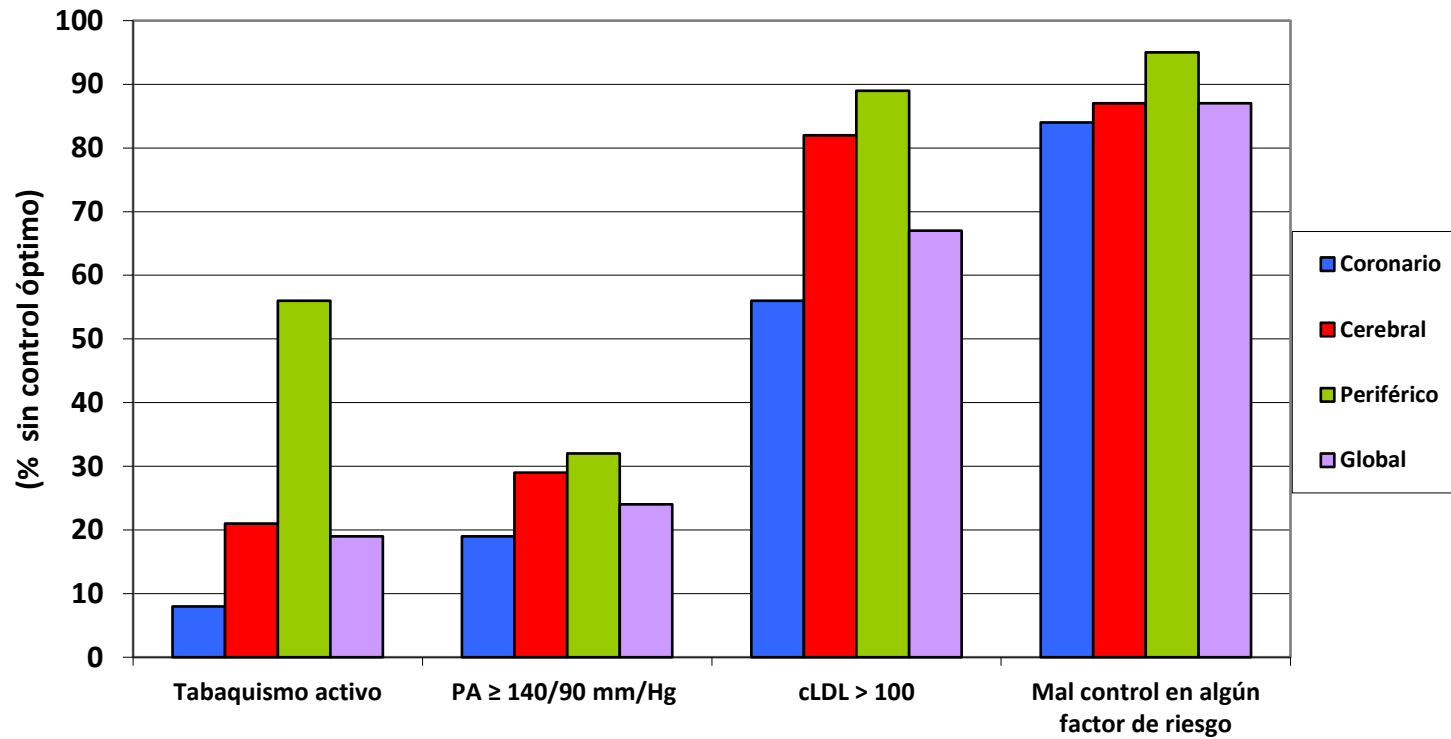
AAS: ácido acetil salicílico; IECAs: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.



Para el análisis del grado de control de los factores de riesgo modificables (Figura 8), se definió como óptimo el valor de LDLc <100 mg/dl y la presión arterial <140/90 mmHg de acuerdo con las recomendaciones de consenso de las principales sociedades científicas vigentes en el momento de la realización del estudio ATP III (125) y JNC 7 (126).

Solamente el 13% de los pacientes presentaba un control óptimo, siendo los pacientes con enfermedad arterial periférica los que peor control global presentaban.

Figura 8. Grado de control de los factores de riesgo. Proporción de pacientes que no alcanzaron el grado de control recomendado por subgrupos, tanto por factor individual como globalmente. Tomado de (127)



Con respecto a los **biomarcadores**, los pacientes con enfermedad vascular periférica mostraron concentraciones superiores de Proteína C Reactiva (PCR) ultrasensible y amiloide sérico, niveles algo superiores de homocisteína y niveles homogéneos de fibrinógeno.

En cuanto al **estudio vascular**, el grosor mediointimal carotideo en ambos lados no fue significativamente superior en los pacientes con enfermedad vascular periférica, sin embargo, la presencia de placas en cualquiera de los dos lados y la afectación bilateral fue significativamente superior. Por otro lado, los pacientes con enfermedad cerebrovascular presentaron estenosis intracraneales (>50% de la luz) en una mayor proporción de pacientes que en los otros dos grupos.

En el **estudio ecocardiográfico**, los pacientes coronarios presentaron mayor masa ventricular<sup>3</sup>, menor fracción de eyección junto con mayor presencia de áreas discinéticas. El diámetro de la aorta abdominal, así como la presencia de aneurismas fue similar en los tres grupos, pero el valor promedio del índice tobillo-brazo (mínimo del valor de ambos lados) fue significativamente menor en el grupo con enfermedad vascular periférica y por tanto mayor la proporción de pacientes con ITB patológico (ITB≤0.9) que en este grupo fue del 88%.

Aunque como se comentó anteriormente los pacientes del grupo coronario presentaban un promedio superior de masa ventricular izquierda, la proporción de pacientes con hipertrofia ventricular evaluada mediante ECG no fue diferente entre los tres grupos.

Casi una cuarta parte del grupo de pacientes coronarios presentaron **antecedentes familiares** de enfermedad cardiovascular precoz, pero esta proporción no fue significativamente superior a la de los otros dos grupos. Sí fue superior la proporción de intervenciones revascularizadoras, especialmente angioplastia (45%), pero también by-pass (16%). Por su parte el 39% de los pacientes en el grupo de enfermedad vascular periférica habían necesitado cirugía de revascularización.

---

<sup>3</sup> Masa ventricular corregida por la superficie corporal estimada mediante la fórmula de Dubois.

Respecto al **tratamiento**:

- La mayoría (97%) de los pacientes recibían tratamiento antitrombótico, en menor proporción en los pacientes con enfermedad vascular periférica (90.2%). El ácido acetil salicílico fue el fármaco más empleado.
- Entre los fármacos antihipertensivos, los fármacos betabloqueantes y los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, fueron los más empleados, sobre todo en pacientes coronarios.
- Sólo el 59% de los pacientes tenían prescritas estatinas después del evento, siendo su uso más frecuente en pacientes coronarios entre los que alcanza el 78%.
- La mayor prevalencia de diabetes en los pacientes con enfermedad vascular periférica condicionó un mayor el uso de la mayoría de antidiabéticos orales e insulina en este grupo.

Como vemos en esta primera descripción de los pacientes, los enfermos con enfermedad arterial periférica presentan más factores de riesgo y están peor controlados.

#### 4. B. PERFIL DE RIESGO.

##### 4. B.1. Estimación del riesgo de evento cardiovascular según las distintas escalas.

Uno de los objetivos específicos de nuestro trabajo es cuantificar el nivel de riesgo de nuevo evento utilizando las distintas escalas.

En la siguiente tabla representamos el riesgo basal tras el evento índice para el conjunto y por subtipos del mismo.

Tabla 15. Estratificación del riesgo cardiovascular por las funciones Framingham, REGICOR, SCORE, REACH, TIMI y SMART según evento índice.

Función de Riesgo	Riesgo Absoluto	Global (n = 268)	Coronario (n = 141; 52.6 %)	Cerebrovascular (n = 86; 32.1%)	Enfermedad Arterial Periférica (n = 41; 15.3%)	p-valor
Framingham-Wilson	Bajo <10%	105 (39.2%)	66 (46.8%)	31 (36%)	8 (19.5%)	<0.001
	Medio [10-19%]	97 (36.2%)	54 (38.3%)	33 (38.4%)	10 (24.4%)	
	Alto ≥20%	66 (24.6%)	21 (14.9%)	22 (25.6%)	23 (56.1%)	
REGICOR	Bajo <5%	151 (56.3%)	92 (65.2%)	46 (53.5%)	13 (31.7%)	<0.001
	Medio [5-9%]	83 (31%)	41 (29.1%)	27 (31.4%)	15 (36.6%)	
	Alto ≥10%	34 (12.7%)	8 (5.7%)	13 (15.1%)	13 (31.7%)	
SCORE†	Bajo <1%	56 (20.9%)	35 (24.8%)	14 (16.3%)	7 (17.1%)	<0.001
	Medio [1-4%]	117 (43.7%)	71 (50.4%)	36 (41.9%)	10 (24.4%)	
	Alto ≥5%	95 (35.4%)	35 (24.8%)	36 (41.9%)	24 (58.5%)	
REACH	Bajo <5%	102 (37.9%)	71 (50%)	22 (25.6%)	9 (22%)	<0.001
	Medio 5-10%	140 (52%)	55 (38.7%)	62 (72.1%)	23 (56%)	
	Alto ≥10%	27 (10%)	16 (11.3%)	2 (2.3%)	9 (22%)	
TIMI	Bajo 0 puntos	14 (5.2%)	2 (1.4%)	12 (14%)	0 (0%)	<0.001
	Medio 1-2 puntos	181 (67.3%)	111 (78.2%)	57 (66.3%)	13 (31.7%)	
	Alto ≥3 puntos	74 (27.5%)	29 (20.4%)	17 (19.8%)	28 (68.3%)	
SMART	Bajo <8 puntos	51 (19.2%)	17 (12.1%)	27 (31.8%)	7 (17.1%)	<0.001
	Medio 8-11 puntos	130 (48.9%)	79 (56.4%)	39 (45.9%)	12 (29.3%)	
	Alto >11 puntos	85 (32%)	44 (31.4%)	19 (22.4%)	22 (53.7%)	

† SCORE. El riesgo en pacientes diabéticos se calculó multiplicando por 3 en hombres y por 5 en mujeres.

REGICOR: (Registre Gironi del Cor). SCORE *Systematic* COronary Risk Evaluation. SMART: Second manifestations of ARterial disease.

REACH: REDuction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)

### **Riesgo cardiovascular en primer evento:**

Si atendemos al porcentaje de pacientes clasificados en cada nivel de riesgo por las escalas, se observa que las escalas de REGICOR y Framingham clasifican a estos pacientes mayoritariamente en el grupo de **riesgo bajo**, mientras REACH y SCORE lo hacen en el grupo de **riesgo medio**.

En el caso de los considerados como **riesgo alto**, SCORE es la que clasifica en esta categoría a un mayor porcentaje de pacientes (35.4%), seguida de SMART (32%) y por último REACH que sólo considera de alto riesgo un 10% de ellos.

### **Riesgo por subgrupos.**

El porcentaje de pacientes clasificados dentro de cada nivel de riesgo es diferente en función del subgrupo de tipo de primer evento del que hablemos. Así, mientras SMART clasifica un mayor porcentaje de pacientes con evento índice de tipo coronario en el grupo de riesgo alto (31%), es SCORE el que hace lo propio para el grupo de enfermedad cerebrovascular (41.9%) y TIMI en el subgrupo de enfermedad arterial periférica (68.3%).

#### 4. C. SUPERVIVENCIA.

Durante una mediana de seguimiento de 4.82 años (RIC: 4.08-5.46) se produjeron 61 nuevos eventos (22.7%). Hubo 6 pacientes perdidos durante el seguimiento (1 cambió de residencia y 5 abandonaron debido al diagnóstico de neoplasia). La tasa de incidencia de evento fue de 5.2 por 100 personas-año para todo el grupo, pero significativamente mayor en el grupo de enfermedad arterial periférica (9.9 por 100 personas-año, valor  $p = 0.016$ ). El riesgo acumulado de Nelson-Aalen a los 5 años fue del 24.2%. Los pacientes eran propensos a tener el nuevo evento en el mismo territorio vascular, pero los pacientes del grupo de enfermedad arterial periférica también tenían un mayor riesgo de tener un evento coronario en comparación con los del grupo cerebrovascular ( $p < 0.001$ ).

Los **modelos univariados de Cox** (Tabla 16) mostraron que la diabetes, el tabaquismo actual y el nivel de colesterol total se asociaron significativamente con un mayor riesgo de nuevo evento. En comparación con el grupo coronario, solo el grupo de enfermedad arterial periférica mostró un mayor riesgo. La microalbuminuria, la enfermedad polivascular, el ITB patológico, la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca y el estar en el grupo de alto riesgo de cualquier función también aumentaron el riesgo. Los pacientes en el grupo de mayor riesgo de cualquiera de las escalas tenían un riesgo 2 y 3 veces mayor de nuevo evento.

Los **modelos multivariados** se muestran en las siguientes tablas. La tabla 16 incluye el Modelo 0 (variables de riesgo cardiovascular clásicas), el Modelo 1 (Modelo 0 más variables predictoras seleccionadas después del análisis univariado) y los Modelos 2, 3 y 4, que incluyen las escalas de prevención primaria de Framingham, REGICOR y SCORE; la tabla 17 incluye los modelos 0, 1 y las escalas de prevención secundaria SMART, REACH y TIMI etiquetados como modelos 5, 6 y 7 respectivamente. Recordamos que, además de estas, en cada modelo multivariado se añadieron aquellas que mostraron asociación en el análisis univariado siempre que no estuvieran ya incluidas en la escala original.

En el modelo 1, la diabetes, la enfermedad polivascular, la microalbuminuria y la insuficiencia cardíaca se mantuvieron como predictores independientes de un nuevo evento vascular. Después del ajuste por enfermedad polivascular, microalbuminuria,

ITB $\leq$ 0.9, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y tipo de evento índice, el coeficiente para categorías de alto riesgo de Framingham, REGICOR y SCORE cambia 68%, 78% y 86% respectivamente. Estos cambios no se observaron en los modelos REACH y TIMI cuando se ajustaron por el resto de covariables. Según la escala R<sup>2</sup>, la proporción de varianza explicada por cualquiera de los modelos de regresión fue de entre 17 y 20%.

Las curvas de supervivencia de **Kaplan-Meier** (Figura 9) nos muestran que, en todas las escalas, los pacientes clasificados de alto riesgo tienen menor supervivencia. Según Framingham, SCORE, REGICOR y SMART más del 50% sobreviven durante el periodo de seguimiento. En las figuras se observa que aquellos pacientes clasificados en el grupo de riesgo alto por cualquiera de las escalas o puntuaciones tienen una menor supervivencia en comparación con los de riesgo medio y bajo, diferencia que se hace manifiesta a partir de los primeros meses de seguimiento.



Tabla 16. Modelos de Regresión de Cox univariado y multivariado para nuevo evento para escalas de prevención primaria.

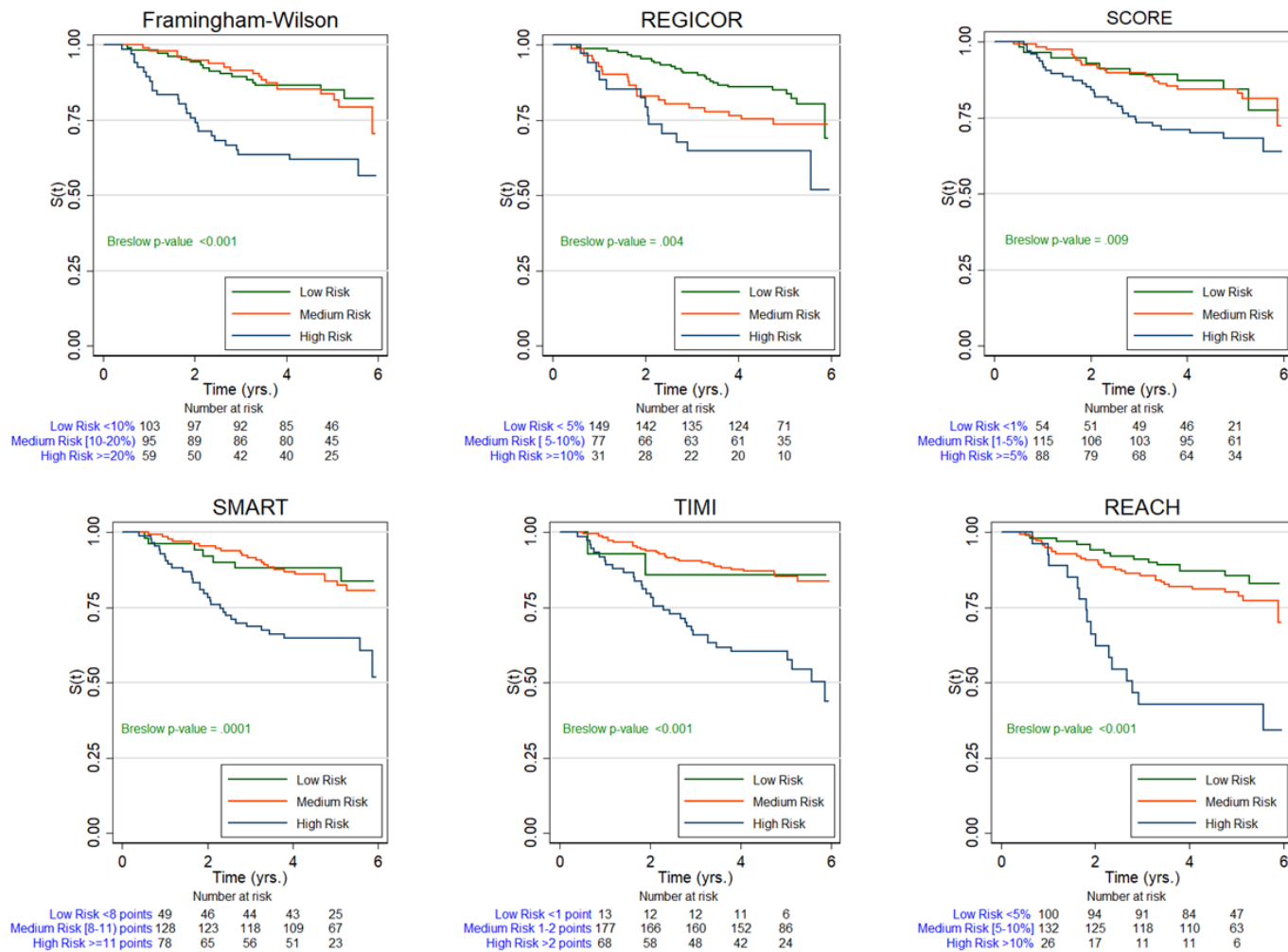
Variables	Univariado		Multivariado									
	HR (IC 95%)	p-valor	Model 0		Model 1		Model 2 Framingham-W		Model 3 REGICOR		Model 4 SCORE†	
			HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor
<b>Edad</b>	1.03 (0.99-1.06)	0.100	1.16 (0.97-1.39)	0.095	1.08 (0.89-1.3)	0.435						
<b>Sexo</b>	0.94 (0.51-1.73)	0.832	0.92 (0.49-1.76)	0.808	0.69 (0.35-1.35)	0.278						
<b>Fumador actual</b>	1.97 (1.11-3.49)	0.020	1.72 (0.88-3.36)	0.115	1.48 (0.72-3.03)	0.289						
<b>Colesterol</b>												
<b>2<sup>nd</sup> cuartil</b>	1.89 (0.83-4.27)	0.127	1.7 (0.73-3.93)	0.215	2.02 (0.83-4.93)	0.123						
<b>3<sup>rd</sup> cuartil</b>	2.44 (1.11-5.36)	0.026	2.16 (0.92-5.06)	0.077	2.29 (0.97-5.45)	0.06						
<b>4<sup>th</sup> cuartil</b>	1.84 (0.80-4.20)	0.149	1.7 (0.72-4.01)	0.23	2.01 (0.81-4.97)	0.132						
<b>Hipertension</b>	1.63 (0.92-2.89)	0.093	1.12 (0.58-2.15)	0.745	0.71 (0.35-1.45)	0.354						
<b>Diabetes</b>	2.55 (1.54-4.23)	<0.001	2.62 (1.47-4.67)	0.001	2.27 (1.21-4.26)	0.011						
<b>Obesidad</b>	0.96 (0.56-1.64)	0.882										
<b>Enf. Polivascular</b>												
<b>2 territorios</b>	1.81 (1-3.28)	0.0499			1.06 (0.5-2.24)	0.884	1.24 (0.63-2.43)	0.536	1.29 (0.65-2.56)	0.464	1.35 (0.69-2.64)	0.374
<b>3 territorios</b>	5.6 (2.2-14.25)	<0.001			3.86 (1.26-11.81)	0.018	3.89 (1.36-11.1)	0.011	3.71 (1.32-10.42)	0.013	4.03 (1.42-11.4)	0.009
<b>Microalbuminuria</b>	3.55 (2.06-6.11)	<0.001			2.65 (1.39-5.07)	0.003	2.55 (1.39-4.68)	0.003	2.68 (1.48-4.88)	0.001	2.56 (1.4-4.68)	0.002
<b>ITB ≤0.9 (bilateral)</b>	2.34 (1.41-3.86)	<0.001			1.4 (0.72-2.74)	0.326	1.35 (0.7-2.63)	0.369	1.45 (0.76-2.79)	0.261	1.42 (0.75-2.7)	0.278
<b>AP FA</b>	2.76 (1.31-5.82)	0.007			1.66 (0.7-3.99)	0.253	1.58 (0.69-3.65)	0.28	1.58 (0.68-3.67)	0.285	1.64 (0.71-3.78)	0.246
<b>Insuf. Cardiaca</b>	3.11 (1.34-7.25)	0.0085			2.7 (1.08-6.73)	0.033	3.02 (1.21-7.51)	0.018	2.91 (1.16-7.32)	0.023	3.1 (1.26-7.63)	0.014
<b>Evento índice</b>												
<b>Coronario</b>	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
<b>Cerebrovascular</b>	1.07 (0.59-1.94)	0.822	0.87 (0.47-1.62)	0.663	1.2 (0.6-2.41)	0.605	1.45 (0.75-2.78)	0.268	1.47 (0.76-2.83)	0.25	1.43 (0.74-2.77)	0.287
<b>EAP</b>	2.27 (1.21-4.26)	0.010	1.27 (0.59-2.77)	0.54	1.19 (0.53-2.71)	0.67	1.86 (0.9-3.86)	0.094	1.96 (0.96-4.03)	0.066	1.89 (0.92-3.87)	0.083
<b>Framingham-W</b>												
<b>&lt;10%</b>	Ref	-					Ref	-				
<b>10-19%</b>	1.19 (0.61-2.34)	0.612					0.84 (0.41-1.69)	0.615				
<b>≥ 20%</b>	3.08 (1.65-5.75)	<0.001					1.44 (0.7-2.94)	0.318				
<b>REGICOR</b>												
<b>&lt;5%</b>	Ref	-							Ref	-		
<b>5-9%</b>	1.63 (0.92-2.9)	0.096							1.14 (0.61-2.12)	0.691		
<b>≥10%</b>	2.71 (1.39-5.27)	0.003							1.25 (0.58-2.68)	0.574		
<b>SCORE†</b>												
<b>&lt;1%</b>	Ref	-							Ref	-		
<b>1-4%</b>	1.06(0.48-2.31)	0.888									0.74 (0.33-1.69)	0.478
<b>≥ 5%</b>	2.14(1.01-4.5)	0.0461									1.11 (0.5-2.47)	0.793
<b>Gronnesby‡</b>					0.203		0.25		0.29		0.1	
<b>Nagelkerke's R²</b>					0.177		0.147		0.145		0.144	

Tabla 17. Modelos de Regresión de Cox univariado y multivariado para nuevo evento para escalas de prevención secundaria.

Variables	Univariado		Multivariado									
	HR (IC 95%)	p-valor	Model 0		Model 1		Model 5 SMART		Model 6 REACH		Model 7 TIMI	
			HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor	HR (IC95%)	p-valor
Edad	1.03 (0.99-1.06)	0.100	1.16 (0.97-1.39)	0.095	1.08 (0.89-1.3)	0.435						
Sexo	0.94 (0.51-1.73)	0.832	0.92 (0.49-1.76)	0.808	0.69 (0.35-1.35)	0.278						
Fumador actual	1.97 (1.11-3.49)	0.020	1.72 (0.88-3.36)	0.115	1.48 (0.72-3.03)	0.289						
Colesterol												
2 <sup>nd</sup> cuartil	1.89 (0.83-4.27)	0.127	1.7 (0.73-3.93)	0.215	2.02 (0.83-4.93)	0.123						
3 <sup>rd</sup> cuartil	2.44 (1.11-5.36)	0.026	2.16 (0.92-5.06)	0.077	2.29 (0.97-5.45)	0.06						
4 <sup>th</sup> cuartil	1.84 (0.80-4.20)	0.149	1.7 (0.72-4.01)	0.23	2.01 (0.81-4.97)	0.132						
Hipertension	1.63 (0.92-2.89)	0.093	1.12 (0.58-2.15)	0.745	0.71 (0.35-1.45)	0.354						
Diabetes	2.55 (1.54-4.23)	<0.001	2.62 (1.47-4.67)	0.001	2.27 (1.21-4.26)	0.011						
Obesidad	0.96 (0.56-1.64)	0.882										
Enf. Polivascular												
2 territorios	1.81 (1-3.28)	0.0499			1.06 (0.5-2.24)	0.884					0.97 (0.49-1.93)	0.935
3 territorios	5.6 (2.2-14.25)	<0.001			3.86 (1.26-11.81)	0.018					3.29 (1.18-9.13)	0.022
Microalbuminuria	3.55 (2.06-6.11)	<0.001			2.65 (1.39-5.07)	0.003			2.75 (1.54-4.91)	0.001		
ITB ≤0.9 (bilateral)	2.34 (1.41-3.86)	<0.001			1.4 (0.72-2.74)	0.326			1.37 (0.75-2.5)	0.312	1.55 (0.84-2.86)	0.161
PA FA	2.76 (1.31-5.82)	0.007			1.66 (0.7-3.99)	0.253					2.19 (1-4.8)	0.05
Insuf. Cardiaca	3.11 (1.34-7.25)	0.0085			2.7 (1.08-6.73)	0.033						
Evento índice												
Coronario	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
Cerebrovascular	1.07 (0.59-1.94)	0.822	0.87 (0.47-1.62)	0.663	1.2 (0.6-2.41)	0.605	1.28 (0.7-2.36)	0.42	1.33 (0.69-2.55)	0.392	1.33 (0.7-2.52)	0.389
EAP	2.27 (1.21-4.26)	0.010	1.27 (0.59-2.77)	0.54	1.19 (0.53-2.71)	0.67	1.9 (1-3.63)	0.05	1.68 (0.84-3.35)	0.139	1.14 (0.54-2.39)	0.731
SMART (points)												
<8	Ref	-					Ref	-				
8-11	1.61 (0.82-3.16)	0.169					1.26 (0.53-2.98)	0.596				
>11	3.17 (1.55-6.5)	0.001					3.11 (1.34-7.23)	0.008				
REACH‡												
<5%									Ref.	-		
5-10%	1.52(0.82-2.82)	0.189							1.05 (0.54-2.03)	0.891		
≥10%	5.74(2.83-11.7)	<0.001							3.07 (1.38-6.86)	0.006		
B-TIMI (points)												
<1											Ref.	-
1-2	0.99(0.24-4.19)	0.995									1 (0.23-4.37)	0.999
≥3	3.68(0.88-15.3)	0.074									2.79 (0.62-12.58)	0.182
Grønnesby‡					0.203		0.23		0.16		0.12	
Nagelkerke's R <sup>2</sup>					0.177		0.15		0.147		0.153	

‡ Test ómnibus de Grønnesby y Borgan (p-value). ITB: Índice tobillo-brazo. IMC: Índice de Masa Corporal. AP FA: Antecedente personal de Fibrilación Auricular. EAP: Enfermedad Arterial Periférica.

Figura 9. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la estratificación del riesgo según los puntos de corte habituales de las escalas Framingham, REGICOR, SCORE, SMART, TIMI y REACH.



#### 4. D. RENDIMIENTO GLOBAL DE LOS MODELOS.

En esta sección desarrollaremos los diferentes indicadores de mejora del rendimiento de los modelos mencionados en la sección de metodología. Para ello se compararán modelos que solo incluyeron la estratificación en nivel bajo, medio y alto de riesgo según cada escala/puntuación (modelos simples s.2 hasta s.7) frente al modelo múltiple que surge de añadirle las variables número de territorios vasculares afectados, microalbuminuria patológica, índice tobillo-brazo patológico, antecedentes personales de fibrilación auricular, antecedente personal de insuficiencia cardiaca y tipo de evento índice (modelos ampliados a.2 hasta a.7). De manera análogas se construyeron modelos que incluyeron la puntuación o la probabilidad obtenida en la escala de manera continua o discreta respectivamente, de nuevo en versión simple (modelos s.9 a s.14) y ampliada (modelos a.9 hasta a.14)

Si alguna de las variables mencionadas ya estaba incluida en la escala o puntuación sobre la que se construyó la estratificación del riesgo, el modelo múltiple no se ajustó por dicha variable.

#### 4. D. 1. Análisis logístico.

##### 4. D. 1. 1. Pseudo-R<sup>2</sup> (Nagelkerke).

En la siguiente tabla se incluye R<sup>2</sup> de Nagelkerke, así como los likelihood ratio test de cada modelo en su versión simple frente al modelo ampliado.

Tabla 18. Análisis logístico del rendimiento global de los modelos con R<sup>2</sup> de Nagelkerke y Likelihood Ratio.

	R2 SIMPLE	R2 AMPLIADO	LIKELIHOOD RATIO SIMPLE	LIKELIHOOD RATIO AMPLIADO	LIKELIHOOD RATIO CHI-CUADRADO	p-valor
<b>MODELO 1</b>	0.134	0.265	24.07	49.09	25.01	< 0.001
<b>MODELO 2</b>	0.068	0.217	12.16	39.79	27.63	< 0.001
<b>MODELO 3</b>	0.043	0.214	7.62	39.11	31.49	< 0.001
<b>MODELO 4</b>	0.013	0.215	2.36	39.30	36.94	< 0.001
<b>MODELO 5</b>	0.083	0.216	14.77	39.49	24.71	< 0.001
<b>MODELO 6</b>	0.098	0.206	17.63	37.92	20.28	0.002
<b>MODELO 7</b>	0.131	0.216	23.96	39.83	15.86	0.014
<b>MODELO 8</b>	0.134	0.265	24.07	49.09	25.01	< 0.001
<b>MODELO 9</b>	0.085	0.222	15.28	40.72	25.43	< 0.001
<b>MODELO 10</b>	0.0877	0.223	15.61	40.97	25.35	< 0.001
<b>MODELO 11</b>	0.043	0.214	7.54	39.25	31.71	< 0.001
<b>MODELO 12</b>	0.093	0.213	16.50	38.96	22.46	< 0.001
<b>MODELO 13</b>	0.153	0.223	28.12	41.39	13.27	0.038
<b>MODELO 14</b>	0.211	0.240	39.57	44.77	5.19	0.518

Como se puede observar, a excepción del modelo 14, la inclusión de las variables aumenta significativamente la verosimilitud de todos los modelos. Mientras la variabilidad explicada por los modelos simples está alrededor del 13-15%, los valores de pseudo-R<sup>2</sup> de los modelos ampliados explican algo más del 20%, lo que también se aprecia en su mayor verosimilitud

El modelo 14 utiliza la puntuación TIMI sin categorizar, R<sup>2</sup> y la verosimilitud del modelo no experimentan una mejoría significativa con el ajuste, en parte debido a que el modelo simple presenta un R<sup>2</sup> elevado (R<sup>2</sup> simple=0.21, R<sup>2</sup> ampliado =0.24).

#### 4. D. 1. 2. Brier Score.

Los valores de este índice para los 14 modelos logísticos en su versión simple y ampliada se recogen en la siguiente tabla. Como se explican en la sección de metodología, el valor de este índice depende de la frecuencia del desenlace y por tanto es recomendable escalarlo al máximo valor alcanzable.

Tabla 19. Análisis logístico del rendimiento global de los modelos con Brier Score (%).

	<b>BRIER SCORE SIMPLE</b>	<b>BRIER SCORE AMPLIADO</b>	<b>BRIER SCORE MAX.SIMPLE</b>	<b>BRIER SCORE MAX.AMPLIADO</b>	<b>BRIER SCORE ESCALADO.SIMPLE</b>	<b>BRIER SCORE ESCALADO.AMPLIADO</b>
<b>MODELO 1</b>	15	13	75	17	10	21
<b>MODELO 2</b>	16	14	17	17	5	18
<b>MODELO 3</b>	17	14	17	17	3	17
<b>MODELO 4</b>	17	14	17	17	0.8	18
<b>MODELO 5</b>	16	14	17	17	5	17
<b>MODELO 6</b>	16	14	17	17	7	17
<b>MODELO 7</b>	15	14	17	17	10	18
<b>MODELO 8</b>	15	13	17	17	10	21
<b>MODELO 9</b>	16	14	17	17	6	18
<b>MODELO 10</b>	16	14	17	17	6	18
<b>MODELO 11</b>	17	14	17	17	3	18
<b>MODELO 12</b>	16	14	17	17	7	17
<b>MODELO 13</b>	15	14	17	17	12	18
<b>MODELO 14</b>	14	14	17	17	17	19

Este índice tiene una interpretación muy parecida al  $R^2$  en términos de variabilidad explicada que, como ocurría antes, es razonablemente elevada. Como ya se observó en el apartado anterior, este indicador aumentó en todos los modelos excepto en aquellos en los que ya era elevado, en concreto en el modelo14 (timí ampliado).



#### 4. D. 2. Análisis de supervivencia.

##### 4. D. 2. 1. Pseudo- $R^2$ (Nagelkerke).

La interpretación de la estimación de  $R^2$  en modelos de Cox es similar a lo explicado previamente para el modelo logístico; nos estima que proporción de la variabilidad de la variable dependiente es explicada por las variables independientes incluidas en el modelo; en realidad procede en gran medida de la extensión del modelo lineal de Nagelkerke.

En la siguiente tabla se exponen las estimaciones para de  $R^2$  escalado (respecto a máximo valor alcanzable) que, a diferencia del obtenido para la regresión logística, tiene en cuenta la naturaleza censurada de los datos.

Tabla 20. Estimaciones de R<sup>2</sup> escalado para todos los modelos y evaluación del cambio en la verosimilitud del modelo al añadir nuevas variables.

	R2 SIMPLE	R2 AMPLIADO	LIKELIHOOD RATIO BASE	LIKELIHOOD RATIO AMPLIADO	LIKELIHOOD RATIO	G.L	p-valor
<b>MODELO 1</b>	0.100	0.195	24.97	50.23	25.01	6	< 0.001
<b>MODELO 2</b>	0.053	0.162	13.002	41.27	27.63	6	< 0.001
<b>MODELO 3</b>	0.035	0.159	8.69	40.61	31.49	6	< 0.001
<b>MODELO 4</b>	0.009	0.159	2.16	40.42	36.94	6	< 0.001
<b>MODELO 5</b>	0.065	0.163	16.05	41.34	24.71	6	< 0.001
<b>MODELO 6</b>	0.074	0.154	18.63	39.46	20.28	6	0.002
<b>MODELO 7</b>	0.093	0.160	23.39	41.00	15.86	6	0.014
<b>MODELO 8</b>	0.100	0.195	24.97	50.23	25.01	6	< 0.001
<b>MODELO 9</b>	0.063	0.162	15.58	41.20	25.43	6	< 0.001
<b>MODELO 10</b>	0.062	0.161	15.46	41.04	25.35	6	< 0.001
<b>MODELO 11</b>	0.027	0.158	6.62	40.21	31.71	6	< 0.001
<b>MODELO 12</b>	0.069	0.159	17.03	40.22	22.46	6	< 0.001
<b>MODELO 13</b>	0.106	0.158	27.05	40.37	13.27	6	0.038
<b>MODELO 14</b>	0.152	0.176	39.58	45.48	5.19	6	0.518

Como se puede observar, los valores de R<sup>2</sup> son inferiores a los obtenidos en los modelos logísticos, pero, como sucedía en los modelos logísticos, todos mejoran al añadir las variables.

A diferencia de lo que ocurría con los modelos logísticos binarios, el estadístico Brier's score no se puede obtener directamente debido a las censuras (111).

#### 4. E. DISCRIMINACIÓN.

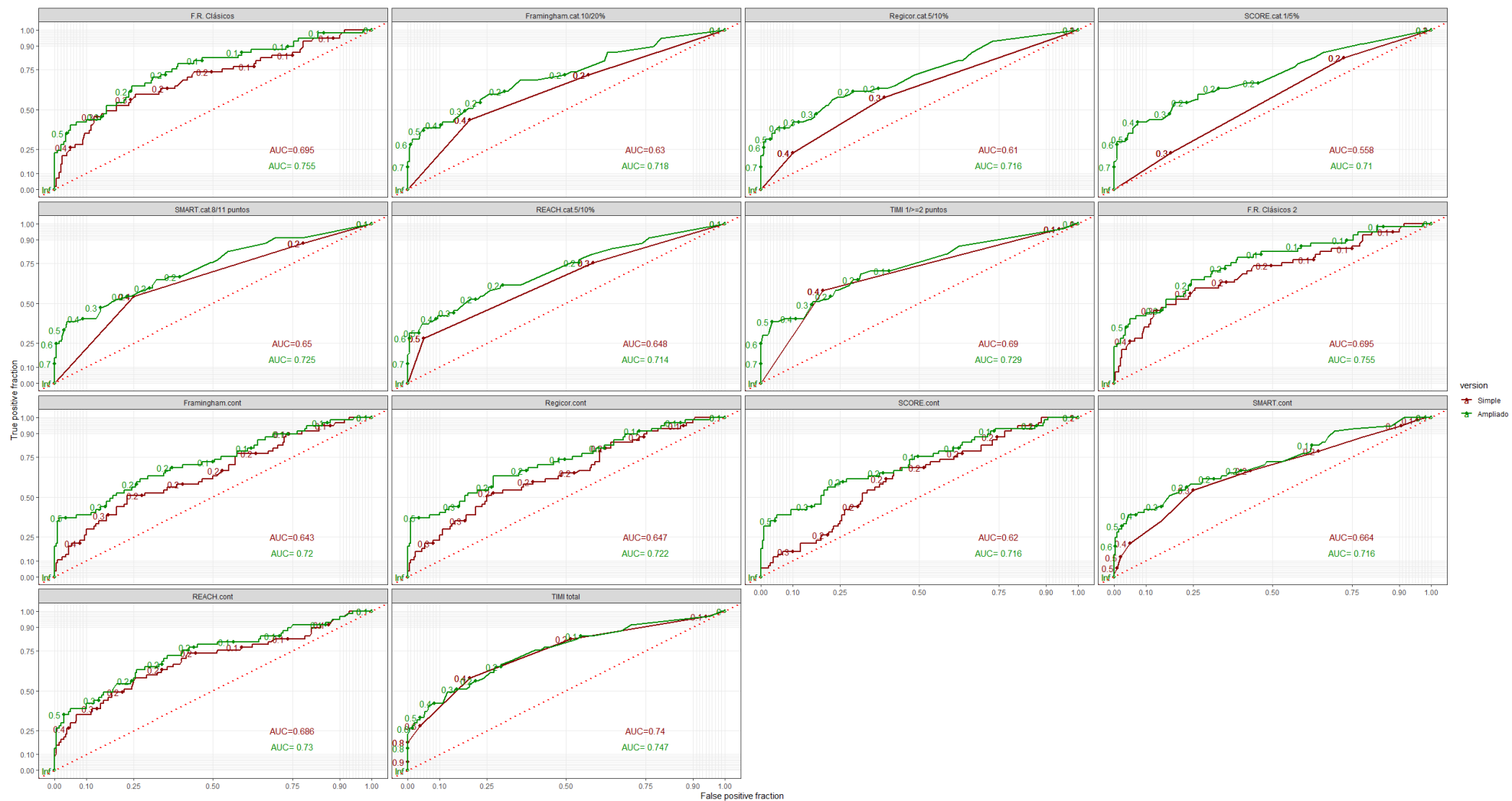
##### 4. E. 1. Análisis logístico.

##### 4. E. 1. 1. Área bajo la curva.

Entre los c-index (índices de concordancia), probablemente el más conocido y utilizado es el área bajo a curva ROC (AUC). Recordemos que este índice señala la probabilidad de que dados dos sujetos (uno que tiene evento y otro que no) el modelo le asigna una mayor probabilidad de evento al primero, o dicho de otro modo la probabilidad de una clasificación correcta dado un par de pacientes uno con evento y el otro sin el desenlace o proporción de pares (evento/no evento) en los que el modelo asigna mayor probabilidad al que tiene evento.

Como se puede apreciar en la figura 10 la capacidad discriminativa fue similar en todas las escalas (0.70-0.75) y excepto en SCORE, las variables añadías no produjeron un cambio importante en este índice.

Figura 10. Cambio en la AUC con la introducción de nuevas variables en el modelo logístico binario.



#### 4. E. 1. 2. Integrated Discrimination Index (IDI).

La pendiente de discriminación (discrimination slope) es la diferencia entre los promedios de la probabilidad predicha por el modelo para los sujetos con evento y los sujetos sin evento. En principio, un modelo debería obtener probabilidades predichas superiores para los sujetos con evento que sin él.

A partir de esta pendiente se construye el Índice de Mejoría de la Discriminación (Integrated Discrimination Index o IDI), siendo la diferencia entre las pendientes de discriminación de los modelos (ampliado vs. simple). Analiza si las variables añadidas al modelo mejoran su capacidad discriminativa, y por lo tanto representa lo que mejora en promedio el nuevo modelo en cuanto a la predicción de más verdaderos eventos, descontando lo que empeora por la predicción de falsos eventos; la diferencia de medias es el IDI. En la siguiente tabla se muestran los valores de IDI para todos los modelos. Cuando en vez de la diferencia se utiliza la razón, obtenemos la versión relativa del mismo índice (Relative IDI).

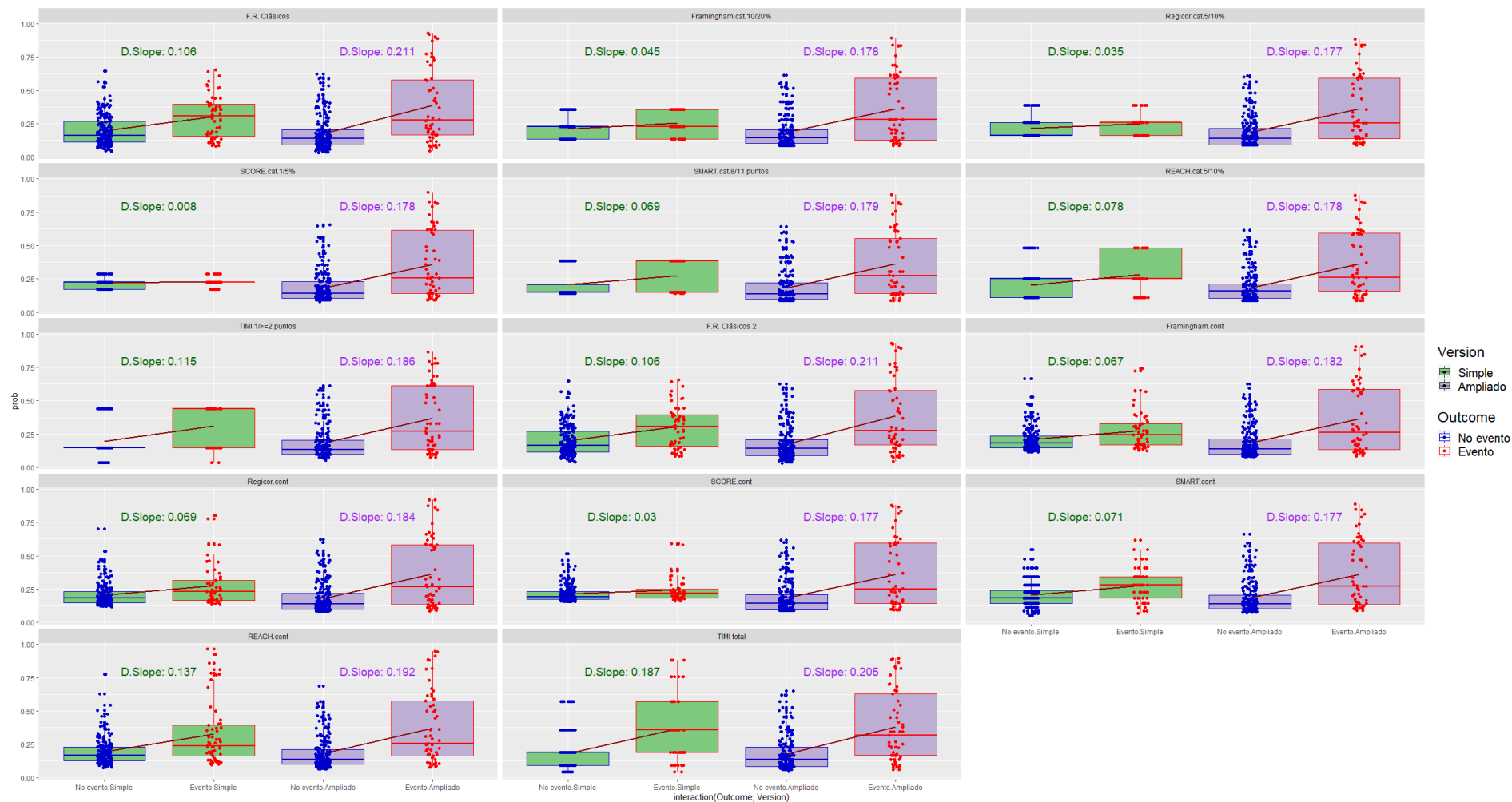
Tabla 21. Pendiente de discriminación (slope) e IDI (Integrated Discrimination Index).

	<b>SLOPE. SIMPLE</b>	<b>SLOPE. AMPLIADO</b>	<b>IDI</b>	<b>p-valor</b>
<b>MODELO 1</b>	0.106	0.211	0.105 [ 0.0496 - 0.1618]	< 0.001
<b>MODELO 2</b>	0.045	0.178	0.132 [ 0.0722 - 0.1934]	< 0.001
<b>MODELO 3</b>	0.035	0.177	0.142 [ 0.0817 - 0.2022]	0
<b>MODELO 4</b>	0.008	0.178	0.169 [ 0.1037 - 0.2351]	0
<b>MODELO 5</b>	0.069	0.179	0.109 [ 0.0552 - 0.1635]	< 0.001
<b>MODELO 6</b>	0.078	0.178	0.100 [ 0.0521 - 0.1495]	< 0.001
<b>MODELO 7</b>	0.115	0.186	0.071 [ 0.027 - 0.1161]	< 0.001
<b>MODELO 8</b>	0.106	0.211	0.105 [ 0.0496 - 0.1618]	< 0.001
<b>MODELO 9</b>	0.067	0.182	0.115 [ 0.0597 - 0.172]	< 0.001
<b>MODELO 10</b>	0.069	0.184	0.114 [ 0.0587 - 0.17]	< 0.001
<b>MODELO 11</b>	0.030	0.177	0.146 [ 0.0848 - 0.2084]	0
<b>MODELO 12</b>	0.071	0.177	0.106 [ 0.0555 - 0.1566]	< 0.001
<b>MODELO 13</b>	0.137	0.192	0.055 [ 0.0193 - 0.0919]	0.002
<b>MODELO 14</b>	0.187	0.205	0.018 [ -0.0027 - 0.04]	0.086

Como se observa, los modelos que experimentan una mayor mejoría con la adición de las nuevas variables son aquellos que en su versión simple tienen pendientes bajas.

En los siguientes gráficos de cajas se representan las probabilidades en aquellos que tuvieron evento (puntos rojos) y en los que no (puntos azules) para la versión simple (cajas verdes) y ampliada (cajas moradas) de cada modelo. Aunque como hemos señalado la pendiente (IDI) es en realidad la diferencia de medias señalada por las líneas rectas, los gráficos de cajas nos permiten ver que, en comparación con las medianas, puede que las diferencias entre las medias sobreestimen las pendientes y por tanto la mejoría del modelo, convirtiendo en relevantes las correcciones del sobreajuste (ver más adelante)

Figura 11. Gráficos de cajas de los Integrated Discrimination Index para las versiones simples y ampliadas de los 14 modelos





#### 4. E. 2. Análisis de supervivencia.

##### 4. E. 2. 1. c de Harrell.

La capacidad discriminativa de cada modelo se ha estimado mediante el estadístico c de Harrell. El cambio en este índice tanto entre el modelo univariado y multivariado se recoge en la tabla 22.

Así, el modelo que incluyó 6 factores de riesgo clásicos obtuvo el poder discriminativo más alto y la adición de nuevas variables lo mejoró ligeramente.

Como se describió en la sección metodológica, la evaluación de dicho cambio se hizo para la cohorte completa, pero también para un subconjunto aleatorio con estratificación por grupo de evento índice de la muestra (test set) tras haber obtenido los modelos correspondientes a partir de otro subconjunto diferente (training set). Este escenario train+test trata de reducir la esperable sobrestimación del índice que se obtiene en la cohorte completa.

En ambos escenarios, las funciones de riesgo en prevención secundaria obtuvieron un poder discriminativo ligeramente mejor que las funciones de prevención primaria cuando se consideran solas. TIMI y Framingham-Wilson son las que mejor discriminan entre las escalas de prevención secundaria y primaria respectivamente.

En el escenario train+test, el límite inferior del intervalo de confianza fue inferior a 0,5 para la versión univariada de Framingham-Wilson, SCORE y REACH. Todos ellos experimentan una leve mejoría después de agregar nuevas variables a las versiones univariadas. Considerados globalmente, los índices c de Harrell de los modelos multivariados fueron muy similares después de la corrección.

Tabla 22. Mejora de los índices de c de Harrell con la adición de nuevos predictores a los modelos multivariados.

Modelo	Cohorte (n=264)				Test set (n=134) ‡			
	Univariado <sup>a</sup>	Multivariado <sup>b</sup>	Δ c de Harrell (CI95%)	p-valor	Univariado <sup>a</sup>	Multivariado <sup>b</sup>	Δ c de Harrell c (CI95%)	p-valor
<b>Clásico</b>	0.701 (0.633;0.77)	0.735 (0.666;0.803)	0.033 (-0.015;0.081)	0.178	0.648 (0.534;0.762)	0.669 (0.552;0.785)	0.021 (-0.028;0.071)	0.398
<b>Framingham-W</b>	0.625 (0.549;0.702)	0.71 (0.64;0.78)	0.085 (0.012;0.158)	0.023	0.601 (0.49;0.712)	0.662 (0.546;0.779)	0.061 (-0.015;0.137)	0.113
<b>REGICOR</b>	0.616 (0.546;0.685)	0.684 (0.609;0.76)	0.068 (-0.003;0.14)	0.059	0.613 (0.513;0.713)	0.662 (0.552;0.772)	0.048 (-0.04;0.137)	0.283
<b>SCORE</b>	0.604 (0.532;0.677)	0.696 (0.622;0.771)	0.092 (0.023;0.161)	0.009	0.58 (0.472;0.689)	0.649 (0.527;0.771)	0.069 (0.002;0.136)	0.045
<b>SMART</b>	0.64 (0.567;0.713)	0.677 (0.609;0.746)	0.037 (-0.013;0.087)	0.149	0.651 (0.553;0.75)	0.682 (0.571;0.792)	0.03 (-0.014;0.075)	0.183
<b>REACH</b>	0.635 (0.564;0.707)	0.697 (0.622;0.771)	0.061 (0.007;0.115)	0.026	0.551 (0.443;0.659)	0.596 (0.477;0.715)	0.045 (-0.003;0.094)	0.065
<b>TIMI</b>	0.666 (0.60;0.732)	0.705 (0.633;0.777)	0.038 (0;0.077)	0.052	0.666 (0.56;0.771)	0.672 (0.553;0.791)	0.006 (-0.04;0.053)	0.789

<sup>a</sup> El modelo univariado solo incluye la variable con riesgo estratificado (3 niveles) de acuerdo con la función de riesgo o puntos de corte habituales, excepto el modelo clásico que incluye edad, sexo, cuartiles del colesterol total, hipertensión, tabaco y diabetes.

<sup>b</sup> La versión multivariable de la versión clásica, Framingham-Wilson, REGICOR y SCORE también fueron ajustados por microalbuminuria, enfermedad polivascular, índice tobillo-brazo ≤ 0,9, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y tipo de evento índice. El modelo multivariable para SMART fue ajustado por tipo de evento índice. El modelo multivariable de REACH fue ajustado por microalbuminuria, índice tobillo-brazo ≤ 0.9 y tipo de evento índice. El modelo multivariante de TIMI fue ajustado por enfermedad polivascular, índice tobillo-brazo ≤ 0,9, fibrilación auricular y tipo de evento índice.

‡ La estimación de la c de Harrell después de dividir los datos en una submuestra o training set (para la que se ajustan los modelos) y en otra muestra o test set (en el que se miden sus índices c). Training set (n=133)/Test set (n=134).

#### 4. F. CALIBRACIÓN.

Un aspecto importante en la evaluación del rendimiento de los modelos es su calibración que consiste en estimar en qué medida las predicciones del modelo se ajustan a lo observado.

Para los modelos logísticos utilizaremos el de Hosmer y Lemeshow así como el de le Cessie-van Houwelingen-Copas-Hosmer; en el caso de los modelos de regresión de Cox, utilizaremos el test ómnibus propuesto por Grønnesby y Borgan, asumiendo que los test ómnibus no permiten profundizar en las causas de la falta de ajuste y que cuentan con poca potencia.

##### 4. F. 1. Análisis logístico.

Como hemos descrito en la sección de metodología, presentaremos los resultados de los test de Hosmer y Lemeshow y el test ómnibus de le Cessie. En la siguiente tabla se exponen los resultados para los 14 modelos ampliados.

Tabla 23. Análisis logístico con el método de Harrel para los 14 modelos.

	$\chi^2$ HOSMER- LEMESHOW	G.L. HOSMER- LEMESHOW	p-valor HOSMER- LEMESHOW	Z SCORE CESSIE	p-valor CESSIE
MODELO 1	3.534	2	0.170	-0.603	0.546
MODELO 2	3.824	2	0.147	-1.330	0.183
MODELO 3	2.563	2	0.277	-1.612	0.106
MODELO 4	2.909	2	0.233	-1.553	0.120
MODELO 5	2.470	2	0.290	-1.170	0.241
MODELO 6	2.793	2	0.247	-1.884	0.059
MODELO 7	0.968	2	0.616	-1.613	0.106
MODELO 8	3.534	2	0.170	-0.603	0.546
MODELO 9	1.085	2	0.581	-1.419	0.155
MODELO 10	1.931	2	0.380	-1.391	0.164
MODELO 11	1.825	2	0.401	-1.654	0.098
MODELO 12	2.629	2	0.268	-1.501	0.133
MODELO 13	2.520	2	0.283	-0.990	0.321
MODELO 14	1.538	2	0.463	-1.120	0.262

En teoría no se podría rechazar la hipótesis en ninguno de los modelos, lo observado se ajusta a lo esperado bajo los modelos; pero como se ve, no todos los modelos presentan igual grado de calibración, y en general el método de Cessie parece detectar más problemas de calibración que del de Hosmer y Lemeshow.

#### 4. F. 2. Análisis de Supervivencia.

La siguiente tabla muestra los resultados del análisis de calibración utilizando el test de Grønnesby y Borgan.

Tabla 24. Análisis de la calibración de los modelos ampliados por el método de Grønnesby y Borgan.

	$\chi^2$	G. L	p-valor
<b>MODELO 1</b>	0.069	1	0.791
<b>MODELO 2</b>	1.737	1	0.187
<b>MODELO 3</b>	1.286	1	0.256
<b>MODELO 4</b>	3.710	1	0.054
<b>MODELO 5</b>	1.855	1	0.173
<b>MODELO 6</b>	2.695	1	0.100
<b>MODELO 7</b>	1.252	1	0.263
<b>MODELO 8</b>	0.069	1	0.791
<b>MODELO 9</b>	1.102	1	0.293
<b>MODELO 10</b>	0.989	1	0.319
<b>MODELO 11</b>	2.274	1	0.131
<b>MODELO 12</b>	2.574	1	0.108
<b>MODELO 13</b>	0.153	1	0.694
<b>MODELO 14</b>	0.013	1	0.907

Según estos resultados en general la calibración de los modelos de Cox utilizando la adaptación sugerida por May para el número de grupos es aceptable.

#### 4. G. ANÁLISIS GRÁFICO DE LA CALIBRACIÓN Y DISCRIMINACIÓN.

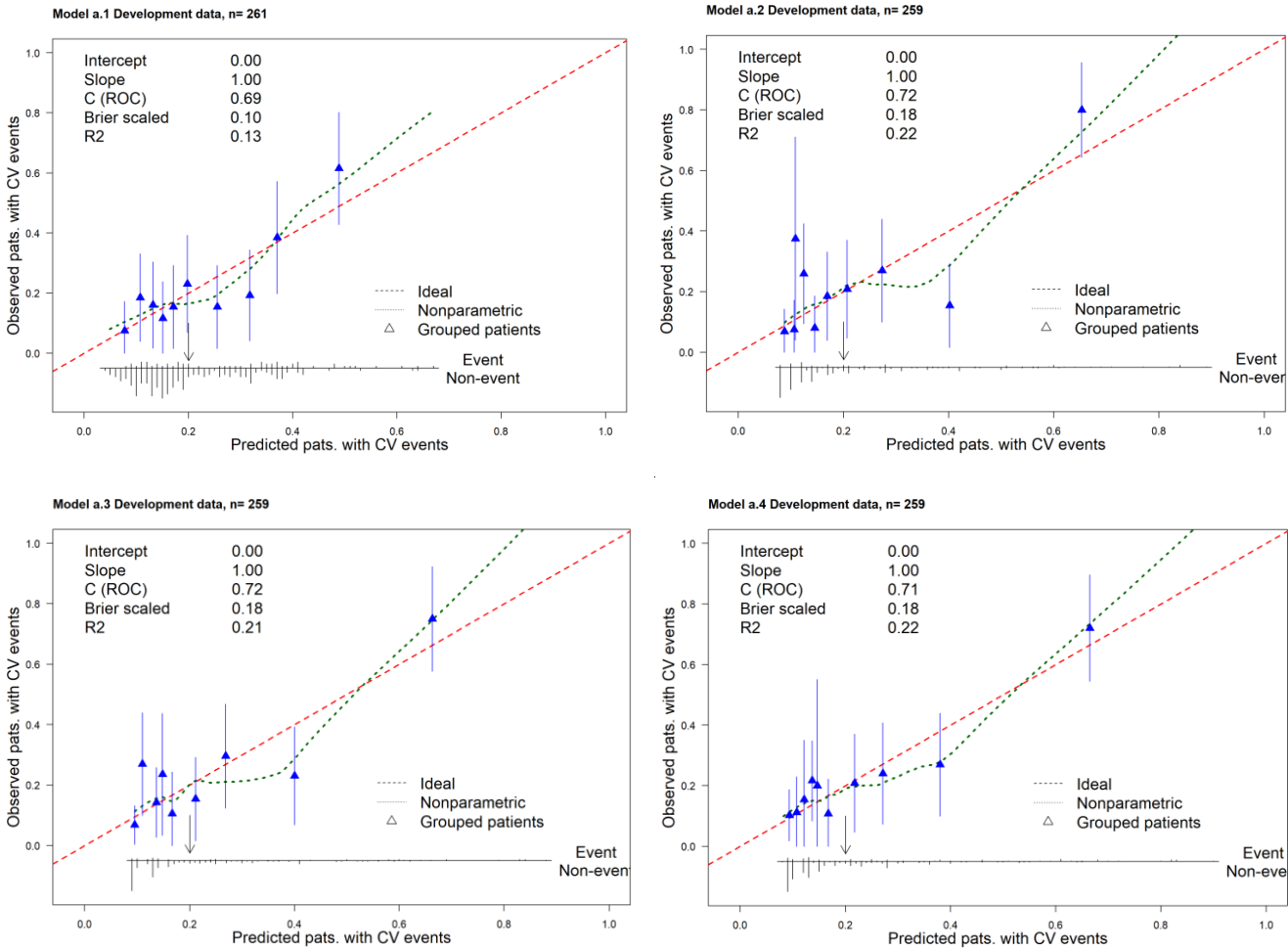
##### 4. G. 1. Análisis logístico.

Brevemente recordaremos en qué consiste este enfoque. Los gráficos propuestos por Steyerberg y Harrell consisten en enfrentar las probabilidades predichas por el modelo por el modelo (eje x) al desenlace (eje y). Dado que en logística el desenlace es binario, se utilizan o bien técnicas de suavizado para estimar las probabilidades observadas del desenlace en relación a las probabilidades predichas o bien una estrategia parecida a la de Hosmer y Lemeshow para obtener las probabilidades observadas por subgrupos (deciles) de probabilidades estimadas (en realidad medias de probabilidades estimadas de cada decil).

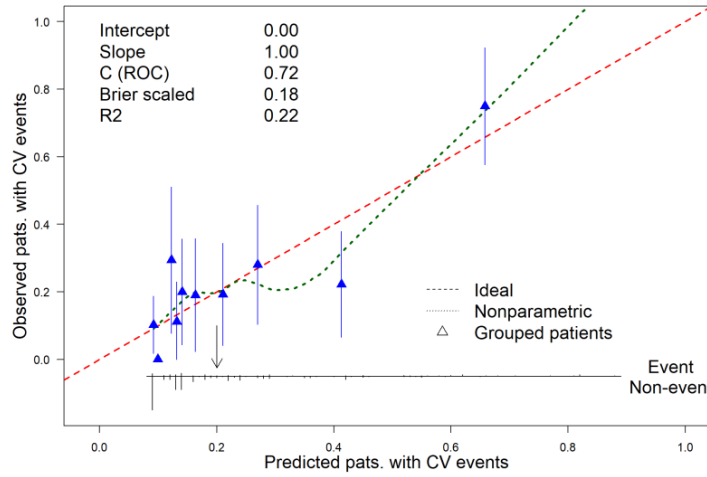
En estos gráficos podemos evaluar tanto la **discriminación** (en base a la separación de los deciles), como la **calibración** (mediante una recta cuya ordenada en el origen y pendiente expresan la magnitud de la separación entre observado y esperado y la presencia de un mal ajuste respectivamente).

Los siguientes gráficos han sido generados sobre la base de datos con la que se ha generado cada modelo logístico. Incluyen además otros estadísticos como R<sup>2</sup> (pseudo-R<sup>2</sup>), AUC (c-index), Brier score escalado, para cada uno de los modelos ampliados.

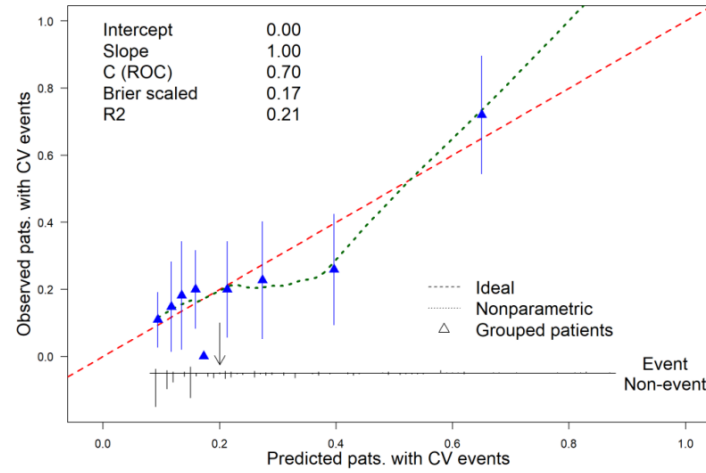
Figura 12. Gráficos sobre calibración y capacidad discriminativa de cada modelo incluyendo la estimación de R2, AUC y Brier score escalado para cada uno de los modelos ampliados.



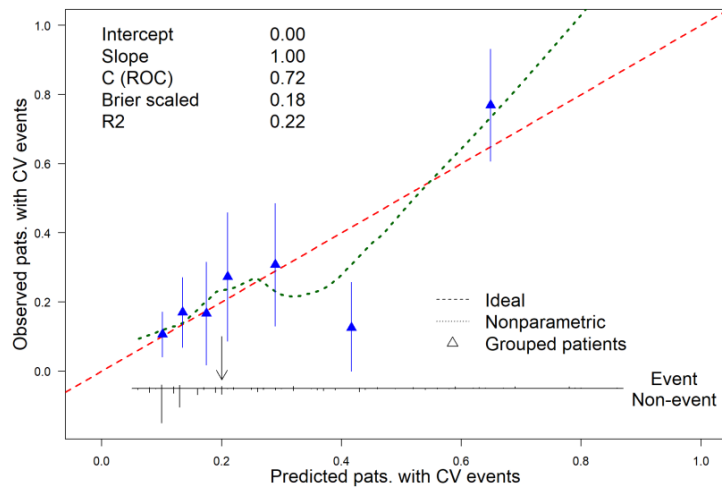
Model a.5 Development data, n= 258



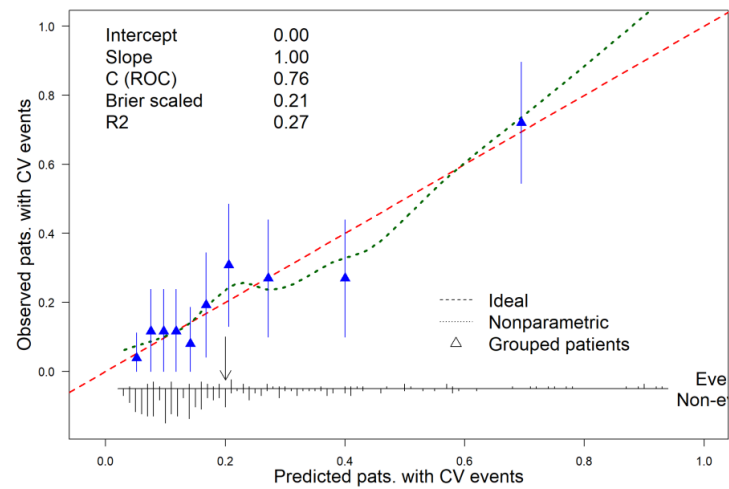
Model a.6 Development data, n= 260



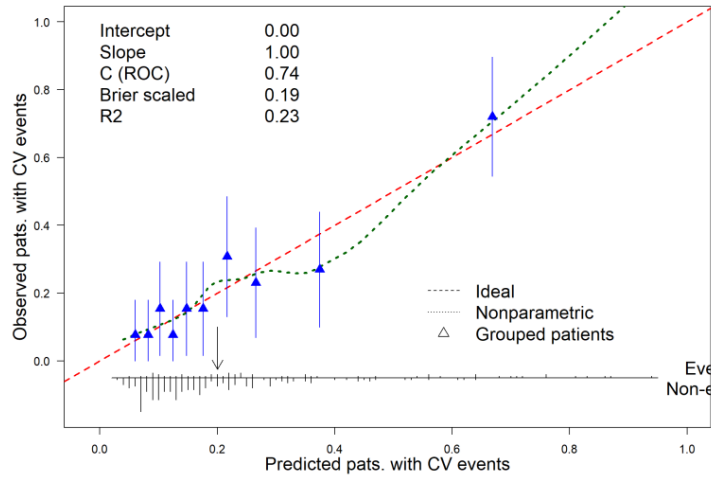
Model a.7 Development data, n= 260



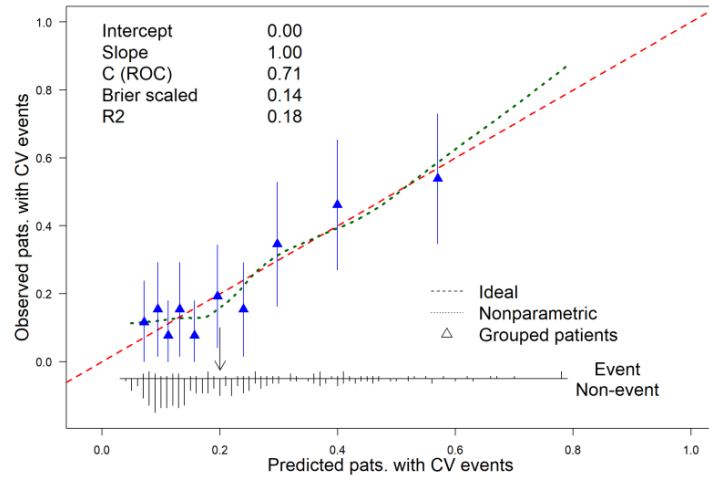
Model a.8 Development data, n= 258



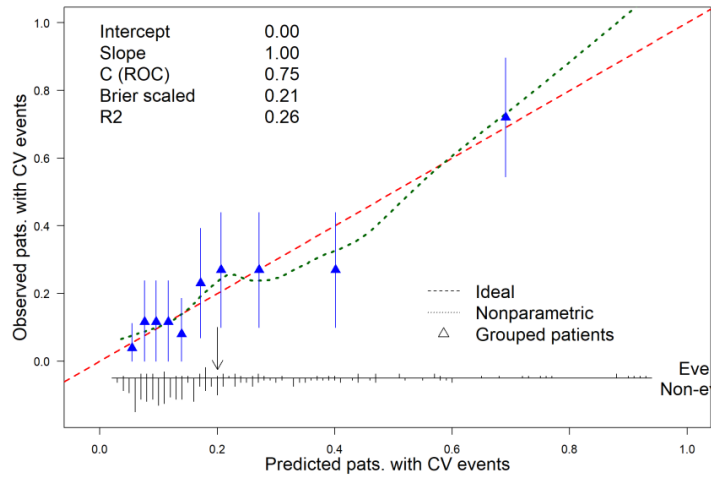
Model a.9 Development data, n= 259



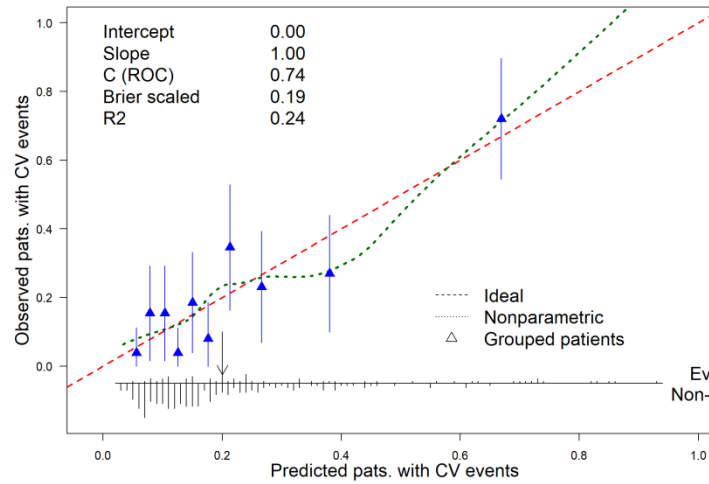
Model a.10 Development data, n= 260



Model a.11 Development data, n= 258

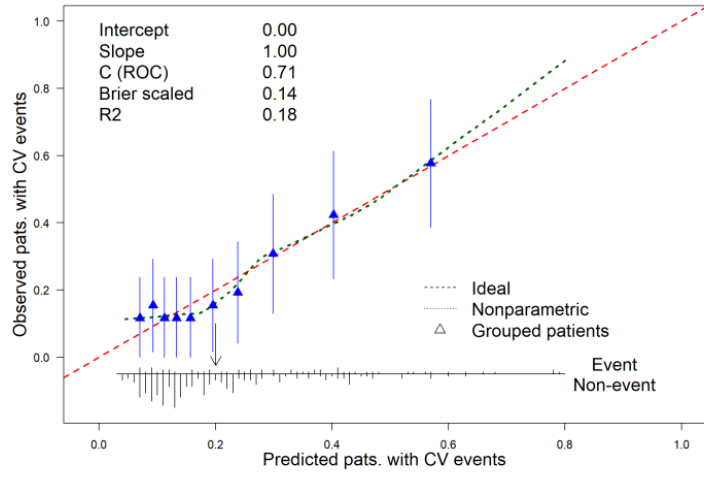


Model a.12 Development data, n= 259

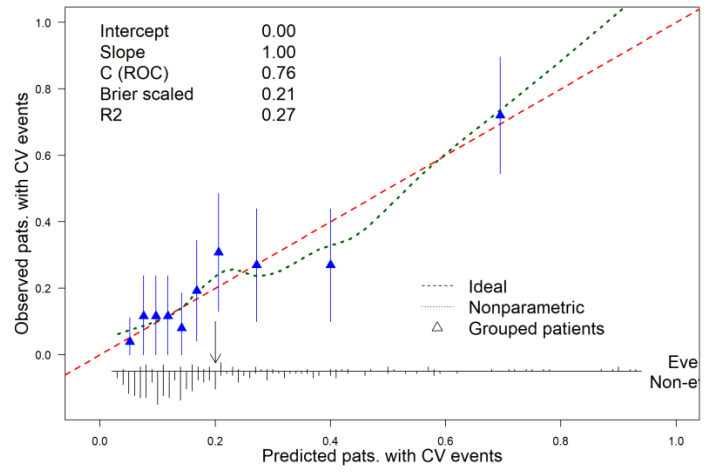




Model a.13 Development data, n= 260



Model a.14 Development data, n= 258



La calibración parece razonable en el modelo completo de clásicas más las nuevas variables (modelo1 ampliado) y el modelo14 que utiliza timi-total (no categorizada) ampliado. La capacidad discriminativa es moderada (en todas  $AUC < 0.8$ ) y como se ve los deciles no están separados homogéneamente sino muy concentrados al principio.

#### 4. H. RECLASIFICACIÓN.

En la sección de metodología explicamos diferentes índices habitualmente utilizados en la evaluación de la posible utilidad clínica de un nuevo modelo predictivo. Como comentábamos, uno de los objetivos de cualquier mejora es que el nuevo modelo sea capaz de reclasificar correctamente a los casos que según el modelo simple no fueron detectados, pero también a los pacientes que no sufrieron evento, pero el modelo simple identificaba como posible caso.

Con este objetivo, una de las medidas más utilizadas es el Índice de Reclasificación Neta (Net Reclassification Index o NRI). Para ello es necesario indicar uno o varios umbrales de corte para la probabilidad (versión categórica del NRI o catNRI) o simplemente considerar reclasificación correcta el cambio en el sentido correcto (subir para los casos, bajar para los no casos) de la probabilidad predicha desde el antiguo al nuevo modelo.

**CatNRI.** Se construye definiendo un punto de corte para la probabilidad predicha y trata de cuantificar el % de reclasificación correcta (en un sentido u otro según se trate de un desenlace u otro) en cada grupo y global.

**Cnri.** El principio es el mismo, pero en vez de imponer un punto de corte se basa en el cambio en la probabilidad predicha (por pequeña que sea), pudiendo jugar con el valor del umbral al que consideramos un cambio relevante en dicha probabilidad, para definir la reclasificación.

##### 4. H. 1. Análisis logístico.

###### 4. H. 1. 1. CatNRI (corte probabilidad de evento = 0.2).

Como vemos en la siguiente tabla, en todos los modelos, la estimación puntual indica que hay una mejora en la clasificación de los sujetos con el modelo ampliado y aunque el único cuyo intervalo no incluye la hipótesis nula es el modelo 4 (SCORE), de nuevo esta notable mejora es a partir de un modelo base que clasificaba de manera bastante incorrecta. También se observa que la mejora en la clasificación se produce fundamentalmente en el grupo sin evento, reclasificando correctamente a una mayor proporción de ellos. Si nos centramos en el modelo 1, vemos que, aunque el catNRI conjunto (escalado a 1) es casi el 5%  $\left(\frac{catNRI}{2} = \frac{0,093}{2}\right)$ , realmente este integra una

mejoría en la clasificación de los que no tienen evento y una peor reclasificación de los que sí lo tienen.

Tabla 25. catNRI (corte 0.2) basado en modelo logístico binario (bootstrap, n=1000). IC 95%

MODELOS	NRI	Pr. Up. Evento	Pr. Down. Evento	NRI evento	Pr. Up. No Evento	Pr. Down. No Evento	NRI no evento
<b>Modelo1</b>	0.093 (-0.049; 0.233)	0.123 (0.039; 0.212)	0.105 (0.034; 0.187)	0.018 (-0.098; 0.145)	0.145 (0.094; 0.197)	0.070 (0.038; 0.107)	0.075 (0.010; 0.139)
<b>Modelo2</b>	0.172 (0.016; 0.331)	0.088 (0.019; 0.168)	0.211 (0.111; 0.327)	-0.123 (-0.263; 0.018)	0.350 (0.285; 0.413)	0.055 (0.025; 0.090)	0.295 (0.213; 0.371)
<b>Modelo3</b>	0.135 (-0.037; 0.298)	0.193 (0.096; 0.299)	0.158 (0.074; 0.260)	0.035 (-0.118; 0.184)	0.205 (0.152; 0.260)	0.105 (0.065; 0.148)	0.100 (0.027; 0.173)
<b>Modelo4</b>	0.232 (0.063; 0.413)	0.053 (0.000; 0.115)	0.281 (0.159; 0.405)	-0.228 (-0.369; -0.083)	0.520 (0.453; 0.590)	0.060 (0.029; 0.095)	0.460 (0.380; 0.545)
<b>Modelo5</b>	0.003 (-0.143; 0.150)	0.158 (0.069; 0.259)	0.105 (0.035; 0.182)	0.053 (-0.088; 0.188)	0.065 (0.035; 0.101)	0.115 (0.075; 0.162)	-0.050 (-0.107; 0.005)
<b>Modelo6</b>	0.137 (-0.019; 0.297)	0.053 (0.000; 0.117)	0.211 (0.109; 0.321)	-0.158 (-0.288; -0.035)	0.335 (0.266; 0.402)	0.040 (0.015; 0.068)	0.295 (0.219; 0.376)
<b>Modelo7</b>	-0.050 (-0.140; 0.045)	0.070 (0.016; 0.144)	0.035 (0.000; 0.089)	0.035 (-0.048; 0.120)	0.010 (0.000; 0.024)	0.095 (0.057; 0.135)	-0.085 (-0.128; -0.045)
<b>Modelo8</b>	0.093 (-0.042; 0.221)	0.123 (0.045; 0.208)	0.105 (0.023; 0.191)	0.018 (-0.099; 0.134)	0.145 (0.099; 0.193)	0.070 (0.040; 0.108)	0.075 (0.014; 0.136)
<b>Modelo9</b>	0.158 (0.002; 0.306)	0.158 (0.071; 0.250)	0.140 (0.061; 0.240)	0.018 (-0.123; 0.154)	0.205 (0.150; 0.263)	0.065 (0.034; 0.101)	0.140 (0.073; 0.211)
<b>Modelo10</b>	0.155 (-0.010; 0.323)	0.175 (0.084; 0.287)	0.140 (0.056; 0.243)	0.035 (-0.117; 0.183)	0.190 (0.134; 0.246)	0.070 (0.035; 0.108)	0.120 (0.052; 0.189)
<b>Modelo11</b>	0.090 (-0.101; 0.268)	0.158 (0.067; 0.258)	0.228 (0.120; 0.345)	-0.070 (-0.235; 0.092)	0.260 (0.198; 0.322)	0.100 (0.063; 0.145)	0.160 (0.077; 0.238)
<b>Modelo12</b>	0.067 (-0.072; 0.211)	0.070 (0.016; 0.143)	0.158 (0.065; 0.261)	-0.088 (-0.212; 0.037)	0.205 (0.148; 0.261)	0.050 (0.024; 0.083)	0.155 (0.088; 0.218)
<b>Modelo13</b>	0.088 (-0.029; 0.209)	0.088 (0.020; 0.173)	0.070 (0.016; 0.143)	0.018 (-0.089; 0.129)	0.115 (0.072; 0.160)	0.045 (0.020; 0.075)	0.070 (0.017; 0.127)
<b>Modelo14</b>	-0.025 (-0.098; 0.047)	0.070 (0.015; 0.135)	0.000 (0.000; 0.000)	0.070 (0.015; 0.135)	0.000 (0.000; 0.000)	0.095 (0.059; 0.137)	-0.095 (-0.137; -0.059)

Pr. Up. Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia arriba (correcto) en función de ser evento

Pr. Down. Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia abajo (incorrecto) en función de ser evento

Pr. Up. No Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia arriba (correcto) en función de ser no evento

Pr. Down. No Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia abajo (incorrecto) en función de ser no evento

#### 4. H. 1. 2. cNRI.

Como en el caso anterior, la estimación puntual muestra una mejoría leve pero en muchos casos significativa de la clasificación en todos los modelos al eliminar la arbitrariedad del punto de corte. En este caso, cualquier cambio en la probabilidad, en el sentido adecuado es considerada una mejoría de la clasificación. Algunos intervalos de confianza incluyen la hipótesis nula, pero todos apuntan a que efectivamente existe una mejora en la clasificación. Sin embargo y como se veía en el apartado anterior, la mejoría se debe principalmente a la mejor reclasificación de los que no tienen evento.

Dado que  $cNRI \in [0,2]$  sumando la correcta reclasificación en los que tienen evento más la de los que no lo tienen, como ya hemos mencionado, se suele utilizar la mitad del valor cNRI. En el modelo 1, aproximadamente hay un 25% de sujetos que son correctamente reclasificados  $\left(\frac{cNRI}{2} = \frac{0,493}{2}\right)$ , pero la mayor parte de la mejoría se debe a los que no tuvieron evento  $\left(\frac{cNRI}{2} = \frac{0,440}{2}\right)$ , un 22%.

Como pasaba con el IDI las mejoras más pequeñas se obtienen en los modelos que clasifican mejor en su versión simple (sin variables añadidas) y por tanto las nuevas variables aportan poco.

Tabla 26. cNRI (corte 0.2) basado en modelo logístico binario (bootstrap, n=1000). IC 95%.

MODELOS	NRI	Pr. Up. Evento	Pr. Down. Evento	NRI evento	Pr. Up. No Evento	Pr. Down. No Evento	NRI No evento
<b>Modelo1</b>	0.493 (0.175; 0.770)	0.526 (0.383; 0.649)	0.474 (0.351; 0.617)	0.053 (-0.234; 0.298)	0.720 (0.652; 0.781)	0.280 (0.219; 0.348)	0.440 (0.303; 0.561)
<b>Modelo2</b>	0.523 (0.229; 0.783)	0.526 (0.396; 0.649)	0.474 (0.351; 0.604)	0.053 (-0.207; 0.297)	0.735 (0.671; 0.789)	0.265 (0.211; 0.329)	0.470 (0.343; 0.579)
<b>Modelo3</b>	0.578 (0.296; 0.872)	0.509 (0.375; 0.640)	0.491 (0.360; 0.625)	0.018 (-0.250; 0.280)	0.780 (0.721; 0.835)	0.220 (0.165; 0.279)	0.560 (0.442; 0.670)
<b>Modelo4</b>	0.603 (0.299; 0.894)	0.561 (0.434; 0.692)	0.439 (0.308; 0.566)	0.123 (-0.132; 0.384)	0.740 (0.682; 0.795)	0.260 (0.205; 0.318)	0.480 (0.364; 0.590)
<b>Modelo5</b>	0.538 (0.235; 0.809)	0.614 (0.481; 0.746)	0.386 (0.254; 0.519)	0.228 (-0.038; 0.492)	0.655 (0.592; 0.720)	0.345 (0.280; 0.408)	0.310 (0.183; 0.440)
<b>Modelo6</b>	0.573 (0.269; 0.851)	0.596 (0.464; 0.714)	0.404 (0.286; 0.536)	0.193 (-0.071; 0.429)	0.690 (0.625; 0.756)	0.310 (0.244; 0.375)	0.380 (0.249; 0.513)
<b>Modelo7</b>	0.498 (0.214; 0.785)	0.544 (0.421; 0.669)	0.456 (0.331; 0.579)	0.088 (-0.158; 0.339)	0.705 (0.642; 0.769)	0.295 (0.231; 0.358)	0.410 (0.283; 0.538)
<b>Modelo8</b>	0.493 (0.217; 0.781)	0.526 (0.404; 0.650)	0.474 (0.350; 0.596)	0.053 (-0.193; 0.299)	0.720 (0.657; 0.781)	0.280 (0.219; 0.343)	0.440 (0.315; 0.561)
<b>Modelo9</b>	0.538 (0.252; 0.819)	0.509 (0.381; 0.645)	0.491 (0.355; 0.619)	0.018 (-0.237; 0.290)	0.760 (0.699; 0.821)	0.240 (0.179; 0.301)	0.520 (0.397; 0.642)
<b>Modelo10</b>	0.563 (0.267; 0.832)	0.526 (0.402; 0.653)	0.474 (0.347; 0.598)	0.053 (-0.197; 0.307)	0.755 (0.691; 0.813)	0.245 (0.187; 0.309)	0.510 (0.381; 0.627)
<b>Modelo11</b>	0.623 (0.326; 0.910)	0.561 (0.422; 0.693)	0.439 (0.307; 0.578)	0.123 (-0.156; 0.387)	0.750 (0.691; 0.808)	0.250 (0.192; 0.309)	0.500 (0.382; 0.616)
<b>Modelo12</b>	0.558 (0.279; 0.838)	0.614 (0.491; 0.741)	0.386 (0.259; 0.509)	0.228 (-0.018; 0.482)	0.665 (0.600; 0.730)	0.335 (0.270; 0.400)	0.330 (0.200; 0.459)
<b>Modelo13</b>	0.608 (0.315; 0.895)	0.509 (0.380; 0.642)	0.491 (0.358; 0.620)	0.018 (-0.241; 0.284)	0.795 (0.734; 0.852)	0.205 (0.148; 0.266)	0.590 (0.469; 0.704)
<b>Modelo14</b>	0.218 (-0.059; 0.492)	0.544 (0.416; 0.673)	0.456 (0.327; 0.584)	0.088 (-0.168; 0.347)	0.565 (0.500; 0.634)	0.435 (0.366; 0.500)	0.130 (0.000; 0.268)

Pr. Up. Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia arriba (correcto) en función de ser evento

Pr. Down. Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia abajo (incorrecto) en función de ser evento

Pr. Up. No Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia arriba (correcto) en función de ser no evento

Pr. Down. No Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia abajo (incorrecto) en función de ser no evento

#### 4. H. 2. Análisis de Supervivencia.

A diferencia de los modelos logísticos binarios, los modelos de supervivencia tienen una estructura censurada, siendo cuestionable la obtención de estos estimadores asumiendo que todos los sujetos fueron seguidos el mismo tiempo (sin tener en cuenta las censuras).

Hemos tenido en cuenta este hecho para realizar la estimación de catNRI y cNRI en los modelos de supervivencia. Los resultados se muestran en las siguientes tablas.



#### 4. H. 2. 1 catNRI.

Tabla 27. catNRI (corte 0.2) obtenido a partir de los modelos de supervivencia (bootstrap, n=1000). IC 95%.

MODELOS	NRI	Pr. Up. Evento	Pr. Down. Evento	NRI evento	Pr. Up. No Evento	Pr. Down. No Evento	NRI No evento
<b>Modelo1</b>	0.018 (-0.0111; 0.136)	0.057 (0; 0.129)	0.132 (0.051; 0.235)	-0.075 (-0.192; 0.032)	0.152 (0.108; 0.198)	0.059 (0.03-0.091)	0.093 (0.038; 0.145)
<b>Modelo2</b>	0.146 (0.004;0.3)	0.075 (0.019; 0.159)	0.236 (0.125; 0.338)	-0.16 (-0.273; -0.02)	0.346 (0.289; 0.415)	0.039 (0.015; 0.07)	0.306 (0.236; 0.381)
<b>Modelo3</b>	0.07 (-0.09; 0.237)	0.132 (0.051; 0.214)	0.197 (0.095; 0.305)	-0.065 (-0.193; 0.084)	0.218 (0.163; 0.277)	0.083 (0.046; 0.124)	0.135 (0.061; 0.215)
<b>Modelo4</b>	0.159 (-0.028; 0.34)	0.038 (0; 0.098)	0.328 (0.217; 0.464)	-0.29 (-0.442; -0.154)	0.513 (0.453; 0.585)	0.064 (0.029; 0.097)	0.449 (0.366; 0.526)
<b>Modelo5</b>	-0.015 (-0.164; 0.133)	0.132 (0.039; 0.229)	0.113 (0.024; 0.204)	0.019 (-0.115; 0.145)	0.069 (0.038; 0.106)	0.103 (0.065; 0.146)	-0.034 (-0.089; 0.026)
<b>Modelo6</b>	0.123 (-0.043; 0.264)	0.057 (0; 0.128)	0.255 (0.145; 0.377)	-0.198 (-0.338; -0.066)	0.36 (0.29; 0.422)	0.039 (0.015; 0.068)	0.321 (0.239; 0.387)
<b>Modelo7</b>	-0.066 (-0.148; 0.014)	0.019 (0; 0.068)	0.075 (0.017; 0.145)	-0.057 (-0.136; 0.022)	0.02 (0.005; 0.042)	0.029 (0.01; 0.053)	0.239 (0.387; -0.01)
<b>Modelo8</b>	0.018 (-0.117; 0.156)	0.057 (0; 0.131)	0.132 (0.051; 0.225)	-0.075 (-0.186; 0.041)	0.152 (0.107; 0.204)	0.059 (0.029; 0.099)	0.093 (0.025; 0.151)
<b>Modelo9</b>	0.046 (-0.13; 0.222)	0.189 (0.08; 0.31)	0.195 (0.084; 0.308)	-0.007 (-0.17; 0.162)	0.145 (0.099; 0.193)	0.093 (0.054; 0.132)	0.052 (-0.01; 0.116)
<b>Modelo10</b>	0.018 (-0.165; 0.195)	0.17 (0.075; 0.283)	0.194 (0.098; 0.315)	-0.025 (-0.194; 0.149)	0.141 (0.1; 0.194)	0.098 (0.06; 0.145)	0.043 (-0.023; 0.112)
<b>Modelo11</b>	0.065 (-0.111; 0.257)	0.189 (0.085; 0.304)	0.196 (0.107; 0.303)	-0.007 (-0.17; 0.182)	0.199 (0.144; 0.258)	0.127 (0.08; 0.167)	0.072 (-0.003; 0.161.
<b>Modelo12</b>	0.072 (-0.069; 0.215)	0.057 (0; 0.13)	0.171 (0.066; 0.275)	-0.114 (-0.239; 0.018)	0.23 (0.169; 0.283)	0.044 (0.019; 0.074)	0.186 (0.114; 0.243)
<b>Modelo13</b>	0.016 (-0.16; 0.175)	0.132 (0.053; 0.244)	0.162 (0.068; 0.272)	-0.03 (-0.18; 0.122)	0.115 (0.072; 0.164)	0.069 (0.038; 0.1)	0.046 (-0.002; 0.099)
<b>Modelo14</b>	-0.045 (-0.141; 0.044)	0.057 (0; 0.136)	0.038 (0; 0.097)	0.019 (-0.063; 0.107)	0.005 (0; 0.015)	0.069 (0.036; 0.108)	-0.064 (-0.103; -0.031)

Pr. Up. Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia arriba (correcto) en función de ser evento

Pr. Down. Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia abajo (incorrecto) en función de ser evento

Pr. Up. No Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia arriba (correcto) en función de ser no evento

Pr. Down. No Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia abajo (incorrecto) en función de ser no evento

Como se puede observar en la tabla anterior, la estimación puntual del NRI categórico *basado* en la función supervivencia estimada empleando el método de Kaplan-Meier, utilizando el corte en 0.2, es siempre inferior a la encontrada para el mismo modelo con el enfoque logístico, ya de por sí baja. Se sigue observando que los peores modelos son los que obtienen mejor NRI (porque los de modelos sin variables añadidas predicen mal), mientras que los modelos mejores, obtienen poca ganancia.

Es interesante observar las columnas con las probabilidades condicionadas de ser reclasificado hacia arriba o abajo en función de ser evento o no evento. Si nos fijamos en el modelo 1, vemos que el cambio es muy pequeño (catNRI=0.018 [-0.111; 0.136], debido a que las probabilidades de desplazamiento condicionadas por la presencia o no de evento, son muy parecidas (0.057 vs. 0.059 y 0.132 vs. 0.152) lo que significa que añadir las nuevas variables aporta poca información en este sentido.

Algo semejante ocurre con la versión continua, reflejado en la siguiente tabla. Con cifras diferentes a las encontradas en los modelos logísticos, pero indicando lo mismo. Una mejora modesta en la mayoría de los modelos, fundamentalmente debida a una mejor reclasificación de los no eventos.

#### 4. H. 2. 2 cNRI

Tabla 28. cNRI (corte 0.2) obtenido a partir de los modelos de supervivencia (bootstrap, n=1000). IC 95%.

MODELOS	NRI	Pr. Up. Evento	Pr. Down. Evento	NRI evento	Pr. Up. No Evento	Pr. Down No Evento	NRI No evento
Modelo1	0.324 (0.024; 0.605)	0.509 (0.378; 0.635)	0.49 (0.364; 0.622)	0.02 (-0.245; 0.271)	0.652 (0.582; 0.716)	0.348 (0.284; 0.417)	0.304 (0.166; 0.432)
Modelo2	0.454 (0.161; 0.764)	0.49 (0.35; 0.633)	0.508 (0.364; 0.648)	-0.017 (-0.298; 0.269)	0.736 (0.675; 0.796)	0.265 (0.204; 0.325)	0.471 (0.35; 0.592)
Modelo3	0.433 (0.145; 0.769)	0.509 (0.368; 0.661)	0.488 (0.338; 0.63)	0.021 (-0.261; 0.323)	0.706 (0.645; 0.773)	0.294 (0.227; 0.356)	0.412 (0.289; 0.546)
Modelo4	0.541 (0.226; 0.831)	0.509 (0.356; 0.646)	0.489 (0.353; 0.644)	0.021 (-0.288; 0.293)	0.76 (0.694; 0.819)	0.24 (0.182; 0.307)	0.52 (0.387; 0.636)
Modelo5	0.407 (0.083; 0.711)	0.566 (0.429; 0.693)	0.434 (0.307; 0.573)	0.132 (-0.143; 0.386)	0.637 (0.57; 0.702)	0.363 (0.298; 0.43)	0.275 (0.14; 0.404)
Modelo6	0.515 (0.22; 0.792)	0.593 (0.458; 0.739)	0.406 (0.261; 0.542)	0.187 (-0.084; 0.478)	0.664 (0.604; 0.734)	0.336 (0.266; 0.396)	0.328 (0.207; 0.468)
Modelo7	0.326 (0.036; 0.633)	0.49 (0.366; 0.628)	0.508 (0.37; 0.633)	-0.017 (-0.267; 0.259)	0.672 (0.609; 0.743)	0.328 (0.257; 0.393)	0.344 (0.216; 0.487)
Modelo8	0.324 (0.032; 0.632)	0.509 (0.383; 0.64)	0.49 (0.361; 0.613)	0.02 (-0.231; 0.279)	0.652 (0.592; 0.712)	0.348 (0.288; 0.41)	0.304 (0.182; 0.423)
Modelo9	0.377 (0.06; 0.73)	0.472 (0.336; 0.63)	0.526 (0.368; 0.659)	-0.055 (-0.323; 0.262)	0.716 (0.649; 0.773)	0.284 (0.227; 0.352)	0.432 (0.297; 0.545)
Modelo10	0.425 (0.157; 0.719)	0.49 (0.349; 0.617)	0.507 (0.379; 0.648)	-0.017 (-0.297; 0.238)	0.721 (0.661; 0.778)	0.279 (0.223; 0.339)	0.442 (0.322; 0.554)
Modelo11	0.494 (0.198; 0.79)	0.509 (0.387; 0.644)	0.487 (0.353; 0.609)	0.022 (-0.222; 0.29)	0.736 (0.658; 0.794)	0.265 (0.208; 0.343)	0.472 (0.315; 0.586)
Modelo12	0.37 (0.012; 0.658)	0.547 (0.395; 0.671)	0.452 (0.328; 0.605)	0.096 (-0.21; 0.344)	0.638 (0.566; 0.7)	0.363 (0.3; 0.435)	0.275 (0.13; 0.4)
Modelo13	0.444 (0.155; 0.735)	0.49 (0.372; 0.628)	0.507 (0.371; 0.627)	-0.017 (-0.255; 0.257)	0.731 (0.663; 0.793)	0.27 (0.207; 0.337)	0.461 (0.327; 0.586)
Modelo14	0.352 (0.05; 0.623)	0.595 (0.474; 0.731)	0.405 (0.271; 0.528)	0.19 (-0.054; 0.459)	0.581 (0.51; 0.639)	0.419 (0.36; 0.49)	0.162 (0.022; 0.28)

Pr. Up. Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia arriba (correcto) en función de ser evento

Pr. Down. Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia abajo (incorrecto) en función de ser evento

Pr. Up. No Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia arriba (correcto) en función de ser no evento

Pr. Down. No Evento. Probabilidad condicionada de ser reclasificado hacia abajo (incorrecto) en función de ser no evento

En el modelo 1 se observa una mejora significativa en la reclasificación cNRI (0.32 [0.024; 0.61] fundamentalmente debida a la mejor clasificación de los que no tienen evento (0.304[0.17; 0.43]) siendo cercana a 0 en los que lo tienen. Esto mismo se observa en las probabilidades condicionadas (evento correcto 0.509 vs. evento incorrecto 0.49 / no evento correcto 0.652 vs. no evento incorrecto 0.348).

#### 4. I. UTILIDAD CLÍNICA.

Como hemos visto en el apartado anterior, cNRI y catNRI miden la mejora en la clasificación con la adición de nuevas variables. Sin embargo, y como se ha señalado en la metodología, así considerado, el NRI otorga el mismo peso a la sensibilidad y a la especificidad, lo que conlleva dar más peso relativo al desenlace (positivo o negativo) menos frecuente. Algo similar ocurre cuando se utiliza el punto de corte que maximiza sensibilidad y especificidad, pues asume un peso similar de las odds de evento y la de no evento.

En la sección de metodología también hemos comentado los fundamentos de la utilización de las curvas de decisión clínica (Decision Curve Análisis) basadas en el beneficio neto obtenido por el uso de diferentes modelos.

Como en las secciones anteriores, abordaremos este análisis desde el enfoque logístico binario y desde la función de supervivencia.

#### 4. I. 1. Análisis logístico.

##### 4. I. 1. 1. Curvas de decisión clínica (DCA).

En los siguientes gráficos se compara el beneficio neto de los modelos simples y ampliados en sus versiones discretas y continuas.

Figura 13. Curva de decisión clínica (DCA) comparando las versiones simples y ampliadas de los diferentes modelos para las versiones discretas de cada escala.

Análisis logístico binario.

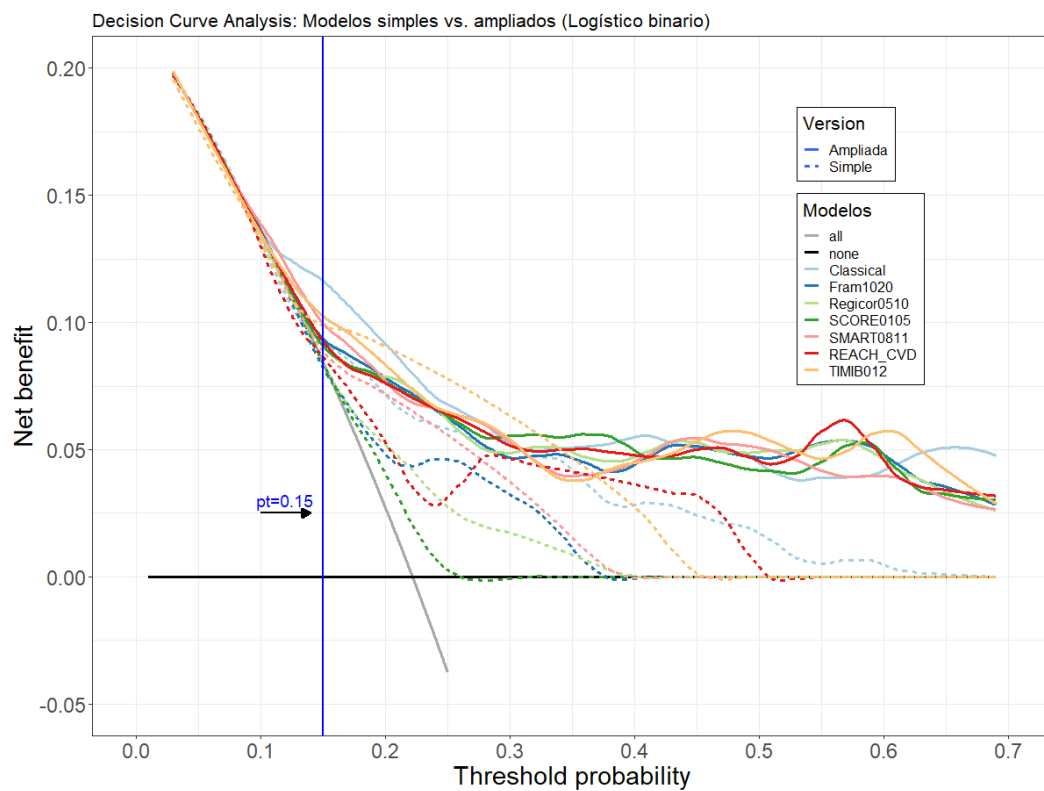
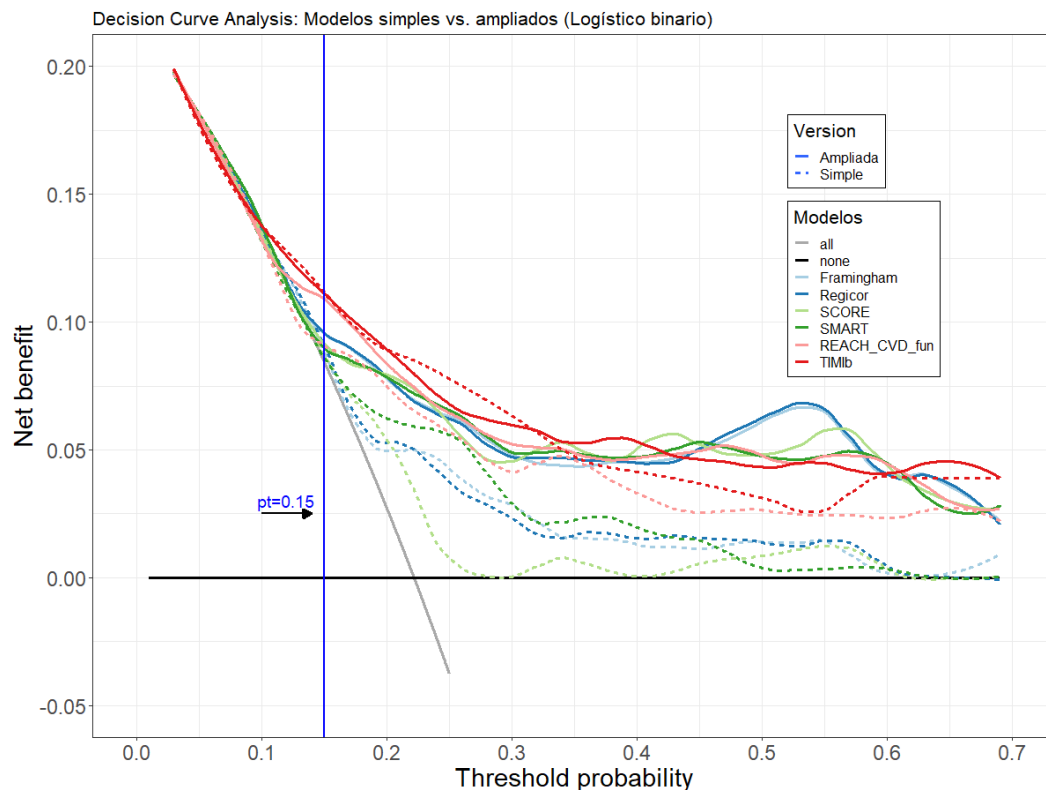


Figura 14. Curva de decisión clínica (DCA) comparando las versiones simples y ampliadas de los diferentes modelos para las versiones continuas de cada escala. Análisis logístico binario.



Los gráficos anteriores permiten ver que:

- 1) A partir de una probabilidad umbral del 15% todos parecen tener ventaja respecto a tratar a todos los pacientes como iguales, aplicando intervención a todos (el modelo 2 algo más tarde).
- 2) No hay grandes diferencias entre los tres modelos, pero el modelo 14 obtiene probabilidades predichas en un rango más amplio de valores y la ventaja que supone añadir nuevas variables, es menor porque el modelo de partida es mejor.

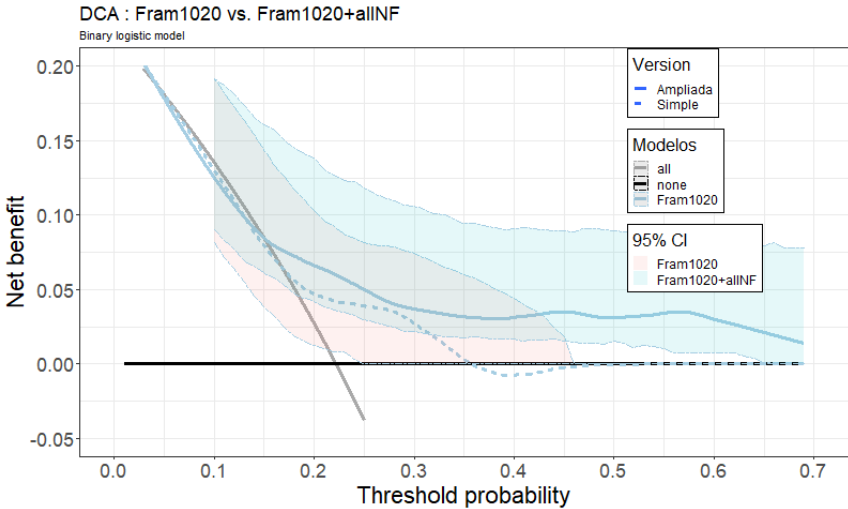
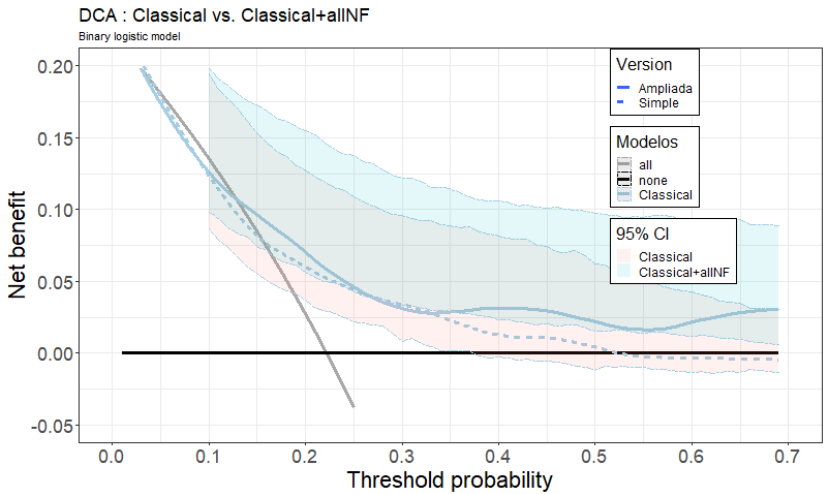
A continuación, presentamos los gráficos para los 14 modelos, comparando la versión ampliada con la correspondiente versión simple con corrección mediante remuestreo ( $n=1000$ ). Estos incluyen el intervalo de confianza a partir del p2.5 y el p97.5 de los valores obtenidos en las muestras. Para facilitar su lectura, todas las curvas han sido suavizadas mediante LOESS (Locally Estimated Scatterplot Smoothing).

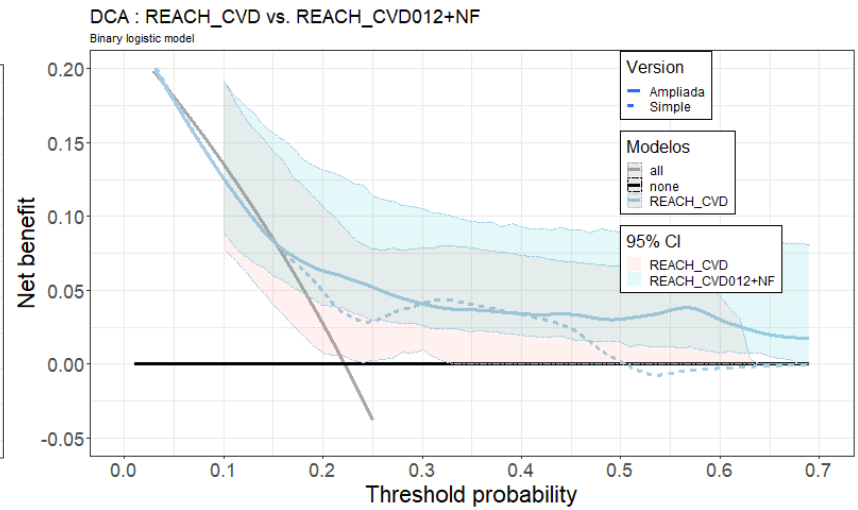
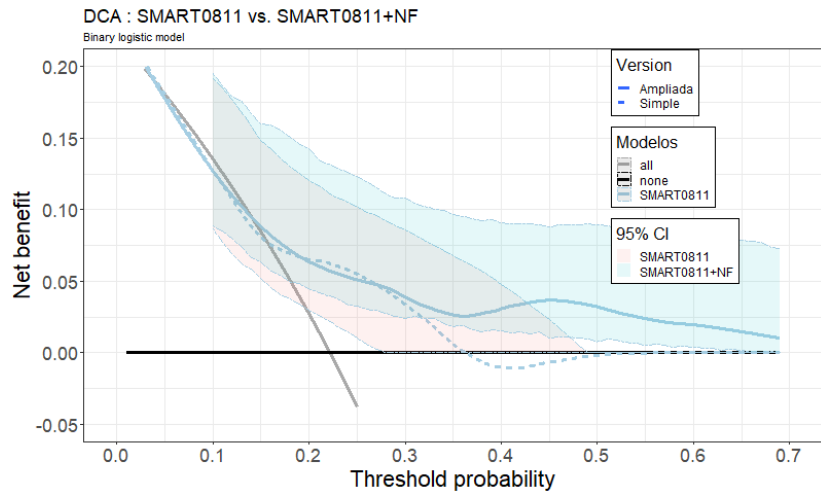
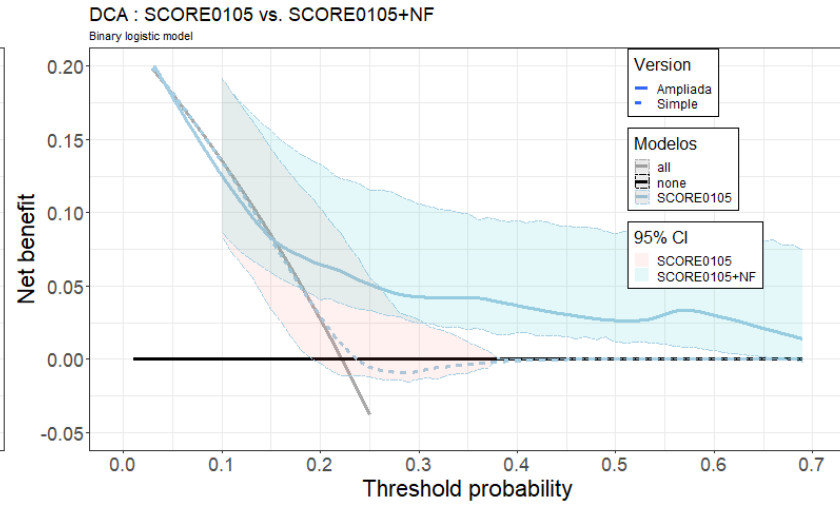
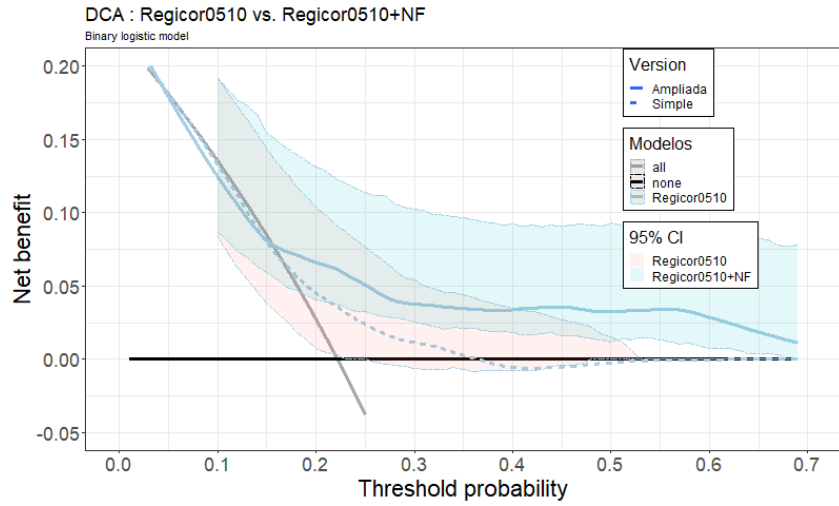
También hemos preparado los gráficos sin corrección que se pueden revisar en el apartado de anexos.

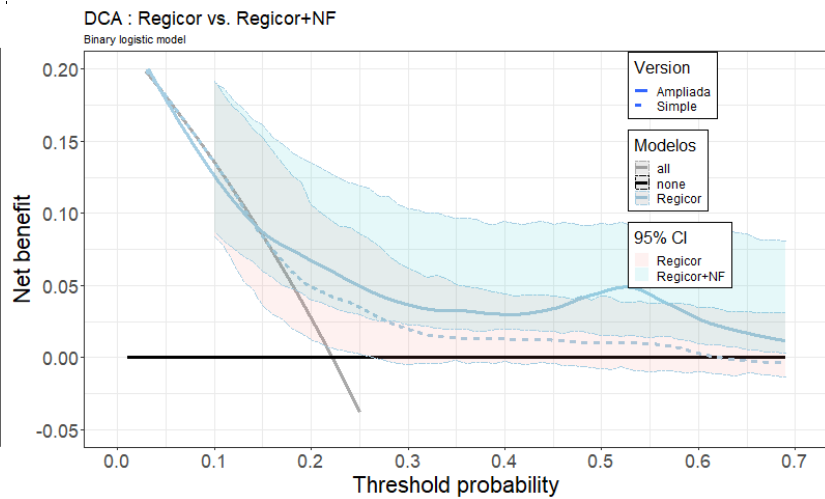
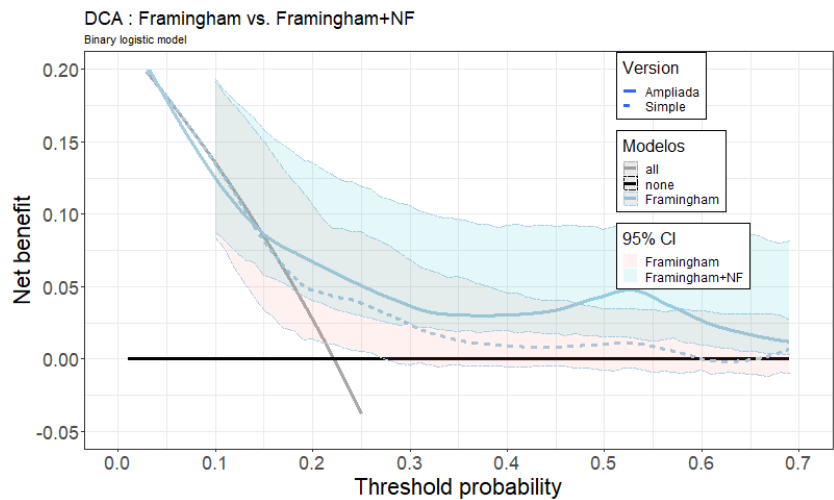
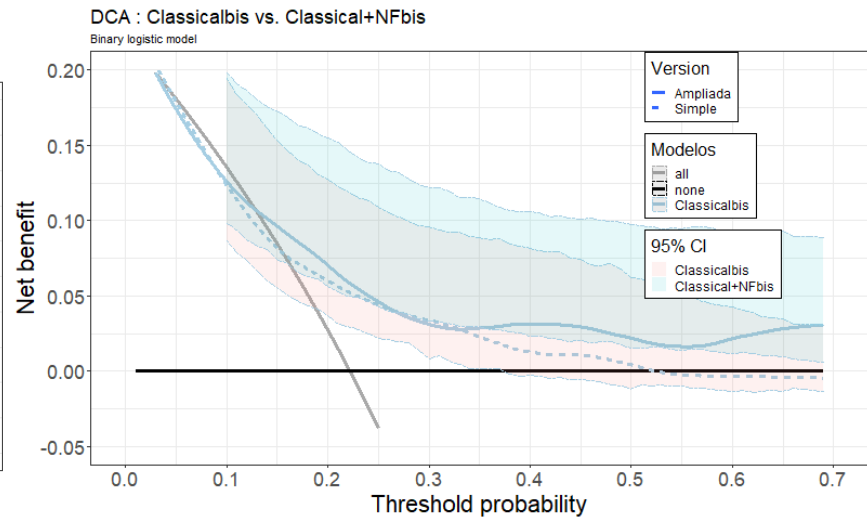
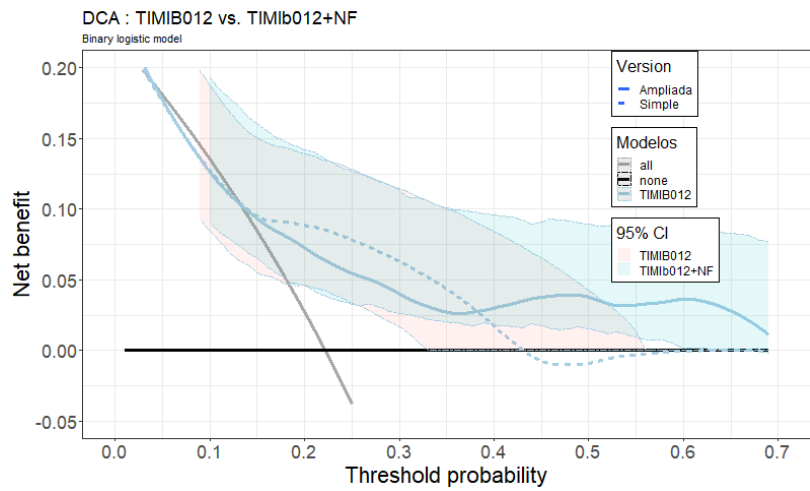


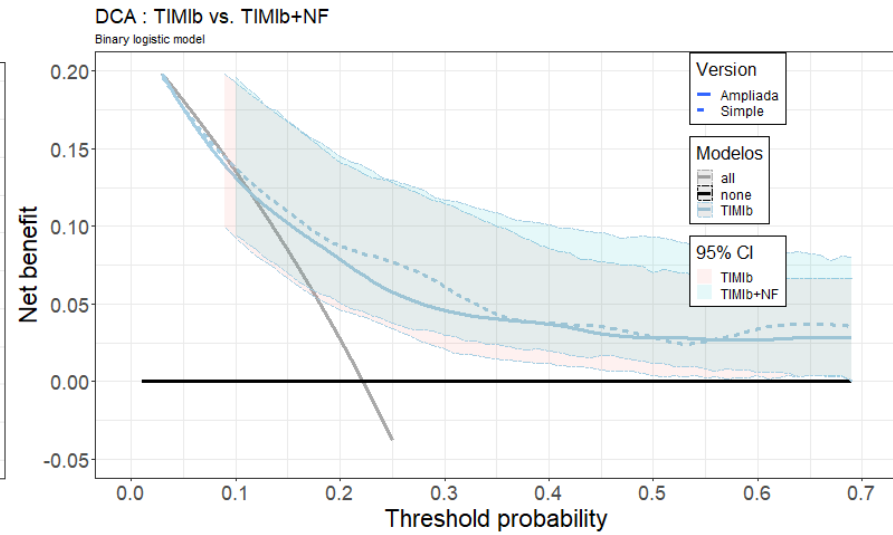
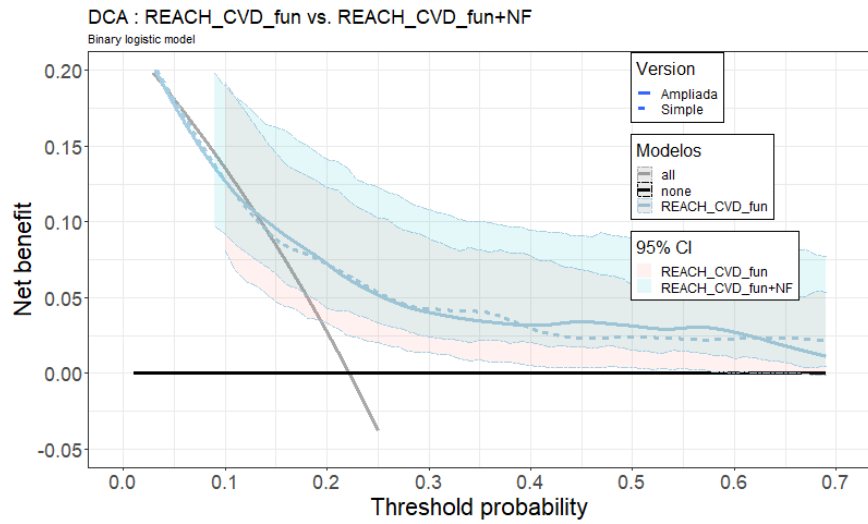
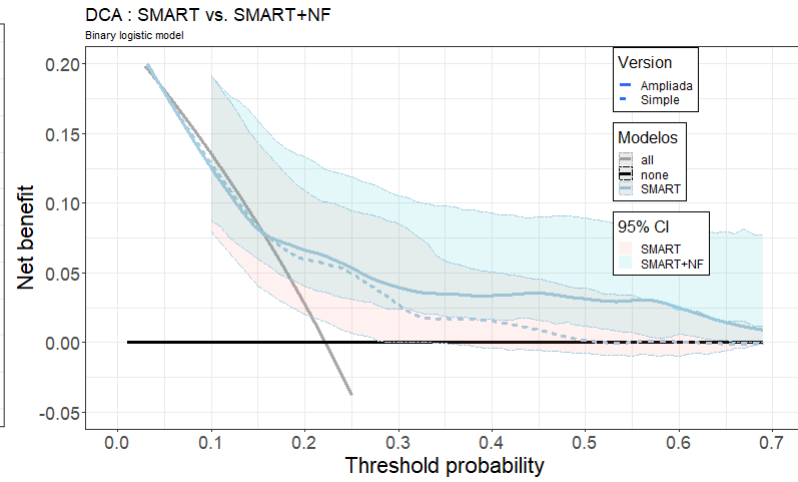
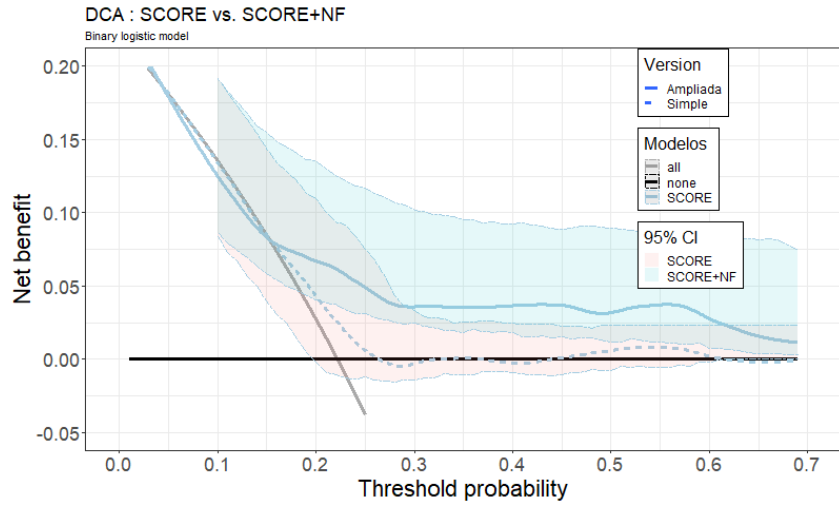
Figura 15. Gráficos comparando el beneficio neto de la versión sin variables añadidas frente a añadir variables nuevas en los 14 modelos. Estimación corregida mediante bootstrap (n=1000) e intervalo de confianza basado en el p2.5 y p97.5 de los valores obtenidos en las muestras.

Modelo logístico.









NF: Variables nuevas (New Factor)

Todos los modelos mejoran al añadir las nuevas variables. Este efecto se aprecia en los modelos sin corrección (ver anexo) y queda más suavizado en los modelos corregidos.

La siguiente tabla muestra el beneficio neto de cada modelo para las diferentes probabilidades umbral convertido en intervenciones recuperables (ganancia de TP sin aumentar los FP), así como las intervenciones innecesarias evitadas (ganancia de TN sin aumentar FN) para un modelo que solo incluyese los factores clásicos y su correspondiente ampliado. Como se puede observar para una probabilidad umbral de 0.2 el porcentaje de intervenciones potencialmente recuperables es del 7% y del 9%, mientras el porcentaje de intervenciones innecesarias evitadas es del 17% y 24% para la versión simple y ampliada, respectivamente, siempre algo menor en la estimación corregida. Cortes inferiores de probabilidad umbral, siempre a partir del punto en el que el beneficio neto del modelo se despega del beneficio neto de tratar a todos, darán más importancia a evitar un FN que un FP (reflejado en  $w^{-1}$ ) y por tanto mejorarán los porcentajes de intervenciones recuperables, empeorando por tanto el porcentaje de intervenciones innecesarias evitadas.

#### 4. I. 1. 2. Beneficio obtenido con la aplicación de los modelos.

Aunque hemos realizado este análisis con todos los modelos, solo incluimos aquí los resultados del modelo 1 (que incluye los seis factores principales de riesgo) y su versión ampliada, el análisis del resto de los modelos se exponen con sus correspondientes tablas que pueden ser consultadas en la sección de anexos. Como podemos comprobar de forma global en todos los modelos, con una probabilidad de 0.2 o lo que es lo mismo, dando 4 veces más peso a un FN que a un FP ( $W_{-1}= 4$ ) podríamos rescatar entre un 3-9% de pacientes para la intervención (reducir FN y aumentar TP), sin aumentar los FP y además evitaríamos intervenir innecesariamente entre un 7-20% de los pacientes (reducir FP y aumentar VN) sin aumentar los FN. El rango de los porcentajes en los dos casos depende de si los modelos son simples o ampliados; los porcentajes mayores se obtienen en los modelos ampliados.

Tabla 29. Modelo logístico. Beneficio neto del modelo 1, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas usando el modelo 1 en función de diferentes probabilidades umbral ( $p_t$ ).

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas										
Clásico y Clásico + variables nuevas										
Probabilidad umbral	Beneficio neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		$(w^{-1})^2$
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>Clásico</b>										
<b>0.02</b>	0.206	0.206	0.206 (0.158; 0.258)	20.6	20.6	0.000	0.000 (-0.048; 0.052)	0.0	2.4	49
<b>0.04</b>	0.189	0.189	0.189 (0.141; 0.243)	18.9	18.9	0.000	-0.001 (-0.048; 0.053)	0.0	-1.3	24
<b>0.08</b>	0.154	0.160	0.154 (0.101; 0.211)	16.0	15.4	0.005	-0.000 (-0.053; 0.057)	6.2	-0.5	12
<b>0.12</b>	0.116	0.111	0.102 (0.073; 0.178)	11.1	10.2	-0.004	-0.014 (-0.042; 0.062)	-3.1	-10.4	7
<b>0.14</b>	0.095	0.094	0.083 (0.060; 0.162)	9.4	8.3	-0.001	-0.012 (-0.035; 0.066)	-0.7	-7.2	6
<b>0.16</b>	0.074	0.086	0.074 (0.051; 0.146)	8.6	7.4	0.012	0.001 (-0.023; 0.073)	6.3	0.3	5
<b>0.20</b>	0.027	0.070	0.058 (0.037; 0.127)	7.0	5.8	0.043	0.031 (0.010; 0.100)	17.1	12.5	4
<b>0.22</b>	0.002	0.064	0.052 (0.030; 0.119)	6.4	5.2	0.061	0.049 (0.027; 0.117)	21.8	17.5	4
<b>Clásico + nuevas variables</b>										
<b>0.02</b>	0.206	0.206	0.205 (0.157; 0.258)	20.6	20.5	0.000	-0.000 (-0.049; 0.052)	0.0	-2.0	49
<b>0.04</b>	0.189	0.190	0.186 (0.137; 0.243)	19.0	18.6	0.000	-0.003 (-0.052; 0.053)	1.2	-7.9	24
<b>0.08</b>	0.154	0.156	0.145 (0.110; 0.210)	15.6	14.5	0.002	-0.009 (-0.044; 0.056)	2.5	-10.1	12
<b>0.12</b>	0.116	0.125	0.109 (0.087; 0.187)	12.5	10.9	0.009	-0.006 (-0.029; 0.071)	6.6	-4.7	7
<b>0.14</b>	0.095	0.120	0.102 (0.081; 0.176)	12.0	10.2	0.024	0.007 (-0.014; 0.080)	15.0	4.3	6
<b>0.16</b>	0.074	0.117	0.097 (0.072; 0.168)	11.7	9.7	0.043	0.024 (-0.002; 0.095)	22.6	12.5	5
<b>0.20</b>	0.027	0.089	0.068 (0.056; 0.155)	8.9	6.8	0.061	0.040 (0.029; 0.127)	24.5	16.1	4
<b>0.22</b>	0.002	0.081	0.059 (0.050; 0.146)	8.1	5.9	0.078	0.057 (0.048; 0.144)	27.8	20.1	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000)

2. La decisión de ser falso negativo se considera  $w^{-1}$  veces más importante que la decisión de ser falso positivo

Clásico: sexo, edad, colesterol, hipertensión, tabaquismo y diabetes

Nuevas variables: número de territorios vasculares afectados, microalbuminuria, ITB patológico, fibrilación auricular, Insuficiencia cardiaca, tipo de evento índice.

#### 4. I. 2. Análisis de Supervivencia.

##### 4. I. 2. 1. Curvas de decisión clínica.

En los siguientes gráficos se puede observar el beneficio neto para diferentes umbrales de probabilidad (threshold) de cada modelo, tanto en su versión simple (línea discontinua) como ampliada (línea continua). Al incluir los 14 modelos, la profusión de líneas no permite ver las diferencias en detalle, pero sí observar que las variables añadidas en los modelos ampliados mejoran el beneficio neto que se obtenía en la versión simple. Esta diferencia es menos notable en el modelo 14, el único que mostraba un buen desempeño incluso en su versión simple. Los modelos con peor rendimiento en la versión son los basados en la función SCORE.

También se puede observar que el beneficio neto de los modelos ampliados, comienza a despegarse de la opción 'treatall' en el umbral del 15%. Si considerásemos que en  $p_t = 0.15$  el beneficio esperado del tratamiento es igual al beneficio esperado de evitar el tratamiento  $w = \frac{0.15}{1-0.15} = 0.176$ , estaríamos dando a los FN un peso 5 veces superior ( $w^{-1}$ ), dicho de otro modo, para nosotros es 5 veces más importante evitar dejar de tratar al que probablemente vaya a padecer el evento que tratar innecesariamente a uno que finalmente no lo presente, lo que en última instancia significará identificar nuevos TP (sin aumentar FP) al precio de reducir el porcentaje de intervenciones innecesarias evitadas, es decir dejar de convertir FN en TN y por tanto tratar "innecesariamente", un escenario razonable para el objetivo que nos ocupa.

La mejoría se observa tanto en los modelos que incluyeron la escala en su versión discreta con tres niveles, como en aquellos en los que la escala se incluyó como variable continua.



Figura 16. Curva de decisión clínica (DCA) comparando las versiones simples y ampliadas de los diferentes modelos para las versiones discretas de cada escala. Modelos de supervivencia.

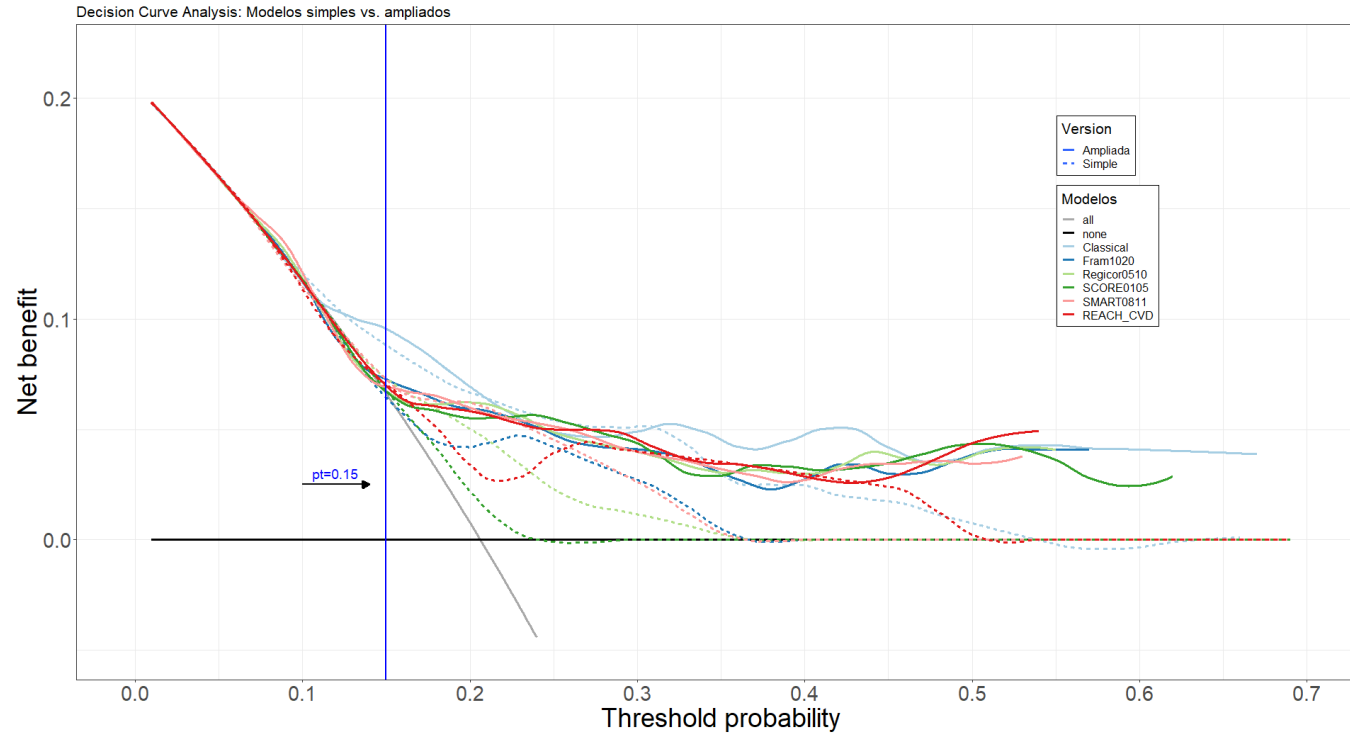
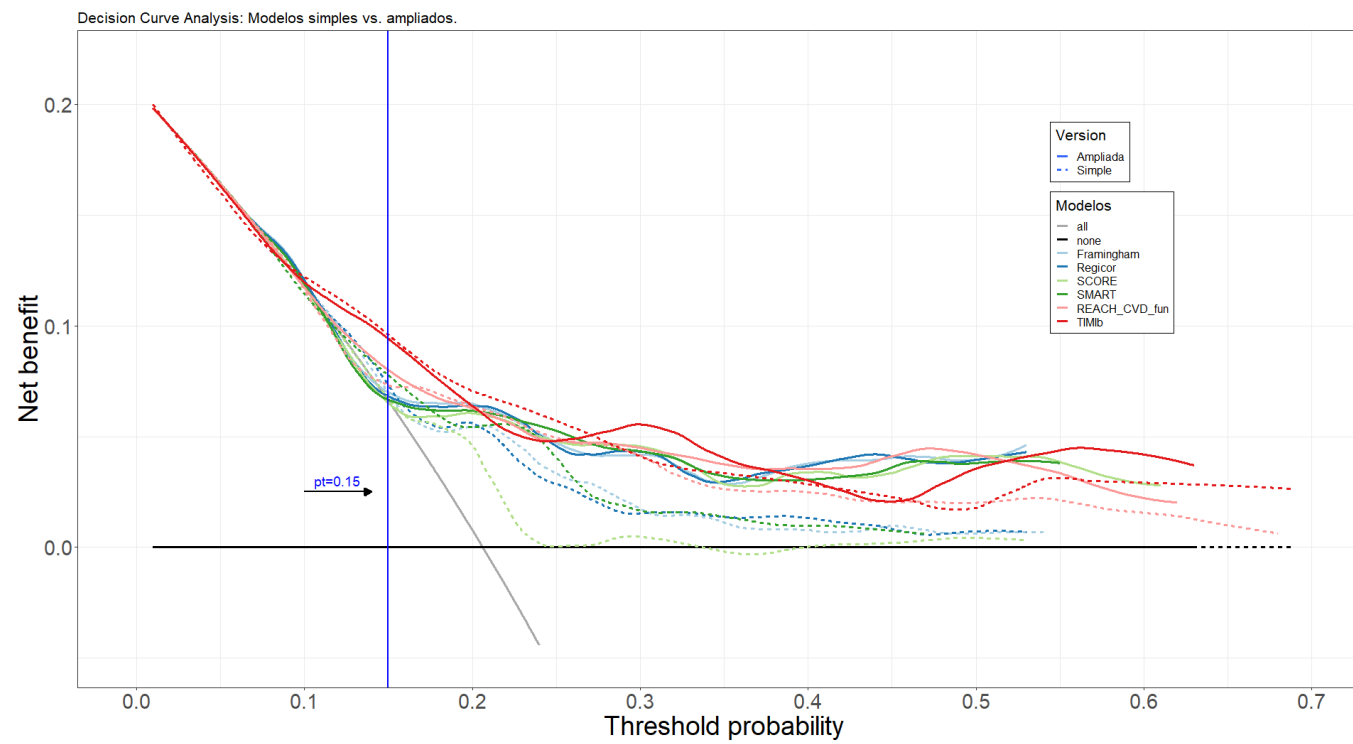
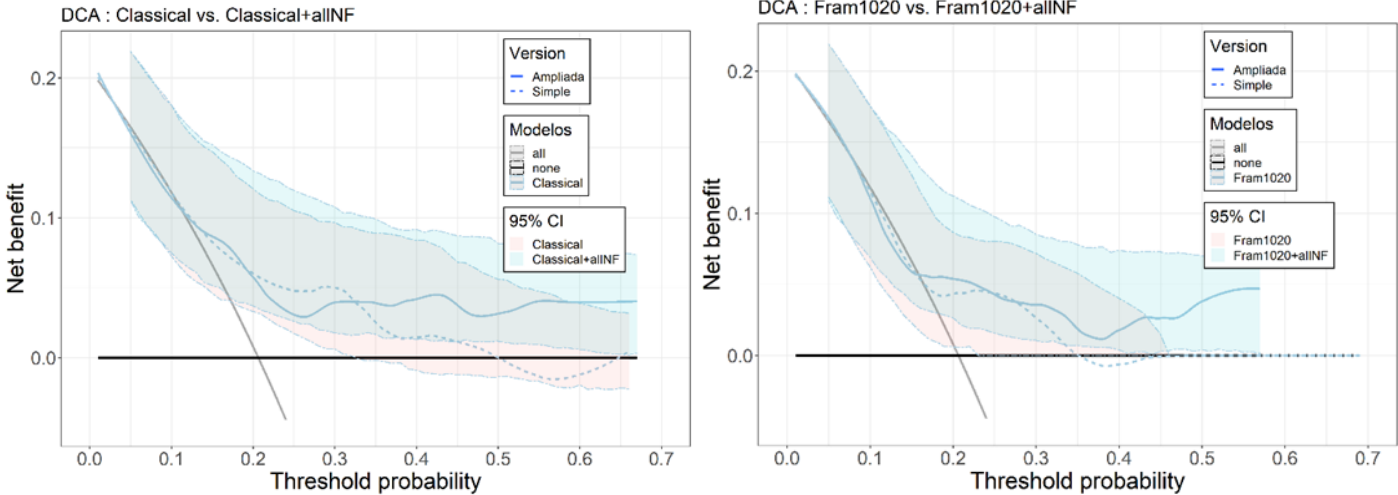


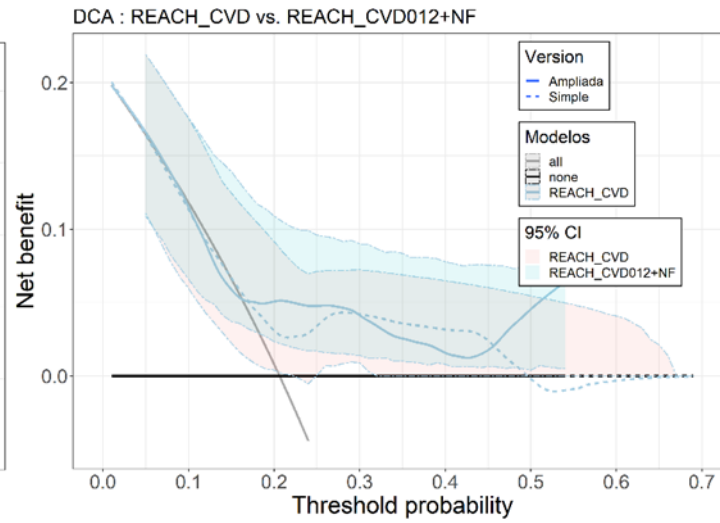
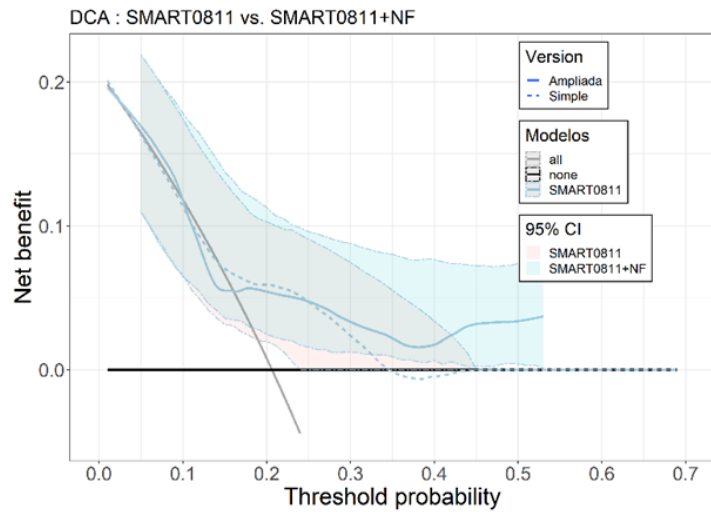
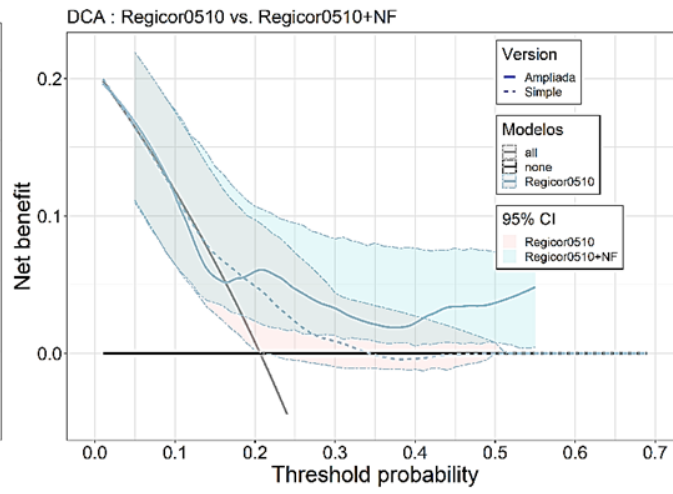
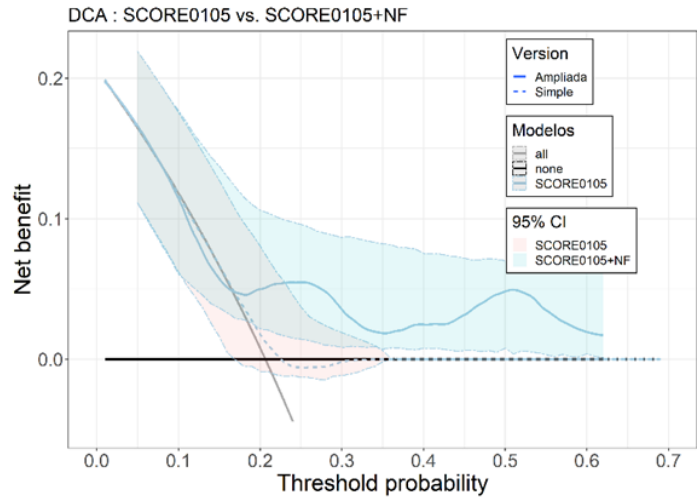
Figura 17. Curva de decisión clínica (DCA) comparando las versiones simples y ampliadas de los diferentes modelos para las versiones continuas de cada escala. Modelos de supervivencia.

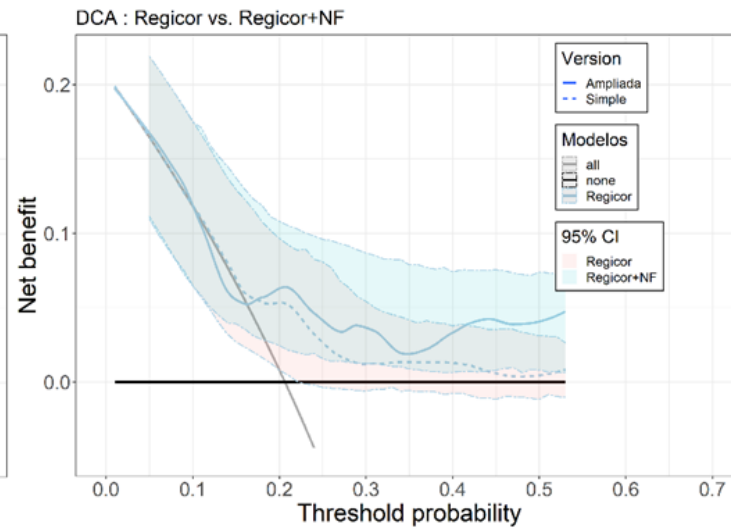
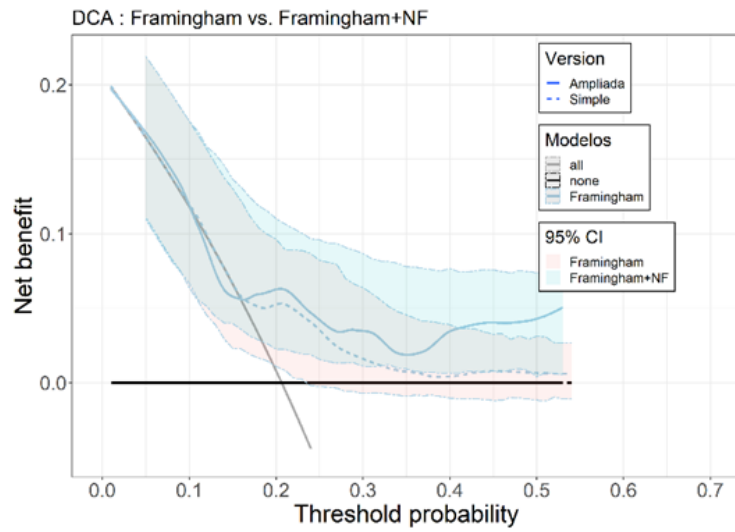
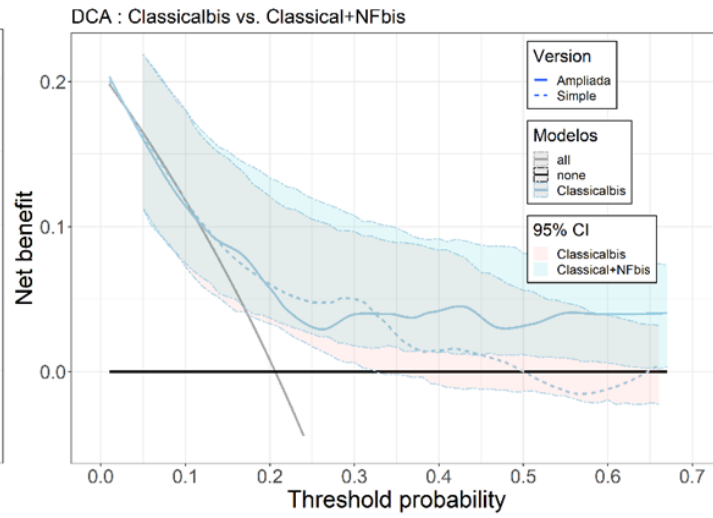
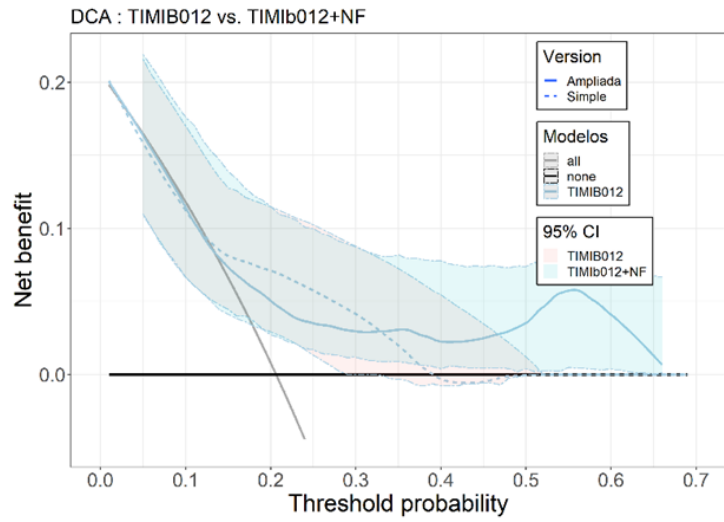


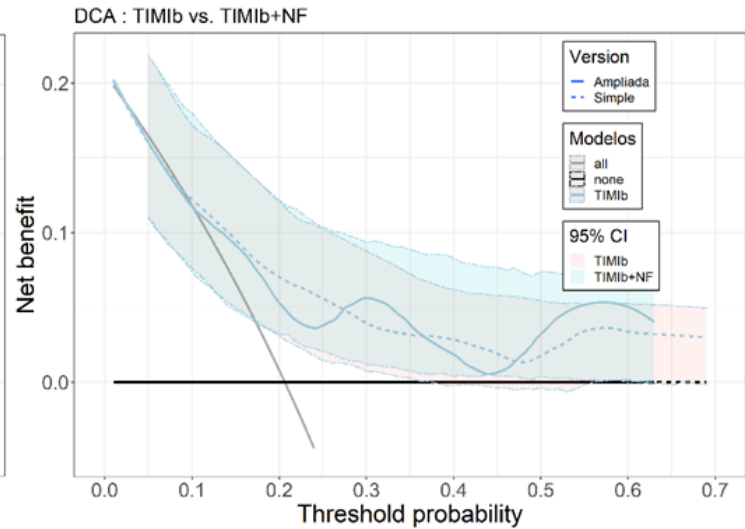
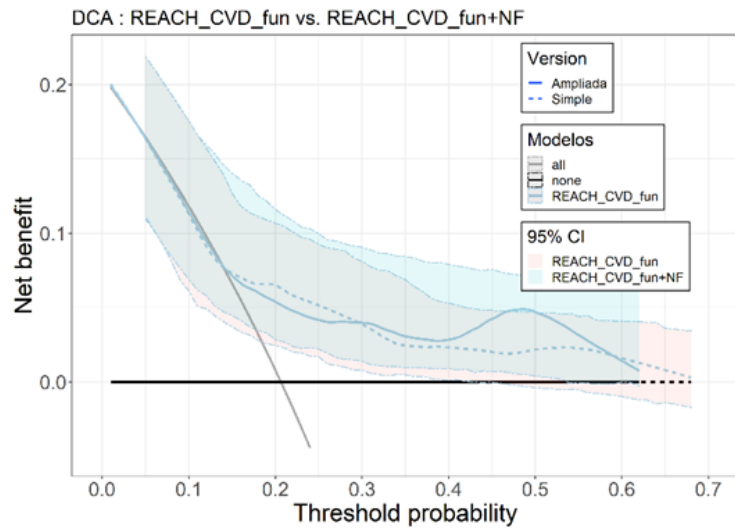
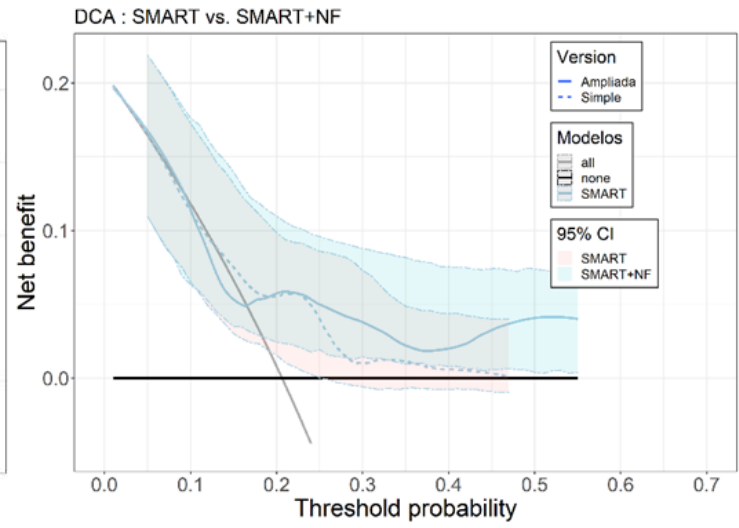
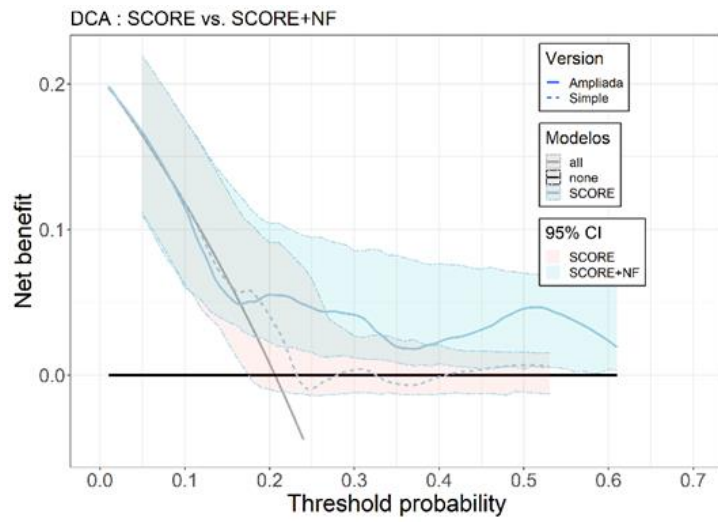
Al igual que en el análisis logístico, incluimos los gráficos de los 14 modelos comparando la versión ampliada con la correspondiente versión simple con corrección mediante remuestreo ( $n=1000$ ). Estos incluyen el intervalo de confianza a partir del p2.5 y el p97.5 de los valores obtenidos en las muestras. Las curvas han sido suavizadas mediante LOESS (Locally Estimated Scatterplot Smoothing). Los gráficos sin corrección se pueden revisar en el apartado de anexos.

Figura 18. Gráficos comparando el beneficio neto de la versión sin variables añadidas frente a añadir variables nuevas en los 14 modelos. Estimación corregida mediante bootstrap (n=1000) e intervalo de confianza basado en el p2.5 y p97.5 de los valores obtenidos en las muestras.









NF: Variables nuevas (New Factor)

De la observación de los gráficos anteriores, y de su comparación con los gráficos sin la corrección de la estimación (ver anexo), podemos concluir que:

1. Incorporar la estructura de censuras en el análisis parece atenuar la diferencia observada entre el modelo simple y el ampliado.
2. El modelo simple que solo incluye las variables clásicas empieza a obtener beneficio neto (se separa) con respecto a tratar a todos por igual, aproximadamente en el umbral del 15%.
3. De los modelos simples que incluyen las funciones de riesgo categorizadas (sin variables nuevas) el modelo basado en Framingham parece algo mejor que REGICOR y SCORE. Este último apenas es diferente de tratar a todos. SMART0811 también parece útil en ese sentido. REACH categorizada no parece mucho mejor que Framingham o SMART, y TIMI no parece (al menos categorizada) mucho mejor que las anteriores. Como era de esperar, al categorizarlas pierden pronto la ventaja.
4. Cuando las funciones de riesgo se introducen en los modelos de modo continuo (Framingham, REGICOR, SCORE, REACH) o discreto (TIMI) el beneficio neto aparece antes (excepto en SCORE).

Todos los modelos mejoran al añadir las nuevas variables. En cualquier caso, en el punto en el que el beneficio neto de tratar a todos se iguala con el de no hacerlo, es decir cuando la probabilidad umbral se iguala a la incidencia del evento, el beneficio neto que se obtiene por cualquiera de ellas (con o sin variables añadidas), no llega a ser superior al 5%.

De la comparación entre la estimación cruda y la corregida para todas las estimaciones se desprende cierta infraestimación del efecto, aunque la diferencia entre ambas no es muy grande, con una mediana de cambio (diferencia absoluta) del 3.4% (RIC: 0.5; 6.2) superior en las estimaciones del modelo corregido, lo que en términos relativos respecto a la estimación cruda supone una proporción mediana del 9% (RIC: 2; 2.4). Los mismos porcentajes considerando solo las probabilidades de corte entre 0.15 y 0.23 son 6% (RIC: 4.9; 5.8) y del 8% (RIC: 3; 15).

En la mayoría, y como se observaba en los gráficos correspondientes a las estimaciones no corregidas, el beneficio neto del modelo ampliado sigue siendo



superior al beneficio neto del simple, aunque esta diferencia se hace más patente conforme aumenta la probabilidad umbral de corte, si bien es cierto que los intervalos de confianza apuntan a que la diferencia entre ambos no es suficiente para rechazar la hipótesis nula.

También muestran que, en la mayoría de los modelos, el intervalo de confianza incluye la hipótesis nula, siendo esto más frecuente en los modelos basados en las variables categorizadas y en la versión simple. Solo TIMI, tanto en la escala categórica como en la continua y REACH en la versión continua, así como el modelo *ad hoc* que incluyó las variables clásicas, mostraron cierta superioridad en el intervalo de probabilidades umbral 0.15 a 0.3.

#### 4.1.2.2. Beneficio obtenido con la aplicación de los modelos.

Como ya hemos expuesto para los modelos logísticos, uno de los aspectos más interesantes de las curvas de decisión clínica es que de la estimación del beneficio neto y su comparación con el beneficio neto nulo, o con el beneficio obtenido de tratar a todos, podemos obtener otros indicadores interesantes desde el punto de vista clínico.

Como ya hicimos para los modelos logísticos, aunque hemos realizado este análisis con todos los modelos, solo incluimos aquí los resultados del modelo 1 (que incluye los seis factores principales de riesgo) y su versión ampliada, para posteriormente resumir los resultados de todos ellos. Las tablas correspondientes al resto de los modelos pueden ser consultadas en la sección de anexos.

En la siguiente tabla se enfrenta el beneficio neto de tratar a todos (intervención preventiva en todos los sujetos sin tener en cuenta otros criterios, es decir asumir que todos tienen el mismo riesgo y han de ser tratados con la misma intensidad) con el beneficio neto de usar el modelo para decidir, la diferencia entre ambos y la reducción en intervenciones/100 sujetos de apoyar la decisión clínica en el modelo para diferentes probabilidades umbral, es decir, de otorgar diferente importancia a los falsos positivos y negativos.

Tabla 30. Beneficio neto del modelo 1 (Clásico y Clásico + nuevas variables), porcentaje de intervenciones recuperadas , beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas usando el modelo 1 en función de diferentes probabilidades umbral ( $p_t$ ). Análisis de supervivencia.

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas										
Clasico y Clasico + nuevas variables										
Probabilidad umbral	Beneficio neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		$(w^{-1})^2$
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>Clásico</b>										
<b>0.02</b>	0.190	0.190	0.190 (0.138; 0.243)	19.0	19.0	0.000	0.000 (-0.052; 0.053)	0.0	2.1	49
<b>0.04</b>	0.173	0.173	0.173 (0.122; 0.227)	17.3	17.3	0.000	0.000 (-0.052; 0.054)	0.0	0.1	24
<b>0.08</b>	0.137	0.135	0.130 (0.088; 0.195)	13.5	13.0	-0.002	-0.007 (-0.049; 0.058)	-2.6	-7.8	12
<b>0.12</b>	0.098	0.102	0.095 (0.059; 0.162)	10.2	9.5	0.004	-0.003 (-0.039; 0.064)	3.0	-2.5	7
<b>0.14</b>	0.077	0.086	0.075 (0.051; 0.151)	8.6	7.5	0.009	-0.002 (-0.026; 0.074)	5.8	-1.2	6
<b>0.16</b>	0.055	0.091	0.094 (0.042; 0.142)	9.1	9.4	0.036	0.039 (-0.013; 0.087)	19.1	20.7	5
<b>0.20</b>	0.008	0.068	0.063 (0.033; 0.121)	6.8	6.3	0.060	0.055 (0.025; 0.113)	24.1	21.9	4
<b>0.22</b>	0.000	0.060	0.052 (0.027; 0.113)	6.0	5.2	0.060	0.052 (0.027; 0.113)	21.2	18.3	4
<b>Clásico + nuevas variables</b>										
<b>0.02</b>	0.190	0.190	0.191 (0.138; 0.243)	19.0	19.1	0.000	0.001 (-0.052; 0.053)	0.0	2.5	49
<b>0.04</b>	0.173	0.173	0.174 (0.121; 0.227)	17.3	17.4	0.000	0.001 (-0.052; 0.054)	0.5	2.9	24
<b>0.08</b>	0.137	0.145	0.151 (0.087; 0.195)	14.5	15.1	0.008	0.014 (-0.050; 0.058)	9.1	16.3	12
<b>0.12</b>	0.098	0.103	0.094 (0.065; 0.166)	10.3	9.4	0.005	-0.004 (-0.033; 0.068)	3.9	-3.2	7
<b>0.14</b>	0.077	0.098	0.092 (0.054; 0.155)	9.8	9.2	0.021	0.015 (-0.023; 0.078)	12.7	9.2	6
<b>0.16</b>	0.055	0.095	0.095 (0.050; 0.147)	9.5	9.5	0.040	0.040 (-0.005; 0.092)	21.0	20.8	5
<b>0.20</b>	0.008	0.071	0.061 (0.037; 0.134)	7.1	6.1	0.063	0.053 (0.029; 0.126)	25.4	21.2	4
<b>0.22</b>	0.000	0.061	0.045 (0.032; 0.127)	6.1	4.5	0.061	0.045 (0.032; 0.127)	21.5	16.1	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000)  
2. La decisión de ser falso negativo se considera  $w^{-1}$  veces más importante que la decisión de ser falso positivo

Para interpretar estas tablas, hay que tener en cuenta que según cambia el umbral de probabilidad utilizado para tomar la decisión en función del peso que damos a dejar de tratar a un paciente que lo necesita (FN) o tratar a un paciente que no lo necesita (FP), cambia el beneficio aportado por el modelo. Un modelo que no tuviese un beneficio neto superior a tratar a todos no aportaría sin ningún beneficio.

Aunque como se apreciaba en los gráficos anteriores, los modelos conservan cierto beneficio (al menos en estimación puntual) en probabilidades umbral superiores a 0.23. No las hemos incluido en las tablas para estimar la diferencia entre el beneficio neto del modelo y el beneficio de tratar a todos, porque hacerlo sería extrapolar sus beneficios más allá del posible beneficio máximo en la cohorte utilizada. La incidencia de evento (23%) condiciona el beneficio que se obtendría de tratar a todos y por tanto, una vez alcanzado el beneficio neto nulo (no tratar a nadie), no tiene mucho sentido seguir obteniendo la diferencia entre la proyección del beneficio neto de tratar a todos, que adoptaría valores negativos, con el beneficio neto del modelo, lo cual no obsta para que el modelo siguiese siendo útil en probabilidades umbral superiores.

Como también se observaba en los gráficos, casi todos los modelos se separan del beneficio neto de tratar a todos en la probabilidad umbral 0.15. En los datos de la tabla anterior se puede observar que utilizando un modelo que solo incluyese seis variables clásicas importantes, una probabilidad umbral de 0.16, o lo que es lo mismo, dar 5 veces más peso a un FN que a un FP ( $w^{-1} = 5$ ), permitiría rescatar un 9% de pacientes para la intervención (reducir FN, aumentar TP), sin aumentar los FP, y evitaríamos intervenir innecesariamente sobre el 21% de los pacientes (reducir FP, aumentar VN), sin aumentar los FN.

Analizando todas las tablas podemos observar que, excepto los modelos basados en SCORE, todos obtienen un beneficio neto superior al obtenido si no interviniésemos en ningún paciente, por lo tanto, los modelos nos permitirían identificar pacientes que se beneficiarían de una hipotética intervención preventiva. Pero también superiores al de intervenir a todos los pacientes, y por tanto permitirían evitar intervenciones innecesarias, superando el 5% de los primeros y el 15% de los segundos, tanto en las versiones simples como ampliadas de cada uno. Los puntos de corte en los que los

modelos parecen mostrarse más útiles supondrían considerar entre 4 y 6 veces más importante evitar un Falso Negativo que un Falso Positivo.

También se observa que el hecho de añadir las variables seleccionadas tras el análisis univariado mejora todos los modelos, especialmente aquellos que tienen peor rendimiento, menor beneficio neto, como SCORE y REGICOR, no tanto aquellos modelos que ya mostraban un buen rendimiento en su versión simple como SMART o TIMI.

De las estratificaciones de riesgo basadas en funciones que no fueron diseñadas para ser utilizadas en prevención secundaria, Framingham es la que parece obtener mejor rendimiento, comparable incluso con SMART o TIMI, especialmente cuando se completa con el conjunto de nuevas variables.

De entre los modelos que se basan en funciones que sí fueron diseñadas para ser utilizadas en prevención secundaria, es TIMI al que parece aportar mayor ventaja incluso sin las variables añadidas, siendo semejante a la compleja SMART, con beneficios netos que permiten un 7% de pacientes para la intervención, evitando un 25% intervenciones innecesarias.

#### 4. J. EVALUACIÓN DE LA MEJORA DE UN MODELO CON SEIS FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS.

En los resultados anteriores, la evaluación de la versión ampliada se realizó añadiendo todas las variables identificadas tras el análisis univariado, pero no permiten evaluar la mejora del rendimiento por cada una de las variables independientemente. El objetivo en estos modelos que, no lo olvidemos, incluye a su vez una escala de riesgo previa que pretende sintetizar a su vez el riesgo de otras variables originales, era explorar la mejora global de dicho modelo con la adición de variables que no estaban contenidas en la escala original, por lo que las variables añadidas en cada uno de ellos pueden ser diferentes.

Sin embargo, la exploración del valor añadido por diferentes subconjuntos de las mismas puede cobrar más sentido si se hace sobre las añadidas a un modelo que incluya las variables originales en vez de una escala basada en ellas. Decidimos explorar dicha mejora partiendo del modelo que contuvo seis factores de riesgo clásicos, al que se añadió subconjuntos diferentes de las variables identificadas como candidatas en el modelo univariado.

En la siguiente tabla se recogen los indicadores más importantes vistos en las anteriores secciones, pero solo con modelos que tuvieron en cuenta la estructura de censuras (supervivencia). Se parte de un modelo básico con seis variables habituales en la estimación de riesgo cardiovascular (sexo, edad, colesterol total, hábito tabáquico actual o pasado, hipertensión y diabetes), al que se añaden diferentes conjuntos de variables descritos al pie de cada tabla.

Tabla 31. Mejora en la discriminación de un modelo clásico con seis factores principales de riesgo cardiovascular con la adicción de nuevas variables.  $\Delta$  c de Harrell, cNRI y catNRI (cut-off 20%) IC 95%.

Modelo	c de Harrell†	$\Delta$ c de Harrell	p-valor	c de Harrell‡	$\Delta$ c de Harrell	p-valor	cNRI	cNRI evento	cNRI no evento	cat-NRI	cat-NRI evento	cat-NRI no evento
Clásico (set A)	0.70 (0.63;0.77)	Ref	-	0.64 (0.53;0.76)	Ref	-	Ref	-	-	Ref	-	-
Clásico +set B	0.72 (0.64;0.79)	0.017 (-0.026;0.064)	0.43	0.67 (0.55-0.78)	0.02 (-0.02;0.07)	0.32	0.38 (0.06; 0.67)	0.033 (-0.25;0.31)	0.34 (0.21;0.47)	-0.001 (-0.14;0.13)	-0.09 (-0.22;0.02)	-0.001 (-0.14;0.13)
Clásico +set C	0.73 (0.66;0.8)	0.029 (-0.007;0.064)	0.11	0.64 (0.52-0.76)	-0.004 (-0.03;0.03)	0.83	0.17 (0.01; 0.32)	0.004 (-0.13;0.14)	0.16 (0.09;0.23)	0.04 (-0.04;0.14)	0.019 (-0.06;0.11)	0.048 (-0.04;0.14)
Clásico +set D	0.73 (0.66;0.80)	0.033 (-0.015;0.081)	0.18	0.66 (0.55-0.78)	0.02 (-0.02;0.07)	0.39	0.32 (0.03; 0.63)	0.02 (-0.25;0.29)	0.30 (0.17;0.43)	0.018 (-0.11;0.15)	-0.075 (-0.18;0.04)	0.018 (-0.11;0.15)

set A (Modelo Clásico): Edad, sexo, Fumador actual, cuartiles de colesterol total, Hipertensión, diabetes.

set B: Microalbuminuria, enfermedad polivascular.

set C: índice tobillo-brazo  $\leq$  0.9, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca y tipo de evento índice.

set D: índice tobillo-brazo  $\leq$  0.9, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, tipo de evento índice microalbuminuria y enfermedad polivascular.

† Estimación de c de Harrell a partir de los modelos que se ajustan a toda la cohorte (n=264).

‡ Estimación c de Harrell después de dividir los datos en una submuestra o training set (para la que se ajustan los modelos) y un conjunto de prueba o test set (en el que se miden sus índices c).

Training set (n = 133) / Test set (n = 134).

La tabla 31 recoge el estadístico de discriminación (c de Harrel) para el modelo univariado, para el multivariado, así como el incremento con su correspondiente intervalo de confianza y con modelos ajustados para el conjunto de la cohorte y otros ajustados utilizando el método de desdoble (splitting) sugerido por Newson y mencionado en la metodología. La tabla también incluye la versión categórica y continua del NRI.

En lo referente a la capacidad discriminativa del modelo base (Clásico set A) el estadístico c de Harrell fue de 0.701 (0.633-0.77), algo menor en la estimación corregida 0.648 (0.534-0.762). Los mayores cambios se produjeron al introducir los conjuntos C (índice tobillo-brazo  $\leq 0,9$ , fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca y tipo de evento índice) y D (conjunto C + microalbuminuria y enfermedad polivascular), si bien las diferencias no son suficientemente importantes para rechazar la hipótesis nula.

Respecto a los índices de reclasificación y el beneficio neto, la adición de nuevas variables aporta una mejora modesta, algo superior al entrar en los modelos la albuminuria y de la enfermedad polivascular. En el caso de la reclasificación el cNRI cambia fundamentalmente debido a la mejora de la reclasificación en el grupo sin evento. Como sucedía con la capacidad discriminativa el máximo de cNRI se obtiene solo añadiendo dos variables (albuminuria y enfermedad polivascular) al modelo básico. Esta mejora no se observa en la versión categórica (catNRI), ni de manera global ni para ninguno de los subgrupos de evento/no evento.

En las siguientes figura y tabla se muestran el beneficio neto obtenido por los diferentes modelos comparados de manera similar a los vistos anteriormente enfrentando cada modelo simple a su versión ampliada. En este caso se muestran el modelo simple (seis factores de riesgo clásicos) enfrentado a modelos que contienen diferentes ampliaciones (conjuntos de variables). Como se puede observar, un modelo básico con seis factores de riesgo clásicos presenta un beneficio neto superior al de tratar a todos los pacientes de la misma forma, resultando ventajoso desde probabilidades umbral del 15% (Falso Negativo tendría 6 veces más valor que un Falso Positivo) beneficio que se mantendría hasta probabilidades umbral del 50%. Al añadir microalbuminuria y enfermedad polivascular el modelo mantiene un beneficio neto

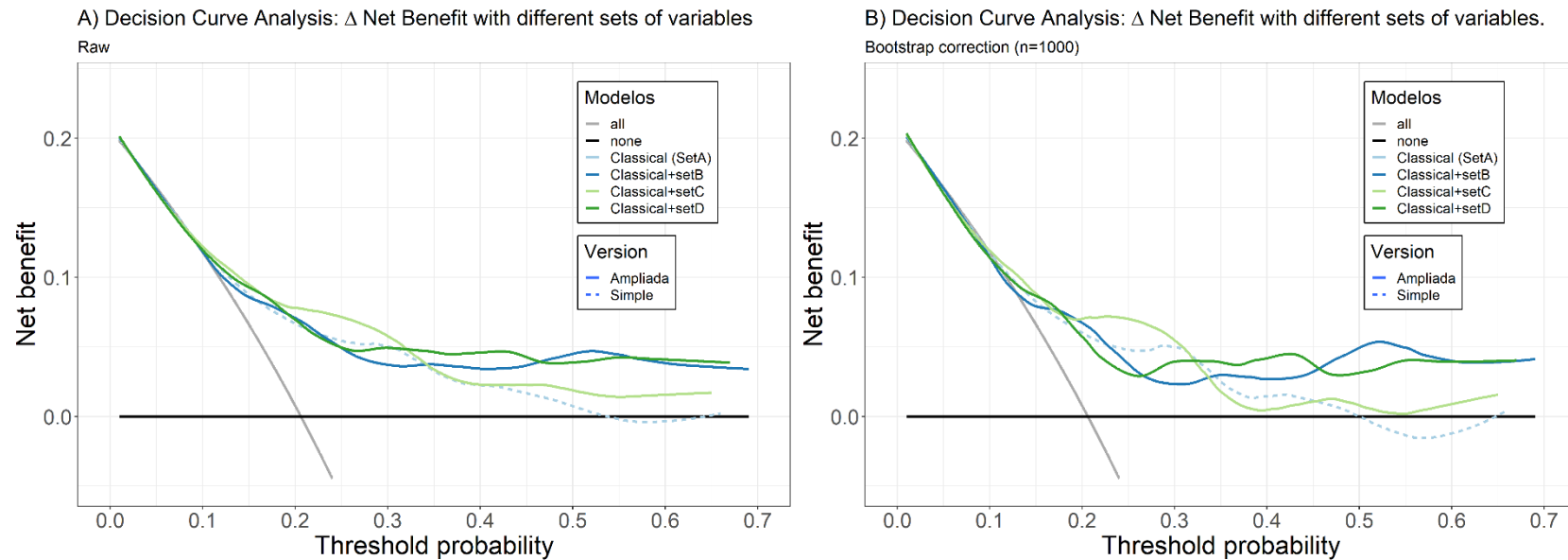
incluso para probabilidades umbral superiores. Tras la corrección (bootstrap  $n=1000$ ), el beneficio neto decrece, pero cualquiera de los modelos sigue siendo superior a tratar a todos los pacientes como si tuviesen el mismo riesgo.



#### 4. J. 1. Curvas de decisión clínica.

Representación gráfica del beneficio neto en un rango de umbrales de decisión. Cambio en el beneficio neto al agregar conjuntos B a D a un modelo con seis principales factores de riesgo clásicos.

Figura 19. Análisis de curvas de decisión. Cambio en el beneficio neto al añadir diferentes conjuntos de variables a un modelo básico que incluyó seis importantes factores de riesgo.



**Conjunto A:** (modelo clásico): edad, sexo, tabaquismo actual, cuartiles de colesterol total, hipertensión, diabetes.

**Conjunto B:** microalbuminuria, enfermedad polivascular.

**Conjunto C:** índice tobillo-brazo  $\leq 0.9$ , fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, tipo de evento índice.

**Conjunto D:** Conjunto B+ Conjunto C.

A. Estimaciones brutas del beneficio neto.

B. Estimaciones corregidas por sobreajuste utilizando bootstrapping (1000 muestras)

#### 4. J. 2. Beneficio obtenido con la aplicación de los modelos.

Tabla 32. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenidos con la adición de nuevas variables a un modelo básico con seis factores de riesgo principales.

Probabilidad umbral	Beneficio neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		$(w^{-1})^2$
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>Clásico RF</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.086	0.075 (0.051; 0.151)	8.6	7.5	0.009	-0.002 (-0.026; 0.074)	5.8	-1.2	6
<b>0.16</b>	0.055	0.091	0.094 (0.042; 0.142)	9.1	9.4	0.036	0.039 (-0.013; 0.087)	19.1	20.7	5
<b>0.20</b>	0.008	0.068	0.063 (0.033; 0.121)	6.8	6.3	0.060	0.055 (0.025; 0.113)	24.1	21.9	4
<b>0.22</b>	0.000	0.060	0.052 (0.027; 0.113)	6.0	5.2	0.060	0.052 (0.027; 0.113)	21.2	18.3	4
<b>Clásico + micralb + nbeds</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.094	0.092 (0.050; 0.151)	9.4	9.2	0.017	0.015 (-0.027; 0.074)	10.6	8.9	6
<b>0.16</b>	0.055	0.079	0.069 (0.044; 0.139)	7.9	6.9	0.024	0.014 (-0.011; 0.084)	12.5	7.6	5
<b>0.20</b>	0.008	0.067	0.059 (0.030; 0.121)	6.7	5.9	0.059	0.051 (0.022; 0.113)	23.5	20.3	4
<b>0.22</b>	0.000	0.062	0.055 (0.025; 0.116)	6.2	5.5	0.062	0.055 (0.025; 0.116)	22.0	19.7	4
<b>Clásico +CHF + ITBp+ AF + Eve1</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.101	0.096 (0.059; 0.155)	10.1	9.6	0.024	0.019 (-0.018 ; 0.078)	14.5	11.5	6
<b>0.16</b>	0.055	0.089	0.080 (0.054; 0.148)	8.9	8.0	0.034	0.025 (-0.001; 0.092)	17.9	13.2	5
<b>0.20</b>	0.008	0.078	0.070 (0.040; 0.138)	7.8	7.0	0.070	0.062 (0.032; 0.130)	28.0	24.8	4
<b>0.22</b>	0.000	0.078	0.076 (0.034; 0.128)	7.8	7.6	0.078	0.076 (0.034; 0.128)	27.7	26.8	4
<b>Clásicos + CHF + ITBp+ AF + Eve1+ micralb + nbeds</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.098	0.092 (0.054; 0.155)	9.8	9.2	0.021	0.015 (-0.023; 0.078)	12.7	9.2	6
<b>0.16</b>	0.055	0.095	0.095 (0.050; 0.147)	9.5	9.5	0.040	0.040 (-0.005; 0.092)	21.0	20.8	5
<b>0.20</b>	0.008	0.071	0.061 (0.037; 0.134)	7.1	6.1	0.063	0.053 (0.029; 0.126)	25.4	21.2	4
<b>0.22</b>	0.000	0.061	0.045 (0.032; 0.127)	6.1	4.5	0.061	0.045 (0.032 ; 0.127)	21.5	16.1	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000).

2. La decisión de ser falso negativo se considera  $w^{-1}$  veces más importante que la decisión de ser falso positivo.

set A (Modelo Clásico): Edad, sexo, Fumador actual, cuartiles de colesterol total, Hipertensión, diabetes. ; set B: Microalbuminuria, enfermedad polivascular.

set C: índice tobillo-brazo  $\leq 0,9$ , fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca y tipo de evento índice.

set D: índice tobillo-brazo  $\leq 0,9$ , fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, tipo de evento índice, microalbuminuria y enfermedad polivascular.

Como ya habíamos visto en las secciones previas, un modelo básico que incluyese seis de los factores de riesgo principales se muestra útil en la identificación de pacientes susceptibles de tratamiento como de evitar intervenciones innecesarias. La figura y el gráfico anteriores muestran que añadir nuevas variables mejora dicho modelo, pero además muestran que añadir las variables del conjunto B (microalbuminuria y polivascularopatía) le otorgan un perfil de beneficio similar al de un modelo con todas las variables y superior al resto de modelos, tanto en la estimación cruda como la estimación corregida mediante bootstrap.

El modelo que añadió las variables del conjunto C (índice tobillo-brazo  $\leq 0.9$ , fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y tipo de evento índice) muestra también cierta superioridad en el intervalo de cortes de probabilidades umbral 0.2-0.3, pero el beneficio neto decae rápidamente más allá de estos valores.

## 5. DISCUSION

### 5. A. DISCUSIÓN DE OBJETIVOS 1 y 2:

1. Cuantificar el nivel de riesgo de nuevo evento cardiovascular utilizando la escala SMART, REACH y TIMI en pacientes con evento cardiovascular previo.
2. Cuantificar el riesgo cardiovascular de los pacientes con las escalas de Framingham-Anderson, REGICOR y SCORE.

#### 5. A. 1. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular.

Aunque se han identificado nuevos marcadores de riesgo cardiovascular, los principales factores de riesgo cardiovascular siguen siendo los mismos identificados hace varias décadas: edad avanzada, sexo masculino, dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes y obesidad.

Hemos visto que la mayoría de los pacientes presentaban varios factores de riesgo vascular, confirmándose que en pacientes con eventos hay una elevada carga de los factores de riesgo clásicos. La adición de estos factores de riesgo se asocia a un aumento de riesgo de eventos (128–135). El estudio INTERHEART (8) que evaluó a 30.000 individuos de 52 países, concluye que los factores de riesgo habituales son los responsables de la mayoría de IAM. Baena et al (136) refieren que en España la prevalencia de individuos que presentan dos factores de riesgo es del 31% en atención primaria y en torno al 6% presentan tres. Por tanto, no hay duda de que los factores de riesgo clásicos son determinantes para el desarrollo de aterosclerosis clínica.

Coincidiendo con otros autores (137), el presente estudio muestra una situación similar en la cohorte AIRVAG, una importante carga de factores clásicos que tienden a agruparse (“clustering”) y siguen condicionando en gran parte la aparición de nuevos eventos(138). El hecho de que un mismo profesional se encargase de recoger los datos clínicos a todos los pacientes nos lleva a descartar que las diferencias encontradas entre los grupos se deban a un sesgo de información diferencial.

Tabla 33. Prevalencia de los factores de riesgo: estudios en prevención secundaria.

ESTUDIOS	POBLACIÓN	HIPERTENSIÓN	DISLIPEMIA	TABACO	DIABETES	OBESIDA D
<b>PREVESE II (139)</b>	Reclutamiento en 1998; 2054 postinfartados de 74 hospitales Edad 64.3±12.7; 75% varones y 15% IAM previo Objetivo: Situación de la prevención secundaria al alta hospitalaria	47.5%	34%	35.4%	3.6% (Tipo 1) 22.6% (Tipo 2)	31%
<b>PRESENTE (140)</b>	Reclutamiento en 1999; 4030 postinfartados de 110 hospitales Edad 63.7±11.7; 73.1% varones y 12.3% IAM previo Objetivo: Efecto de un programa de intervención durante la estancia hospitalaria con seguimiento a los 6 meses	50.3%	50.2%	38.8%	29.1%	34.1% (mujeres) 20% (hombres)
<b>PRIAMHO II (141)</b>	Reclutamiento en 2000; 6221 postinfartados de 58 hospitales Edad 65.4±12.8; 74.7% varones y 15.7% IAM previo Objetivo: Registro hospitalario de IAM	46.1%	40.3%	44.1%	29.4%	
<b>REACH (39)</b>	Reclutamiento en 2003-2004; 2218 pacientes con evento cardiovascular (61.4% coronario, 36.6% cerebral y 18.7% enfermedad arterial periférica) Edad 67.9±10; 75.7% varones Objetivo: Resultados de la muestra española de REACH (información pronóstica y manejo terapéutico a nivel mundial de los factores de riesgo)	69.9%	62.6%	12.8%	37.4%	39.4% (mujeres) 25.4% (hombres)
<b>PRESENA (142)</b>	Reclutamiento en 2004; 8817 postinfartados de 16 comunidades autónomas Edad 65.4±10.3; 73.7% varones y 33.5% IAM previo Objetivo: Evaluar el grado de control de los factores de riesgo en pacientes con episodio coronario previo.	76.6%	73.4%	11.4%	32.7%	

Aunque existen estudios con datos de prevalencias de los factores de riesgo cardiovascular más actualizados, hemos recogido los que corresponden a los años próximos a los que se ha realizado el reclutamiento de nuestro estudio (Junio 200-Julio 2002) para poder comparar la prevalencia nacional con la de nuestra muestra.

Analizando cada factor de riesgo individualmente, y en comparación con cohortes coetáneas al AIRVAG que incluyeron perfiles semejantes de pacientes, encontramos una prevalencia de **tabaquismo** estimada en un 17.1%, más cercana a la del estudio REACH. (12.8% en los datos españoles) y del 11.4% % en el estudio PRESENAP; prevalencias inferiores a nuestro estudio, aunque esta última está en parte sesgada al alza por la elevada prevalencia en el grupo de enfermedad arterial periférica.

Por otro lado, la proporción de pacientes que fuman actualmente o han fumado alguna vez es muy elevada (78%) aunque heterogénea, de nuevo con una prevalencia notablemente superior en el grupo con enfermedad vascular periférica (97%). Es importante recordar que, según la Encuesta Nacional de Salud del año 2001, la época en la que se realizó el reclutamiento, el 42.6% de los hombres entre 45-64 afirmaba fumar (39.8% diariamente). Aunque es cierto que en el seno del estudio la búsqueda de este y otros factores de riesgo se realizaron de manera exhaustiva, no parece que la elevada prevalencia encontrada en este estudio sea debida a este hecho, y en cualquier caso es un dato especialmente preocupante en los pacientes con enfermedad arterial periférica.

Otro factor de riesgo prevalente en nuestros pacientes es la **dislipemia**, sobre todo en la enfermedad coronaria, donde el 83.8% la padecen. Comparados con estudios que incluyeron pacientes en prevención secundaria estamos más cerca del 73.4% del estudio PRESENAP en el año 2004 que del 36 y el 34% encontrados en los estudios PREVESE I y II en pacientes que habían padecido un infarto. Por su parte el estudio REACH, que incluyó una cohorte mixta similar a la del estudio AIRVAG, publicó prevalencias de tratamiento hipolipemiante bastante más cercanas (80% en pacientes coronarios, 53% en paciente con enfermedad cerebrovascular, 55% en el grupo de enfermedad arterial periférica) a las encontradas en este para los tres grupos(143).

El antecedente de **hipertensión arterial** estaba presente en gran parte de nuestros pacientes, sobre todo en aquellos con enfermedad cerebrovascular, un 68.6%, aunque las diferencias no sean estadísticamente significativas. Como sabemos, el peor grado de control de la presión arterial contribuye a la mayor morbimortalidad por ictus en España (144). En la cohorte AIRVAG la prevalencia global fue del 62.7%.

En prevención secundaria tenemos datos que oscilan entre 46.1% (PRIAMHO II), 47.5% (PREVESE II), 50.3% (PRESENTE), 69.9% (Datos españoles de REACH), 76.6% (PRESENAP). Dentro de este abanico, nuestro estudio se sitúa en niveles intermedios.

El 61% de los pacientes que habían sufrido un evento coronario estaban tratados con beta-bloqueantes. Aunque se conoce su importancia en la disminución de la mortalidad tras un evento coronario, así como sus indicaciones y contraindicaciones (145), todos los estudios indican una infrautilización: PREVESE II un 45.1%, PRESENTE un 59.4%, PRIAMHO II un 56% en el Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, 69.4% en el síndrome coronario agudo con elevación del ST; porcentajes similares a nuestro estudio.

La **diabetes**, presente en los tres subgrupos, fue más prevalente en la enfermedad vascular periférica con un 46.3%. Se ha demostrado que la asociación de sexo masculino, diabetes y tabaquismo aumenta el riesgo de enfermedad arterial periférica a edades incluso más tempranas (146,147). Nuestro estudio muestra cifras globales del 29%, que se asemeja a otros estudios en prevención secundaria como PRESENTE 29.1%, PRIAMHO 29.4%, PRESENAP 32.7%, PREVESE II 22.6%.

Respecto a la **obesidad**, se ha descrito un aumento del riesgo relativo de mortalidad en relación al incremento del índice de masa corporal (IMC) (148,149). Este aumento del riesgo es mayor cuando el IMC es mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>, esto es, cuando el paciente es obeso. Según la Encuesta Nacional de Salud de 2003, la prevalencia de obesidad, calculada mediante  $IMC \geq 30$ , calculado este con el peso y la talla autodeclarados en la población  $\geq 20$  años de edad fue de 13.7%. La frecuencia resultó mayor en los varones hasta los 44 años de edad, y a partir de ahí fue algo mayor en las mujeres. En ambos sexos aumenta con la edad hasta los 65 años. El progresivo aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en población general se ha documentado en muchos países, también en España (150). La prevalencia de obesidad (33.5% de los pacientes presentan  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) en nuestro estudio es superior a la observada al inicio del seguimiento de la cohorte REACH (28%) (64), aunque algo más semejante a lo observado en su subcohorte española (31% en pacientes coronarios). Por **subgrupos de evento**, son los enfermos con enfermedad arterial periférica los que tienen más factores de riesgo y tienen un peor control de los mismos (127).

Según estudios realizados en Estados Unidos y Europa la arteriopatía periférica afecta al 15-20% de la población mayor de 65 años. (151,152), si bien es probable que su prevalencia sea aún mayor si analizáramos a los sujetos asintomáticos. La prevalencia en los estudios españoles varía entre 7.5-37.3% (Tabla 1); esta variabilidad es debida al elevado número de pacientes asintomáticos no diagnosticados. (153–157).

Se ha encontrado una asociación más fuerte entre el tabaquismo y la enfermedad arterial periférica que entre este y la cardiopatía isquémica (158); también se ha descrito que en la diabetes, un aumento del 1% de la hemoglobina glicosilada se produce un incremento del 25% en el riesgo de padecer enfermedad arterial periférica (159). Estos datos apoyan los encontrados en nuestro estudio, pues la prevalencia de tabaquismo y diabetes es mayor en estos pacientes.

Según los datos expuestos vemos que la distribución de los factores de riesgo en nuestros pacientes es razonablemente similar a la de otros estudios con grupos de pacientes asimilables.



## 5. A. 2. Clasificación del riesgo de nuevo evento según las distintas funciones: Global y por grupos.

Son varios los estudios que en España han analizado la distribución del riesgo atendiendo a su categorización en función de los puntos habituales de corte de riesgo alto, medio y bajo según diferentes escalas en pacientes en prevención primaria. Son menos los que han abordado esta cuestión en pacientes en prevención secundaria, y prácticamente ninguno que haya evaluado la clasificación del riesgo de estos pacientes utilizando escalas que no fueron diseñados para ellos. A pesar de ello, no renunciamos a abordar la comparación con la información publicada disponible.

Tabla 34. Estudios de comparación de la clasificación del riesgo por las diferentes escalas.

ESTUDIO	RIESGO	ESCALAS			COMENTARIOS
		FRAMINGHAM	REGICOR	SCORE	
Ramos R, et al (160)	ALTO	(Wilson) ≥20%= 16.9	≥20%= 1.5		Edad: 35-74. (n=3270). Periodo 1994-2001 Localización: Dos muestras poblacionales de la provincia de Gerona Los puntos de corte establecidos fueron:<2%; 2-4.9%; 5-9.9%; 10-19.9%; 20-39.9% y >40%
	MEDIO	10-19%= 26.8	10-19%= 9.6		
	BAJO	<10%= 56.2	<10%= 88.7		
Maiques Galán A, et al (161)	ALTO	(Anderson) ≥20%= 8.4 *Varón 17.6 *Mujer 1.7		≥5%= 5.5 *Varón 10.4 *Mujer 2	Edad: 30-75 (n=1227). Periodo 1988-1993 Localización: En 3 centros de salud de Valencia Se asumió que el riesgo a los 66-75 años es igual al de los de 65. Recibían tratamiento para la hipertensión y dislipemia Kappa 0.718
Cristóbal J, et al (162)	ALTO	(Wilson) ≥20%= 14.4	≥20%= 0.6		Edad: 35-74 años. (n=815). Periodo 2002 Localización: 1 centro de salud de Vigo Recibían tratamiento para la hipertensión y dislipemia Los puntos de corte del riesgo medio y bajo en REGICOR son distintos de la original Pearson 0.983 Kappa 0.06 (Riesgo bajo 0.53; medio 0.12; alto 0.07)
	MEDIO	10-19%= 29.8	10-19%= 7.4		
	BAJO	<10%= 55.8	<10%= 92		
Baena Díez JM, et al (163)	ALTO	(Wilson) ≥20%= 23.3	≥20%=1.4 ≥15%=5.8 ≥10%=17.6 ≥5%=57	≥5% 40-65 años: 15.2 40-74 años: 29.6	Edad: 35-74 años (n=851). Periodo 1998-1999 Localización: 1 centro de salud de Barcelona No excluyen a pacientes con Diabetes Mellitus para el cálculo con SCORE. Tratamiento: No especifican si estaban tratados Pearson 0.99 (< 65 años 0.78; <74 años 0.70) Kappa 0.83 (< 65 años 0.61; <74 años 0.63)
Álvarez Cosmea A, et al (164)	ALTO	(Anderson) ≥20%= 24		≥5%= 17.9	Edad: 45-65 (n=379). Periodo 1999 Localización: 3 centros de salud de Asturias Solamente en varones Tratamiento: No especifican si estaban tratados.
Mostaza JM, et al (165)	ALTO	(Wilson) >20%= 11.7 *Varón 16.7 *Mujer 4.8		≥5%= 17.6 *Varón 44.4 *Mujer 4.5	Edad: 60-79 (n=1001) Periodo Localización: 1 centro de salud de Madrid Recibían tratamiento para la hipertensión y dislipemia
	MEDIO	10-20%= 44.7		3-4%= 31.4	
	BAJO	<10%= 46.7		<3%= 51	
Cañón Barroso L, et al (166,167)	ALTO	(Wilson) ≥20%=66 (Anderson)	≥10%=51		Edad: 35-74 (n=190). Registros desde 1985 a 1-1-1995 En pacientes diabéticos Localización: 1 centro de salud de Badajoz

ESTUDIO	RIESGO	ESCALAS			COMENTARIOS
		FRAMINGHAM	REGICOR	SCORE	
		≥20%=59			Recibían tratamiento para la hipertensión y dislipemia Kappa F Anderson/REGICOR 0.6 (hombres 0.5; mujeres 0.6) Kappa F Wilson/REGICOR 0.5 (hombres 0.3; mujeres 0.7) AUC 0.69 (Framingham) y 0.68 (REGICOR)
<b>Buitrago Ramírez F, et al (168,169)</b>	ALTO		≥10%= 7.9 *Varón 14.8 *Mujer 2.6	≥5= 9.2 *Varón 17.5 *Mujer 2.9	Edad: 40-65 (n=608). Periodo 1990-1994 Localización: 1 centro de salud de Badajoz Excluyen a pacientes diabéticos para SCORE, pero también para REGICOR. Recibían tratamiento para la hipertensión y dislipemia, pero realizan análisis sin tratamiento y no varía Kappa 0.45. AUC 0.72 (SCORE) y 0.69 (REGICOR)
	MEDIO		5-9%= 31.6	3-4%= 11.2	
	BAJO		<5%= 60.5 *Varón 46 *Mujer 71.6	<3%= 79.6 *Varón 65 *Mujer 90.7	
<b>González C, et al (170)</b>	ALTO	(Wilson) >20%=2.5 *Varón 4.8 *Mujer 0.2		≥5%= 4.1 *Varón 8.2 *Mujer 0.2	Edad: 40-65 (n=929). Periodo 2002-2004 Localización: Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Sagunto (Valencia) Recibían tratamiento para la hipertensión y dislipemia Excluyen a pacientes diabéticos para SCORE, pero también para Framingham.
	MEDIO	10-20%=23.6		3-5%= 8.4	
	BAJO	<10%= 74 *Varón 49.6 *Mujer 97.7		<3%= 87.5 *Varón 76.6 *Mujer 98.1	
	BAJO		<5% *HTA= 31.1 *HCT= 28.2	<1% *HTA= 10.4 *HCT= 12.4	
<b>García Ortiz L, et al (Ciclo Risk) (171) Rev. Esp Salud Pública 2007; 81: 365-373</b>	ALTO	(Grundy) ≥20%= 22.5 *Varón 39.7 *Mujer 11.3	≥20%= 0.7 *Varón 1.7 *Mujer 0	>5%= 17 *Varón 28.5 *Mujer 9.5	Edad: 30-74 (n=453) Localización: 2 centros de salud de Salamanca Pacientes hipertensos. No excluyen a diabéticos para SCORE (multiplican el riesgo x4 en mujeres y x2 en varones) ni a pacientes con evento previo (CI 9.1% y ACVA 1.8%) Se asumió que el riesgo a los 66-75 años es igual al de los de 65. Los puntos de corte del riesgo medio y bajo en REGICOR son distintos de la original Pearson Framingham/REGICOR 0.85; Framingham/SCORE 0.80; SCORE/REGICOR 0.82 Kappa Framingham/REGICOR 0.045; Framingham/SCORE 0.619; SCORE/REGICOR 0.063
	MEDIO	15-20%= 19.2	15-20%= 0.4	4-5%= 13	
	BAJO	<15%= 58.3 *Varón 40.8 *Mujer 9.7	<15%= 98.9 *Varón 97.2 *Mujer 100	<4%= 70 *Varón 50.8 *Mujer 82.5	
<b>Cuende JI, et al (ERVPA) Clin Invest Arterioscl 2006;18(6):218-25</b>	ALTO	(Wilson) ≥20% *Varón 29.5 *Mujer 2.5	≥20% *Varón 2.2 *Mujer 0		Edad: 20-79 (n=514) Localización: 9 centros de salud de Palencia Tratamiento: No especifican si estaban tratados

ESTUDIO	RIESGO	ESCALAS			COMENTARIOS
		FRAMINGHAM	REGICOR	SCORE	
<b>Gil Guillen V, et al (172)</b>	ALTO		≥20%= 0.5 ≥10%= 6.7	≥5%= 12.5	Edad: 40-65 (n=8942). Periodo 2003 Localización: Comunidad Valenciana No excluyen a pacientes con Diabetes Mellitus para el cálculo con SCORE, los incluyen dentro del alto riesgo. Tratamiento: No especifican si estaban tratados
<b>Comin E, et al (173)</b>	ALTO	(Wilson) ≥20% *35-74= 22.4 *35-64= 16.6	≥20 *35-74= 1.9 *35-64= 0.8 ≥15 *35-74= 4.9 *35-64= 2.4 ≥10 *35-74=12.4 *35-64= 7.5	≥5 *35-64= 8.4	Edad: 35-74 (n= 5732). Periodo 1995-1998 Localización: 9 comunidades autónomas No excluyen a pacientes con Diabetes Mellitus para el cálculo con SCORE. Recibían tratamiento para la hipertensión y dislipemia
<b>Gil Guillen V, et al (174)</b>	ALTO		≥10% *HTA= 17.3 *HCT= 21.1	≥5% *HTA= 26.1 *HCT=21.5	Edad: solo consta media de 60.7 ± 9 en HTA y 60.2 ± 9.1 en HTC (n= 7973 con HTA y 5319 con HTC). Periodo 2002 Localización: 16 comunidades autónomas No excluyen a pacientes con Diabetes Mellitus para el cálculo con SCORE, los incluyen dentro del alto riesgo. Recibían tratamiento para la hipertensión y dislipemia El punto de corte de alto riesgo que consideran en REGICOR es ≥10%
	MEDIO		5-9 *HTA= 51.6 *HCT= 50.7	1-4 *HTA= 63.5 *HCT= 66.2	
	BAJO		<5% *HTA= 31.1 *HCT= 28.2	<1% *HTA= 10.4 *HCT= 12.4	
<b>Marrugat J, et al (REGICOR) (30)</b>	ALTO		≥10%= 10 *Varón 16.7 *Mujer 3.9		Edad: 35-74 (n=3724) Periodo 2006-2009 Localización: Gerona Recibían tratamiento para la hipertensión y dislipemia
	MEDIO		5-9.9%= 24 *Varón 30.7 *Mujer 18		
	BAJO		<5%= 65.6 *Varón 52.6 *Mujer 78		

RCV: Riesgo cardiovascular; CI: Cardiopatía isquémica, ACVA: Accidente cerebrovascular; HTC: Hipercolesterolemia; HTA: Hipertensión Arterial.

La ecuación de **SCORE** es la que clasifica a más pacientes con riesgo alto (35.4%). El estudio de Baena Díez JM, et al (163) clasifica en riesgo alto con SCORE al 15% (entre 40-65 años) y 29.6% (entre 40-74 años), esta diferencia en el riesgo asignado respecto a nuestro estudio puede estar relacionada con el hecho de tratarse de pacientes en prevención primaria y no incluir a pacientes diabéticos. El estudio cicloRisk (171) incluyó una pequeña proporción de pacientes con cardiopatía isquémica (9.1%) y de enfermedad cerebrovascular (1.8%), ubicando en la categoría de alto riesgo con SCORE al 17% de los pacientes. La diferencia con respecto a nuestros resultados puede estar relacionada con la mayor proporción de pacientes con cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en nuestra cohorte, del 53.8% y del 32% respectivamente.

Con respecto a la función **REGICOR** en el alto riesgo, con el punto de corte  $\geq 10\%$ , obtenemos que el 12.7% de los pacientes de la muestra presentan alto riesgo, obteniendo resultados similares al estudio de los autores de REGICOR (30) con un 10%, Gil Guillén con un 17.3% en hipertensos y con Baena de un 17.6%.

La ecuación de **Framingham-Wilson** clasifica con riesgo alto un 24.6 % de los mismos. En prevención primaria existen estudios refiriendo la sobreestimación del riesgo de esta función en población europea (175) y mediterránea (176). Como vemos en la figura 62, autores como Álvarez Cosmea (164) obtienen un 24%, utilizando la función de Framingham. Anderson y Baena (163) que utilizan la ecuación de Framingham-Wilson obtuvieron un 23.3%. En prevención secundaria en el estudio ciclo Risk se obtuvo un 22.5% utilizando Framingham-Grundy.

La coincidencia entre los porcentajes de pacientes clasificados de alto riesgo en prevención primaria con los que ya han sufrido un evento es posiblemente debida a que estas ecuaciones están basadas en cinco parámetros, que son factores de riesgo principales (Edad, Colesterol, Sexo, Tabaco, Diabetes, Presión Arterial). Los datos recogidos en nuestros pacientes son un mes postevento, fecha cercana al mismo, cuando los factores de riesgo apenas se han modificado, pero al revisar cómo evolucionan los factores de riesgo tras un evento comprobamos, según los distintos estudios, que tanto a los 2 meses del evento (177), como a los 6 meses (PRESENTE) (140), como a los 4 años (EUROASPIRE, PREVESE) los factores de riesgo siguen sin estar

controlados, por lo que la estimación del riesgo por las escalas muy posiblemente no cambie excesivamente respecto al día anterior al evento, salvo que hubiese algún factor de riesgo no identificado previamente.

**SMART**, una escala diseñada específicamente para prevención secundaria, clasifica al 32% de los pacientes en alto riesgo. En nuestro ámbito no hemos encontrado estudios con los que comparar este resultado, déficit muy posiblemente relacionado con el hecho de que algunos de los parámetros que se utilizan en el cálculo de esta puntuación, como los datos ecográficos sobre la aorta abdominal o el grosor mediointimal carotídeo, por poner dos ejemplos, necesitan tecnologías caras y en general poco accesibles en la mayoría de los contextos clínicos.

Por **subgrupos** de evento índice, en patología coronaria y cerebrovascular todas las escalas clasifican a más de la mitad de los pacientes en los grupos de riesgo bajo o medio, mientras que entre aquellos con enfermedad arterial periférica más de la mitad es clasificada en los grupos de riesgo medio o alto, una consecuencia lógica de la mayor carga de factores de riesgo clásicos.

Tampoco contamos con estudios sobre estratificación del riesgo utilizando estas escalas en subgrupos de pacientes en prevención secundaria similares. Aunque no son directamente comparables, el 57% de la cohorte SMART y el 64% de los participantes del estudio REACH, ambas cohortes que incluyeron los mismos tres grupos pero en diferente proporción a la del AIRVAG, cumplían criterios de muy alto riesgo según los criterios de la ACC/ AHA (86).

Aunque no era el objetivo de esta tesis estimar la incidencia de nuevo evento, no podemos abandonar este apartado sin realizar algunos comentarios al respecto, especialmente a la vista de la elevada carga de factores de riesgo en estos pacientes y muy especialmente en aquellos en el grupo de enfermedad arterial periférica.

En cinco años la quinta parte de los pacientes ya han experimentado un nuevo evento, muy por encima de lo que les asignan las escalas como riesgo absoluto para 10 años. Es cierto que es una cohorte seleccionada con, posiblemente, más riesgo que el conjunto de los pacientes en prevención secundaria, pero esta incidencia, terriblemente alta, no sorprende a tenor de lo previamente publicado por Abu-Assi et

al. (75) a partir del análisis del registro CardioCHUS, sobre pacientes que habían sobrevivido a un evento coronario previo, para el periodo 2003-2012.

Solo en el primer año estimaron una incidencia de nuevo evento coronario agudo del 7.3% personas-año, con un marcado gradiente positivo en función del grupo de riesgo establecido por un modelo de puntuación desarrollado al efecto que contenía la edad, tabaquismo, diabetes, enfermedad isquémica cardíaca previa, antecedentes de fibrilación auricular, tipo de infarto (infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST) y enfermedad multivaso, muchas incluidas en nuestros modelos.

La incidencia estimada por nuestro estudio es algo inferior (5.2% personas-año), y aunque obviamente los pacientes no son directamente comparables, ponen de manifiesto que el riesgo de nuevo evento de los pacientes en prevención secundaria es muy superior al que habitualmente solemos asignarles, incluso a pesar de ser cierto que la mayor parte de dicho riesgo se concentre en los primeros años.

Con respecto a la incidencia, también es destacable el significativo mayor riesgo del grupo con enfermedad arterial periférica (9.9% personas-año), que además muestran mayor riesgo de tener un evento coronario que el grupo con enfermedad cerebrovascular. Las primeras publicaciones del seguimiento de la cohorte AIRVAG ya mostraban que la microalbuminuria se asociaba estrechamente a la presencia de lesiones vasculares ocultas en pacientes con eventos previos, (178) afectando a una cuarta parte de aquellos con síndrome coronario agudo (179), con independencia de la existencia de diabetes. Los resultados de nuestro análisis respaldan el papel independiente de la albuminuria (180) y la enfermedad polivascular (66,67) en el riesgo de presentar un nuevo evento.

En resumen, SCORE es la función que clasifica a más pacientes en el grupo de alto riesgo y por subgrupos de evento, todas las escalas clasifican a más porcentaje de pacientes como de alto riesgo en el subgrupo de enfermedad vascular periférica.

## 5. B. DISCUSIÓN DE OBJETIVOS 3 y 4.

3. Analizar y comparar su capacidad predictiva de aparición de nuevo evento.
4. Analizar si el hecho de añadir otras variables accesibles en Atención Primaria a las escalas mejora su capacidad predictiva.

En esta sección discutiremos las diferencias en la capacidad predictiva de los modelos atendiendo a los diferentes estadísticos analizados. También discutiremos cómo mejoran al añadir variables que mostraron asociación con los desenlaces en el análisis univariado (número de territorios vasculares afectados, microalbuminuria patológica, índice tobillo-brazo patológico, antecedentes personales de fibrilación auricular, antecedente personal de insuficiencia cardiaca y tipo de evento índice). Antes de hacerlo, es importante recordar que algunas de ellas ya estaban incluidas en la escala, en cuyo caso el modelo multivariado no las incluyó de nuevo.

Entre los indicadores de rendimiento utilizados en este estudio, los indicadores más frecuentemente utilizados en la literatura son aquellos relacionados con la capacidad discriminativa de los modelos (AUC, c de Harrell). Sin embargo, es muy escasa la información acerca del rendimiento global (coeficiente de determinación) y su mejora sobre la bondad de ajuste o sobre la calibración de los modelos utilizados. Todos estos factores, especialmente el último, son relevantes en la evaluación del rendimiento de los modelos con finalidad predictiva. Son muchos menos los que evalúan la mejora en reclasificación obtenida con escalas de riesgo aplicadas a la predicción de eventos vasculares, y las técnicas de análisis de curva de decisión se han limitado a la evaluación de modelos desarrollados sobre cohortes específicas con pacientes de con un solo tipo de enfermedad cardiovascular (75) pero no considerándola como un conjunto con un sustrato patogenético común al que se suman especificidades propias del lecho vascular afectado.

Si el uso de estos indicadores sobre la mejora de la capacidad predictiva de los modelos es poco frecuente, mucho menos lo es su utilización en la “herética” aplicación y evaluación de la utilidad de las escalas de prevención primaria en la predicción de riesgo en pacientes con evento cardiovascular previo, para las que no fueron diseñadas. Sin embargo, dicha exploración nos parece interesante en tanto en



cuanto son herramientas fácilmente disponibles en cualquier consulta que nos informan de un riesgo basal que no ha cambiado el día posterior a un evento, y que a la vista de los estudios citados cambia poco a lo largo del tiempo (68,139,140,177).

En la sección de resultados ya hemos comentado que tanto los modelos logísticos como en los modelos de supervivencia muestran una calibración aceptable. Es una información que no muchos estudios suelen ofrecer, quizás porque se da por asumido que todo modelo publicado está bien calibrado, o quizás porque es más relevante cuando se usan con propósitos predictivos. Uno de ellos es el estudio **Emad Abu-Assi et al.** que construyó un modelo de predicción del riesgo de infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular durante el primer año de seguimiento postevento, reportando buena calibración para ambas puntuaciones de riesgo(181). Aplicado a supervivencia, **Maaïke Weijmans et al.** (182), evaluando el valor añadido por marcadores genéticos a la escala SMART, también aportaron modelos con buen ajuste evaluado con el test de Grønnesby-Borgan, el que hemos utilizado en nuestro análisis.

En el caso de los modelos de supervivencia también se comprobó el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales necesario para aceptar las estimaciones de riesgo en modelos de Cox, práctica por otro lado habitual en cualquier publicación que utilice estos modelos.

#### 5. B. 1. Rendimiento global: pseudo – $R^2$ de Nagelkerke y Brier score.

En lo que respecta al rendimiento global expresado en términos del coeficiente de determinación pseudo –  $R^2$ , tanto con la versión categórica como discreta (puntuación) o continuas, es TIMI el que parece tener mayor capacidad explicativa tanto en el enfoque logístico (13% y 21%) como en el análisis de supervivencia (9%, 15.3%). Por otro lado, el que peor rendimiento muestra es SCORE tanto en el enfoque logístico (1% y 4%) como de supervivencia (0.1%, 3%).

Esto mismo se constata al observar el score de Brier, solo aplicable en los modelos logísticos, que oscila entre 17% para el modelo 14 y el 3%, 0.8% y 3% para los modelos 3, 4 y 11, REGICOR categórica, SCORE categórica y SCORE en continuo, respectivamente. Se ha descrito que la estratificación del riesgo en población general

utilizando la puntuación SCORE suele clasificar a pocos pacientes en el grupo de alto riesgo (161,183). El hecho de que utilice como desenlace la mortalidad y que no incluya la diabetes son posibles razones explicativas. Hemos intentado compensar la segunda introduciendo la corrección sugerida en las guías de prevención cardiovascular de la ESC (184). Dada la elevada prevalencia de diabetes en la cohorte (29%), posiblemente ha empujado a esta escala a clasificar a muchos pacientes en alto riesgo, pero como se observa esto no se ha traducido en un mejor rendimiento.

Como se observa en la misma tabla, tanto en el enfoque logístico ( $R^2$  de Nagelkerke y Brier Score), como en el análisis de supervivencia ( $R^2$ ) todos los modelos mejoran su rendimiento global con las nuevas variables pasando a valores que oscilan entre el 19.8% del modelo 14 (TIMI) y el 17% en el modelo 6 (REACH categórico). Además de la mejoría aportada por estas variables (número de territorios vasculares afectados, microalbuminuria patológica, índice tobillo-brazo patológico, antecedentes personales de fibrilación auricular, antecedente personal de insuficiencia cardíaca y tipo de evento índice) el hecho de que ninguna de ellas requiere pruebas invasivas ni costosas y ser totalmente accesibles, conlleva que sean fácilmente incorporables a la práctica clínica diaria.

Como es esperable, se benefician más aquellos modelos con peor rendimiento en la versión simple (SCORE), y sin embargo el cambio no es significativo en aquellos que ya tenían un rendimiento alto antes de incluir dichas variables, como ocurre con TIMI. En realidad, hay que recordar que TIMI ya incluye en su cálculo, insuficiencia cardíaca y microalbuminuria, por lo que no fueron añadidas en el modelo ampliado

Así pues, mientras el coeficiente de determinación para SCORE pasa del 1 al 22% ( $p$ -valor $<0.001$ ) el de TIMI012 lo hace del 13% al 21%, y el de timi ampliado lo hace del 21% al 24% ( $p$ -valor=0.51), de lo que se deduce que añadir las variables que no estaban ya incluidas en la propia puntuación de TIMI (número de lechos vasculares, tipo de evento índice, fibrilación auricular o ITB patológico) no mejoró significativamente el modelo, si bien es cierto que otras variables que sí incluye (como la afectación o no de otros lechos vasculares o la insuficiencia renal) podrían estar incluyendo en la función parte de la mejora predictiva que las variables añadidas sí parecen aportar al resto de modelos.

Como hemos comentado anteriormente, no abundan en la literatura estudios que aborden la cuestión de la mejora del rendimiento utilizando diferentes estadísticos. El estudio de Linda Battes (185) utilizó el estadístico  $R^2$  de Nagelkerke para analizar el rendimiento de varios modelos construidos también con una serie de variables de riesgo clásicas (edad, tabaquismo actual, diabetes mellitus, colesterol total, índice de masa corporal, infarto de miocardio previo, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de los vasos periféricos, revascularización previa y accidente cerebrovascular previo) en una cohorte prospectiva de paciente europeos sobre diferentes desenlaces (mortalidad cardiovascular, mortalidad no cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, revascularización coronaria, intervención coronaria percutánea, paro cardíaco resucitado y combinaciones de estas). En general el estudio observó un rendimiento general para la mortalidad cardiovascular (R de Nagelkerke) del 12%, muy semejante al obtenido con el modelo que incluyó las variables clásicas en nuestro análisis (13%) y solo alcanzado por TIMI012 (categórica 3 niveles), REACH (continua), TIMI (puntuación) en el enfoque logístico y TIMI (puntuación) en el enfoque de supervivencia.

Una vez añadidas las variables señaladas, todos los modelos analizados en nuestro estudio consiguen rendimientos superiores con menos variables, tanto en el análisis logístico (entre el 20 y el 26%) como de supervivencia (entre el 16% y el 19%) a pesar de estar tratando de predecir cualquiera de los desenlaces (evento coronario, cerebrovascular y enfermedad arterial periférica) en una cohorte mixta para un periodo de 5 años.

El estudio de Alexander D Simms (186) demuestra que dos modelos de riesgo derivados de la escala GRACE son aplicables a pacientes hospitalizados con IAM para predecir mortalidad por todas las causas durante los 6 meses posteriores. Las variables de uno de los modelos fueron: edad, presión arterial sistólica al ingreso, frecuencia cardíaca, desviación del segmento ST electrocardiográfico, paro cardíaco y enzimas cardíacas elevadas (troponina cardíaca > 0.05 ng / ml) y las del otro: las anteriores más uso de diuréticos de asa y de creatinina, obteniendo Brier score entre 8-11%; los obtenidos por nuestros modelos varían entre 0, 8% (SCORE) a 17% (TIMI puntuación)

y, como sucedía anteriormente mejoraron todos a valores entre 18% (SCORE) y 19% (TIMI puntuación) al añadir nuevas variables.

Aunque nuestros modelos utilizan algunas variables similares, son modelos totalmente distintos a los estudios mencionados, pero sirven para evidenciar que el rendimiento global de nuestros modelos es similar e incluso superior en el caso de los modelos ampliados, al de los estudios previos.

Como es sabido el valor de  $R^2$  depende del número de variables incluidas en el modelo, pero como hemos explicado en la sección de metodología, el estimador que hemos utilizado está corregido y escalado al máximo valor alcanzable atendiendo al número de variables utilizadas.

#### 5. B. 2. Discriminación.

Según los resultados de los modelos logísticos el AUC obtuvo valores en el rango 0.70 a 0.75 en el modelo con las variables clásicas; valores similares a cuando se aplican en prevención primaria; (167) con AUC de 0.69 en Framingham y 0.68 para REGICOR. (168) con AUC de 0.72 para SCORE y 0.69 para REGICOR.

Por su parte, los valores del estadístico  $c$  de Harrell oscilan entre 0.60-0.70. Como se observa en la tabla 22, la estrategia sugerida por Newson (108) para reducir el sobreajuste producto de evaluar el cambio sobre el mismo conjunto de datos, consistente en dividir la base de datos (splitting) en dos submuestras, una para generar el modelo (training set) y otra para evaluar la discriminación, y con esta, la diferencia entre modelos, tiene como consecuencia un ajuste a la baja de la estimación del  $c$  de Harrel en todos los modelos, tanto en su versión univariada como en su versión multivariada, con respecto a los obtenidos de calcularlo en la cohorte completa.

En cualquier caso se observa que la estimación puntual supone que los modelos tienen una capacidad discriminativa moderada (AUC entre 0.63 y 0.74 en las versiones simples y entre 0.70-0.75 en las versiones ampliadas), semejante para todas las escalas evaluadas. Aunque el cambio no tiene magnitud suficiente para rechazar la hipótesis nula, creemos que esto está más relacionado con la falta de potencia estadística que con la ausencia de cambio.

Por último, nos parece importante destacar el hecho de que las estimaciones de AUC de las escalas de prevención primaria obtengan resultados no muy diferentes de las diseñadas para prevención secundaria. Si bien no podemos descartar que la falta de potencia anteriormente mencionada sea la causa de este hallazgo. En cualquier caso, hay que recordar que estas medidas se muestran poco sensibles al cambio y necesitan enormes odds ratios para obtener incrementos clínicamente significativos en el AUC (80,81).

Como hemos indicado antes, existen pocos estudios con pacientes en prevención secundaria que aporten datos sobre esta cuestión; uno de ellos de Belén Álvarez Álvarez et al. (187), cuyo objetivo fue realizar una validación comparativa de la puntuación de GRACE (Registro mundial de eventos coronarios agudos) y la puntuación de riesgo CHA2DS2VASc para predecir el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con evento cardíaco previo. Las variables incluidas en la escala de GRACE fueron: edad, antecedentes de insuficiencia cardíaca, antecedentes de IAM, frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica en el ingreso, depresión del segmento ST, creatinina sérica al ingreso, enzimas de necrosis miocárdica elevadas y ausencia de revascularización coronaria percutánea al ingreso. Las variables de CHA2DS2VASc fueron: Diagnóstico previo de Insuficiencia Cardíaca, hipertensión arterial, edad entre 65-74, edad  $\geq$  75, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo, enfermedad vascular previa, y sexo femenino. Aporta valores de AUC de  $0.63 \pm 0.02$  para CHA2DS2VASc y  $0.60 \pm 0.02$  para GRACE.

Por su parte, van den Berg (78) evaluó la capacidad discriminativa de los criterios ACC/AHA de muy alto riesgo (enfermedad cardiovascular aterosclerótica en combinación con diabetes mellitus, tabaquismo actual o dislipemia) obteniendo una discriminación baja en la identificación de pacientes que desarrollaron un evento cardiovascular recurrente; el estadístico C fue de 0.54 (IC 95% 0.52-0.55) en SMART y 0.53 (IC 95% 0.52-0.53) en REACH, y algo mejor para la variable enfermedad polivascular (2 o más lechos); de 0.58 (IC 95% 0.56–0.59) en SMART y 0.56 (IC 95% 0.56–0.57) en REACH.

Alberto Cordero (188) analizó la mejora en la predicción de mortalidad tras evento cardíaco al añadir las variables de CRUSADE (trata de predecir riesgo de

hemorragia y las variables incluidas son sexo femenino, enfermedad vascular conocida previa, aclaramiento de creatinina elevado, frecuencia cardiaca alta, hematocrito bajo, insuficiencia cardiaca durante el ingreso, presión arterial en los extremos) a las variables de GRACE (enfermedad vascular periférica, presión arterial sistólica, insuficiencia cardiaca, clase Killip, edad, creatinina, elevación de enzimas cardiacas, alteración del segmento ST y parada cardiaca en el ingreso). Obtuvo una mejora del AUC de 0.72 (IC 95% 0.71-0.73) a 0.75 (IC 95% 0.73-0.76) y el IDI fue 3.2% (IC 95% 2.3-4.3).

Emad Abu-Assi (75) en un estudio retrospectivo de 4.858 pacientes tras un evento coronario agudo analizó la incidencia y los predictores de infarto agudo de miocardio, ictus o muerte cardiovascular durante el primer año (en su modelo incluye edad, tabaco, diabetes mellitus, antecedentes de fibrilación auricular, de cardiopatía isquémica, de insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y enfermedad coronaria de múltiples vasos) frente a años sucesivos (en este otro modelo incluye edad, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular/AIT, arteriopatía periférica previa, antecedentes de insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, enfermedad coronaria multivaso, no revascularización y creatinina sérica) obteniendo una capacidad discriminativa de los modelos entre 0,68-0,74. En los modelos de Linda Battes varían de 0.55-0.73.

Maaïke Weijmans (SMART) (182) evaluó si una puntuación de riesgo genético basado en 30 polimorfismos añadido a la escala SMART (utilizada por nosotros) mejoraba la capacidad predictiva de esta. En pacientes con enfermedad coronaria, la predicción de infarto de miocardio con la puntuación de riesgo SMART presentó un AUC de 0,63 (IC del 95%: 0.59 a 0.66). La adición de la puntuación de riesgo genético a la puntuación de riesgo SMART no mejoró la capacidad discriminativa (AUC 0.63, IC 95% 0.59-0.66). Los modelos con solo el puntaje de riesgo genético para predecir el riesgo a 10 años de eventos cardiovasculares mayores o infarto de miocardio no tenían capacidad discriminativa significativa (AUC varían de 0.50 a 0.54).

No hemos encontrado estudios que analizasen los cambios en el estadístico c de Harrell, tampoco que aportasen pendiente de discriminación para comparar con los resultados correspondientes presentados en nuestro estudio.

El hecho de que las mejorías observadas en estos índices no lleguen a ser significativas puede tener que ver con el hecho previamente mencionado de que son medidas poco sensibles a dichos cambios, siendo necesarios enormes odds ratios para obtener incrementos clínicamente significativos en el AUC (80,81), pero tampoco es descartable que tenga que ver con la falta de potencia estadística derivada del escaso número de eventos.

### 5. B. 3. Calibración.

Las predicciones de nuestros modelos se ajustan a lo observado, tanto por Hosmer-Lemeshow como por el test ómnibus de le Cessie-van Houwelingen-Copas-Hosmer, especialmente el modelo 14. (chi cuadrado 1.53;  $p \geq 0.46$  el original y chi cuadrado 3.89;  $p \geq 0.14$ ). En los modelos de Emad Abu-Assi la calibración fue buena para ambas puntuaciones de riesgo; para eventos observados frente a estimados por el modelo de predicción del riesgo de infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular durante el primer año de seguimiento (Hosmer-Lemeshow, chi cuadrado de 7.9;  $p \geq 0.44$ ) y después del primer año de seguimiento (Hosmer-Lemeshow, chi cuadrado de 8.9;  $p \geq 0.55$ ).

Maaïke Weijmans, añadiendo marcadores genéticos a SMART, el test de Grønnesby y Borgan confirmó la bondad de ajuste para todos los modelos ( $0.97 > p > 0.53$ ).

Los valores del test de Grønnesby y Borgan para nuestro modelo 14 fue  $p \geq 0.90$ .

### 5. B. 4. Reclasificación.

Como se ha descrito en la sección de resultados, no todos los modelos evaluados mejoran su capacidad para reclasificar a los pacientes al añadir las nuevas variables y, de producirse, las mejoras se producen fundamentalmente en los pacientes que no tienen evento. Como ocurría en estimaciones previas, los modelos que mejoran su capacidad para clasificar correctamente a los pacientes son aquellos que tuvieron un

rendimiento bajo en su versión simple. Para ilustrar esta afirmación, utilizaremos los dos casos extremos de este hecho, que son los modelos basados en TIMI y en SCORE.

En el caso de TIMI (modelo 7) obtienen un beneficio prácticamente nulo tanto en la versión categórica del índice (catNRI -5% [-14%; +4.5%]), o una mejora modesta en la versión continua ( $\frac{cNRI}{2} = 25\%$  [11%;36%]) en los modelos logísticos, con similares resultados en los modelos de supervivencia (catNRI -6% [-15%; +1.4%]), y en la versión continua ( $\frac{cNRI}{2} = 16\%$  [+1.8%; +32%]). En polo opuesto están los modelos basados en la escala SCORE (modelo 4), observándose valores superiores en la versión continua del índice (cNRI 30% [+15%; +45%]) que en la categórica (catNRI 16% [+3%; +21%]) para modelos logísticos, y siempre menores para los mismos modelos cuando se tienen en cuenta las censuras (cNRI 27% [12%;41%], cat NRI 8% [-1.4; +17%]).

Las mejoras en la reclasificación obtenidas por el resto de los modelos fueron inferiores, fundamentalmente debidas a la mejor reclasificación de los que no padecieron eventos, siempre menores, y en general sobreestimadas en los modelos logísticos, para la versión categórica del índice.

Atendiendo a los resultados de M Johanneke van den Berg, las variables enfermedad polivascular y edad > 70 condujeron a una mejor reclasificación de pacientes con un riesgo muy alto de un evento recurrente, con NRI de 3.2% (1.4; 5.1) y 1.5% (-0.6; 3.6) respectivamente para REACH y NRI de 6.6% (2.5; 10.4) y 6.4% (2.0; 10.8) para SMART. Cordero analizó la mejora de reclasificación neta (NRI) al agregar la puntuación de la escala CRUSADE a la escala GRACE en pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo, obteniendo un NRI de 3.80% (1.10; 6.10) para mortalidad hospitalaria y 46.6 % (41.0; 53.1) durante el seguimiento.

Para Maaïke Weijmans añadir la puntuación de riesgo genético a SMART, para predecir el riesgo a 10 años de un infarto de miocardio, en pacientes con enfermedad coronaria previa, obtuvo un NRI de 0.74 (IC 95% -3.92; 5.09). Agregar el riesgo genético mejoró el cNRI para el resultado combinado de eventos cardiovasculares mayores 0.14 (IC 95% 0.03; 0.25) en pacientes con antecedentes de aterosclerosis estable; en el subgrupo de pacientes sin antecedentes de enfermedad coronaria 0.21 (IC 95% 0.06; 0.36).



A excepción del modelo basado en SCORE ya comentado, los valores del resto de modelos no son excesivamente diferentes a los encontrados en la literatura tanto en la versión continua, pero no hay que olvidar que este índice valora la mejora con la adición de variables, por lo que era esperable que modelos pobres desde el punto de vista predictivo mejoren mucho al añadir nuevas variables, mientras estas variables aporten poco a modelos que ya eran buenos sin ellas.

### 5. B. 5. Utilidad clínica.

Si los anteriores estadísticos son poco frecuentes en la literatura, menos frecuente es el uso de curvas de decisión. **Maaïke Weijmans (SMART)** las utilizó en modelos destinados a la predicción del riesgo de infarto de miocardio a 10 años para pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria del modelo de riesgo SMART solo y del modelo SMART con riesgo genético, encontrando escasa ventaja del segundo frente al primero.

En los modelos que hemos evaluado se observa que todos los modelos obtienen beneficios netos superiores a los obtenidos actuando (interviniendo) sobre el riesgo de todos los pacientes por igual o no haciéndolo sobre ninguno de ellos. También se observa que el beneficio neto es mayor en los modelos ampliados y que, con cierta sobreestimación, este mayor beneficio se observa tanto en los modelos logísticos como en los modelos de supervivencia, incluso a pesar del efecto del bootstrapping para corregir por el sobreajuste consecuencia de utilizar la misma cohorte para el desarrollo de los modelos y su evaluación.

Desgraciadamente, la observación de los intervalos de confianza nos podría llevar a concluir que su utilidad es limitada y solo aceptable en aquellas zonas en las que el extremo inferior del intervalo supere al beneficio neto de tratar a todos o no tratar a ninguno. Sin embargo, el hecho de que lo observado sobre el mejor rendimiento de los modelos que incluyen las variables relevantes, ya en origen o añadidas a posteriori, sea concordante con lo observado en las curvas DCA, parece apuntar en el sentido de que la utilidad realmente existe, pero la falta de potencia estadística no nos deja identificar todo el potencial de los modelos evaluados.

### 5. B. 6. Evaluación de la mejora de un modelo con seis factores de riesgo clásicos.

Creemos que la evaluación de la mejora del beneficio neto de un modelo básico basado en factores clásicos con la introducción de las nuevas variables desvela el verdadero potencial de estas variables al ser añadidas no ya en bloque, como hemos visto anteriormente, sino en conjuntos relevantes.

Como hemos explicado en el apartado de resultados, la capacidad discriminativa del modelo base que contenía las variables clásicas no fue muy alta, pero se observó una mejoría moderada al añadir nuevas variables. Por otro lado, las mejorías

observadas son bastante similares a las encontradas en muestras heterogéneas de pacientes similares a la del AIRVAG (37).

Los resultados contradictorios entre cat-NRI y cNRI vienen a decir que si bien las probabilidades predichas se desplazan en la dirección correcta (aumento para los que acaban sufriendo un evento, disminución para los que no), especialmente entre los que no sufren un nuevo evento, el cambio en la probabilidad predicha no es suficientemente importante como para reclasificar a los pacientes sobre o por debajo del umbral establecido, en nuestro análisis 0.2. Entre pacientes en prevención secundaria, Aceña y col.(85) han reportado valores de cat-NRI de 0.097(0.096;0.098) tras añadir la puntuación de Framingham a un modelo que incluía hipertensión, IMC. Mientras, van den Berg y col. (86) informaron que la enfermedad polivascular fue el único factor que mejoró la clasificación (cat-NRI 3.2% [1.4%;5.1%]) en ambas cohortes, REACH y SMART, cuando fue añadido a estar en alto riesgo según el criterio ACC/AHA.

El beneficio neto y el análisis DCA parecen señalar que cualquier modelo que incluya los seis factores principales de riesgo analizados en este estudio obtiene un beneficio neto superior a tratar a todos los pacientes como si tuviesen el mismo riesgo a partir de probabilidades umbral del 15%, más allá en los modelos que incluyeron microalbuminuria y enfermedad polivascular.

El hecho de que un modelo tan sencillo manifieste ventaja desde probabilidades umbral relativamente bajas (dando más peso a los falsos negativos que a los falsos positivos), propone un escenario especialmente útil en atención primaria, si tenemos en cuenta que todos los pacientes en prevención secundaria van a ser tratados, y el modelo nos permitiría discriminar aquellos pacientes que se hubiesen beneficiado de un tratamiento más intensivo o un seguimiento más estrecho. Dicho de otro modo, usando como probabilidad umbral el 20%, habríamos recuperado un 6.8% (IC95%: 3.3-12.1) de Verdaderos Positivos sin aumentar los Falsos Positivos, a la vez que habríamos evitado un 24% (IC95%: 10-45) de intervenciones innecesarias (18% en la estimación corregida), Verdaderos Negativos (positivos que dejarían de serlo) sin aumentar los Falsos Negativos. Estos porcentajes se mantienen, incluso mejoran algo al añadir nuevas variables que fueron elegidas no solo por encontrarse asociadas al desenlace

en el modelo univariado, sino por ser variables que son fácilmente accesibles en Atención Primaria.

No hemos encontrado estudios previos que exploren el beneficio neto resultante de añadir las variables para predecir eventos cardiovasculares en una cohorte mixta de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. A este respecto, nuestro estudio modestamente señala el potencial beneficio que para la atención del riesgo cardiovascular en Atención Primaria supondría el desarrollo de modelos con la misma filosofía (riesgo vascular global, parsimonia, aplicabilidad y utilidad clínica) y su validación en cohortes externas de buen tamaño.

Tras la comparación de los resultados basados en los modelos logísticos con los de aquellos basados en el análisis de supervivencia, y tal como ya explicaba Steyerberger, parece evidente que el hecho de no tener en cuenta la estructura censurada de los datos conlleva cierta sobrestimación de los estimadores en prácticamente todos las estimaciones realizadas (189). Son pocos los estudios que aporten estos estimadores basados en la función de supervivencia, asumiendo por tanto que los sujetos son seguidos el mismo tiempo. Es por tanto importante tener en cuenta dicha sobrestimación a la hora de evaluar el valor aportado por nuevos factores o marcadores añadidos a modelos base, cuando la mejora del rendimiento se mida en términos de  $\Delta$  AUC, Brier's score, IDI o del NRI (si este se calcula a partir de las probabilidades estimadas por un modelo logístico binario), estimadores de cambio aún frecuentes en las revistas clínicas, menos frecuentes en las revistas de epidemiología.

### 5. C. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.

La principal limitación de nuestro estudio es la falta de potencia estadística. En este sentido hay que recordar que lo relevante no es tanto el tamaño muestral como la frecuencia observada del desenlace.

El tamaño muestral también limitó, aunque no impidió, las opciones para, en ausencia de una validación externa, utilizar estrategias de validación interna más exigentes como la validación cruzada. En este sentido creemos que las finalmente utilizadas como el *splitting* (train set + test set) para estimar el  $\Delta$  del c de Harrel, o el bootstrapping en la obtención de

las medidas de reclasificación y en el beneficio neto han atenuado, al menos parcialmente, el sobreajuste.

Una segunda limitación es que la cohorte AIRVAG es que incluye una mezcla compleja de tres tipos de eventos índice con diferente riesgo de nuevo evento vascular. Sin embargo, y en coherencia con el concepto de riesgo vascular global, creemos que es importante evaluar nuestra hipótesis en esta cohorte mixta. Desafortunadamente, no hay muchas cohortes mixtas sobre enfermedad cardiovascular en las que poder estudiar la hipótesis planteada, y menos con la validez interna que aportaron los controles de calidad recogidos en el protocolo de la cohorte AIRVAG. En nuestra opinión, el análisis realizado permite obtener interesante visión de conjunto que responde a los objetivos planteados, aunque sea difícil de publicar debido, no solo debido al escaso tamaño muestral, sino al tiempo transcurrido desde el cierre de esta interesante cohorte.

En lo que respecta a la validez interna de la misma, es destacable el estrecho seguimiento (solo un 2.2% de pérdidas de seguimiento) y la consistencia en la evaluación del desenlace por especialistas de las correspondientes áreas que evaluaron tanto el evento índice como el evento recurrente, garantizando así la homogeneidad de criterio.

Es difícil decir si los resultados de estas tesis, basada en una cohorte antigua, son extrapolables a pacientes en prevención secundaria actualmente. Aunque los perfiles de riesgo, el grado de control de los factores de riesgos y otros condicionantes de la recurrencia, han presentado solo una ligera mejoría(138) desde entonces el abordaje sin duda ha mejorado, lo que puede condicionar la validez externa de nuestros hallazgos.

En cualquier caso, este trabajo ha permitido para poner a punto herramientas de análisis que serán útiles para desarrollar y validar modelos discriminativos sin perder nunca de vista su parsimonia (mínimo número de variables y sencillez de cálculo) y su aplicabilidad en contextos clínicos con acceso limitado a técnicas diagnósticas caras y complejas, en los que finalmente se van a ser atendidos la mayoría de estos pacientes.

En España, sin duda, ese contexto es Atención Primaria.


## 6. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, clasificados como de alto riesgo por las funciones Framingham, REGICOR, SCORE, SMART, REACH y TIMI tienen entre 2 y 3 veces más riesgo de un evento vascular recurrente.
2. Los pacientes con enfermedad arterial periférica tienen un perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable por lo que una mayor proporción de ellos son clasificados en el grupo de alto riesgo por todas las funciones, lo que se traduce en una mayor incidencia de nuevo evento cardiovascular.
3. En nuestra cohorte, parte de este mayor riesgo de evento, es explicado por la presencia de diabetes; pero la microalbuminuria, la enfermedad polivascular y la insuficiencia cardíaca también fueron predictores relevantes de peor supervivencia.
4. Los modelos multivariados de Cox confirman que la presencia de lesiones vasculares ocultas y microalbuminuria aumentan de forma independiente el riesgo de nuevo evento.
5. La estratificación del riesgo utilizando escalas específicamente diseñadas para prevención secundaria, como REACH, TIMI, y SMART, obtienen un rendimiento predictivo solo discretamente superior al de funciones diseñadas para ser usadas en prevención primaria como Framingham, REGICOR, y SCORE.
6. La inclusión de variables fácilmente accesibles como la microalbuminuria o la enfermedad polivascular mejoran modestamente la capacidad predictiva de modelos basados en los factores de riesgo clásicos, capacidad que ya era alta en las funciones que las incluían en su cálculo, lo que apoyaría su inclusión en futuros modelos predictivos para pacientes en prevención secundaria.
7. La utilización de un modelo básico con solo seis factores de riesgo cardiovascular tradicionales obtuvo un beneficio neto superior a tratar a todos los pacientes como si tuviesen el mismo riesgo, siendo capaz de aunar la identificación de pacientes susceptibles de ser tratados más intensamente con la identificación de aquellos en los que no fuese necesaria dicha intervención.

8. Con el esperanzador aumento de la supervivencia de este grupo pacientes, son necesarias herramientas, asequibles en cualquier contexto clínico, que ayuden a discriminar entre el heterogéneo riesgo de nuevo evento vascular en este tipo de pacientes. Nuestro estudio subraya la importancia de considerar el efecto combinado de los factores de riesgo clásicos con otros marcadores de extensión de la enfermedad aterosclerótica como la albuminuria y la enfermedad polivascular en la estratificación de pacientes en prevención secundaria.

## 7 ANEXOS

### 7. A. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS DEL PROYECTO AIRVAG.

 <p>FUNDACION HOSPITAL ALCORCON</p>	<p style="text-align: center;"><b>CONSENTIMIENTO INFORMADO GENERAL</b> <b>PROYECTO AIRVAG</b></p>
--	---

La enfermedad que Ud. ha padecido se engloba dentro de una entidad conocida como aterosclerosis, que significa el engrosamiento de la pared y la reducción de la luz de sus arterias por la presencia de depósitos de grasa.

En la Fundación Hospital Alcorcón se va a realizar un estudio de esta enfermedad mediante pruebas diagnósticas no invasivas (cuestionarios, exploración física, análisis de sangre y orina y ecografías) para conocer si otras arterias de su organismo también están dañadas. Con ello se pretende valorar si Ud. tiene un riesgo elevado de presentar otro evento vascular (por ejemplo, un infarto de miocardio, un infarto cerebral o isquemia de las piernas) con el fin de tomar las medidas oportunas para prevenirlo.

Su participación en este proyecto, de forma voluntaria, implicaría acudir a la consulta de Riesgo Vascular donde se coordinará todo el estudio, además de continuar con sus revisiones habituales indicadas por su especialista o su médico de cabecera. Está previsto que el proyecto tenga una duración al menos de 3 años por lo que si Ud. va a cambiar de residencia o no va a poder venir a las revisiones debe comunicarlo previamente.

A partir de los resultados obtenidos en el estudio se emitirá un informe para el paciente, su médico de cabecera y la unidad que le atendió inicialmente con recomendaciones acerca del control de los factores de riesgo detectados que podrá ser llevado a cabo en el hospital y en atención primaria o en la consulta de riesgo vascular según asignación aleatoria.

Una parte de la sangre que se le extraiga se guardará congelada. Si en el futuro se descubre nuevos factores de riesgo o de protección de su enfermedad, con esa sangre, se podrán realizar los análisis oportunos para detectarlos.

D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ con DNI nº \_\_\_\_\_ declaro haber sido informado/a por el Dr/Dra \_\_\_\_\_ de los motivos y posibles beneficios derivados de la participación en el proyecto AIRVAG (Atención Integral al Riesgo Vascular Global) y haber tenido la posibilidad de plantearle mis dudas al respecto. En consecuencia, consciente y responsablemente

- ACEPTO la participación en el proyecto AIRVAG, quedando protegida mi intimidad según indica la ley, con la libertad de salir del estudio si lo considero oportuno.
- NO ACEPTO la participación en el proyecto AIRVAG. La "no-aceptación" no implica en ningún caso el cese de la asistencia sanitaria.

En Alcorcón, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200 .

Fdo.: El paciente

Fdo.: Representante legal

Fdo.: Dr/Dra

D/D<sup>a</sup>:

D/D<sup>a</sup>:

Colegiado nº





## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO FAMILIAR DEL PROYECTO AIRVAG

La enfermedad que ha padecido su familiar se engloba dentro de una entidad conocida como aterosclerosis, que significa el engrosamiento de la pared y la reducción de la luz de sus arterias por la presencia de depósitos de grasa. La posibilidad de desarrollar esta enfermedad depende de la existencia de una serie de factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo...) algunos de ellos como una base genética, es decir con posibilidad de ser heredada de padres a hijos a través de los genes.

Por este motivo en la Fundación Hospital Alcorcón se está realizando un estudio a los familiares de los pacientes que han padecido una manifestación clínica de la aterosclerosis dentro del Proyecto AIRVAG (Atención Integral al Riesgo Vascular Global). Dicho estudio se realizará mediante la contestación de determinados cuestionarios, una exploración física completa y análisis de sangre y de orina. Con ello se pretende valorar si Ud. tiene un riesgo mayor de presentar un evento vascular (por ejemplo, un infarto de miocardio, un infarto cerebral o isquemia de las piernas) con el fin de tomar las medidas oportunas para prevenirlo.

Su participación en este proyecto, de forma voluntaria, implicaría acudir a la consulta de Riesgo Vascular donde se coordinará todo el estudio.

D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ con DNI nº \_\_\_\_\_ declaro haber sido informado/a por el Dr./Dra. \_\_\_\_\_ de los motivos y posibles beneficios derivados de la participación en el proyecto AIRVAG y haber tenido la posibilidad de plantearle mis dudas al respecto. En consecuencia, consciente y responsablemente

- ACEPTO la participación en el proyecto AIRVAG, quedando protegida mi intimidad según indica la ley, con la libertad de salir del estudio si lo considero oportuno.
- NO ACEPTO la participación en el proyecto AIRVAG. La "no-aceptación" no implica en ningún caso el cese de la asistencia sanitaria.

En Alcorcón, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200 .

Fdo.: El familiar  
D/D<sup>a</sup>.

Fdo.: El paciente  
D/D<sup>a</sup>.

Fdo.: Representante legal  
D/D<sup>a</sup>:

Fdo.: Dr./Dra.  
Colegiado nº

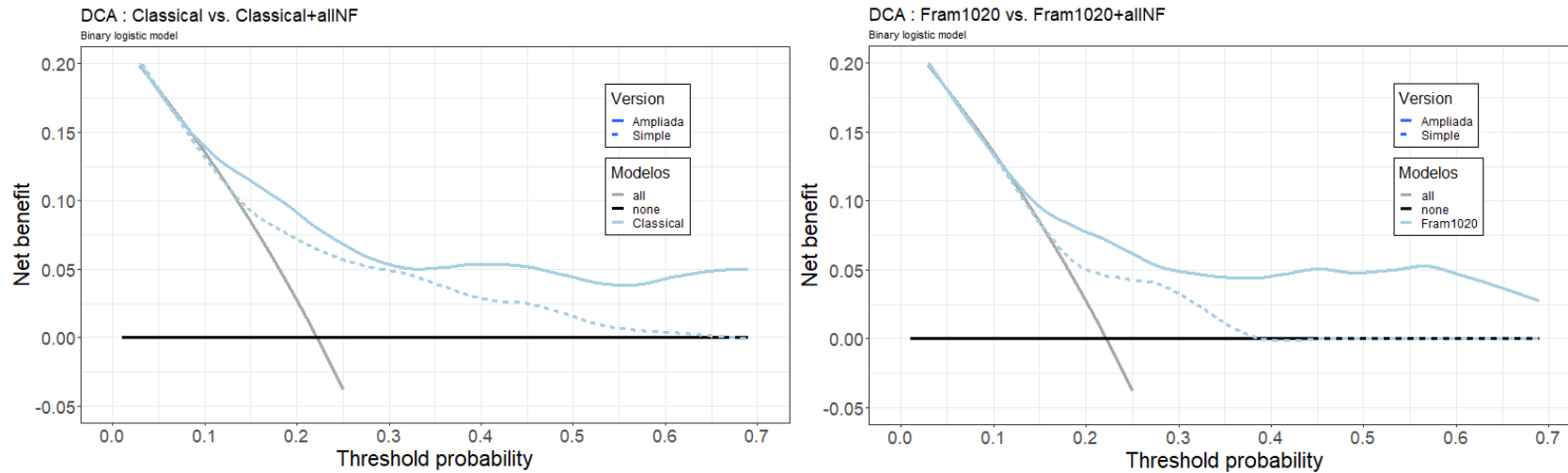
## 7. B. UTILIDAD CLÍNICA.

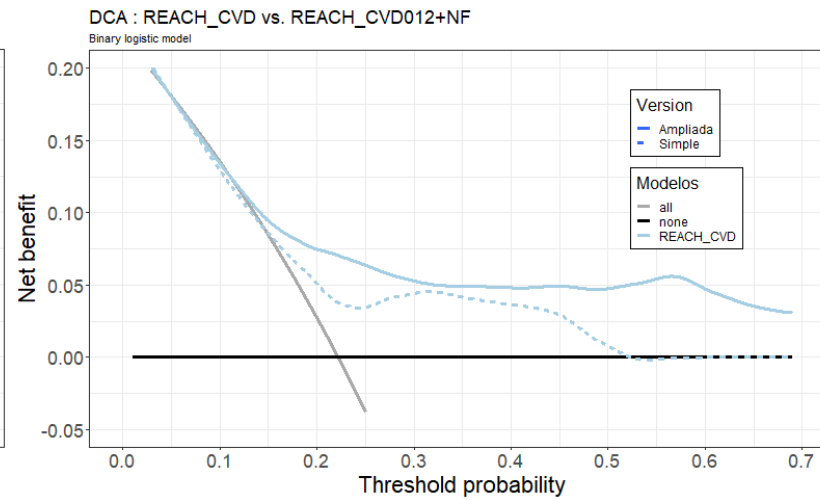
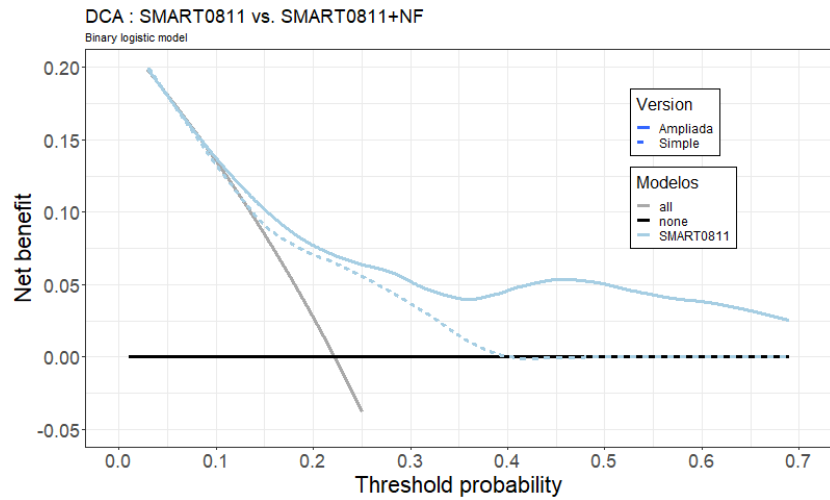
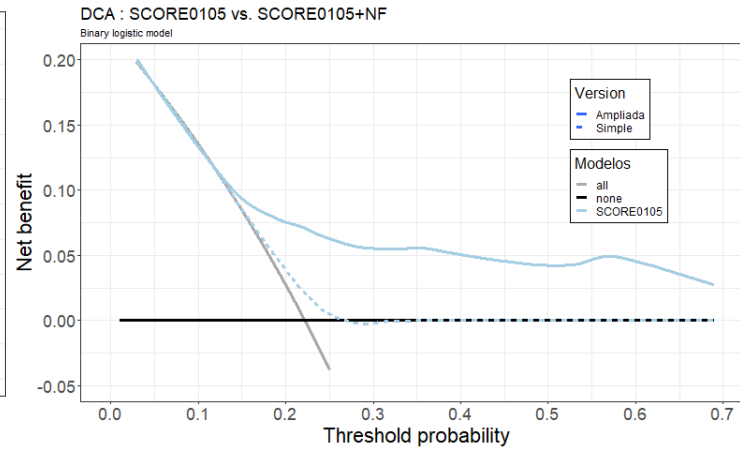
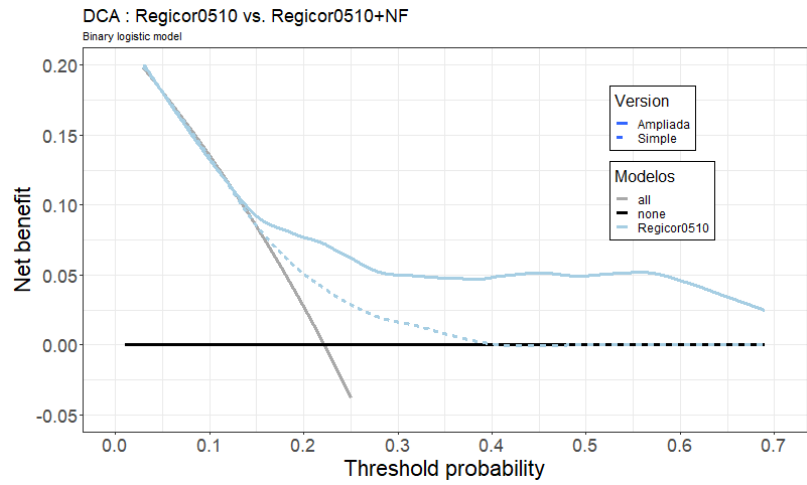
### 7. B. 1. Análisis logístico.

Gráficos sin corrección.

Figura 20. Gráficos comparando el beneficio neto de la versión sin variables añadidas frente a añadir variables nuevas en los 14 modelos.

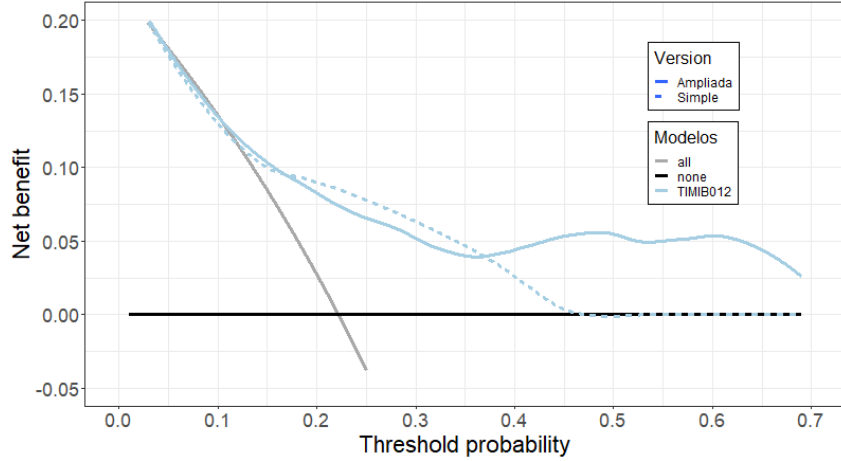
Estimación no corregida. Modelo logístico.





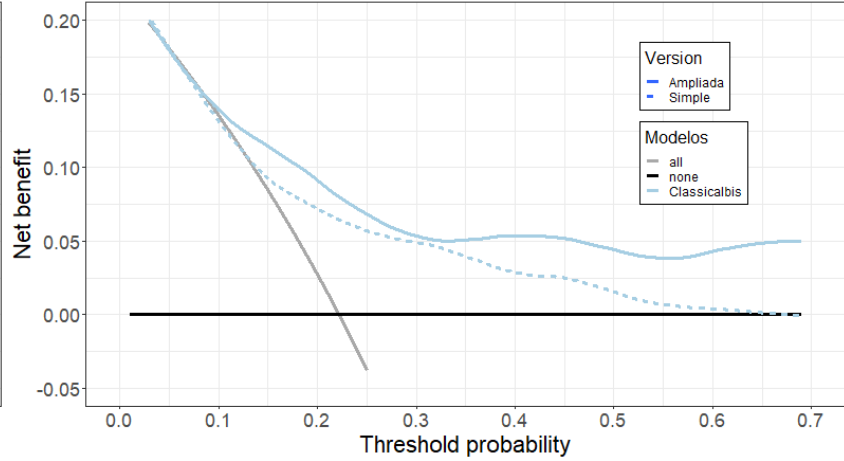
DCA : TIMIB012 vs. TIMIB012+NF

Binary logistic model



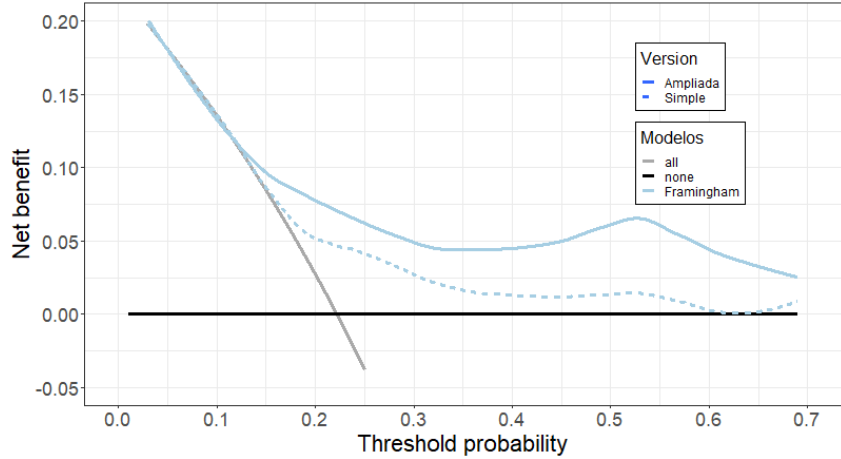
DCA : Classicalbis vs. Classical+NFbis

Binary logistic model



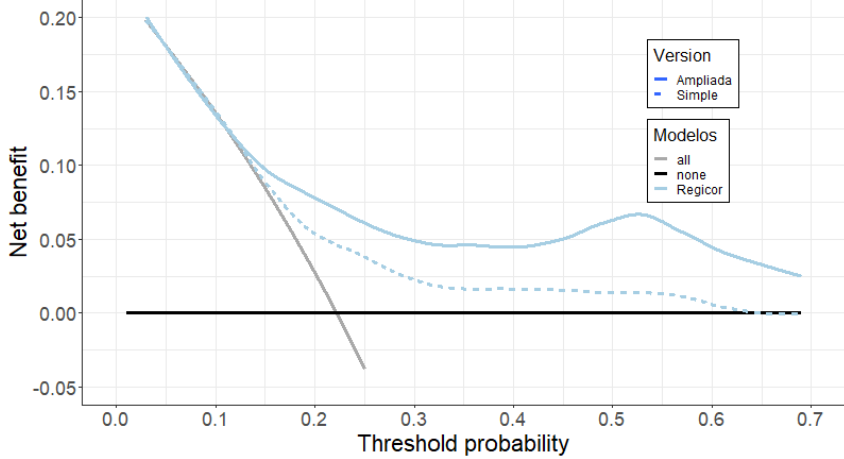
DCA : Framingham vs. Framingham+NF

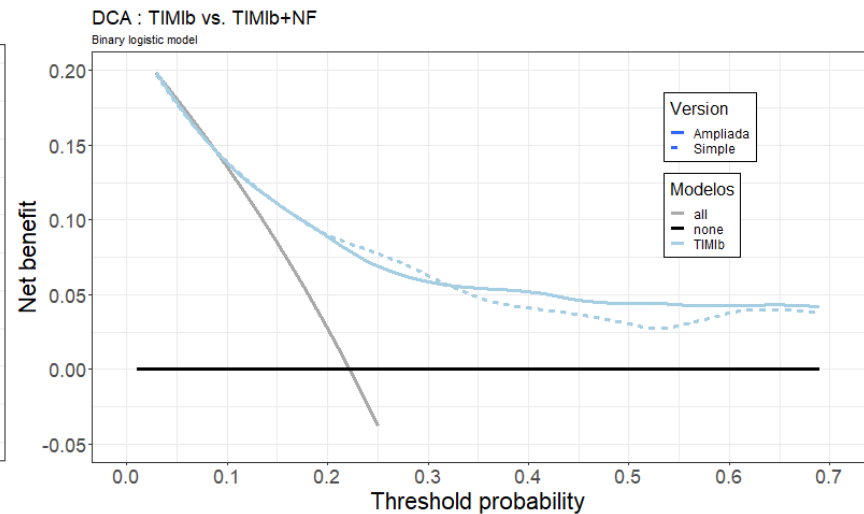
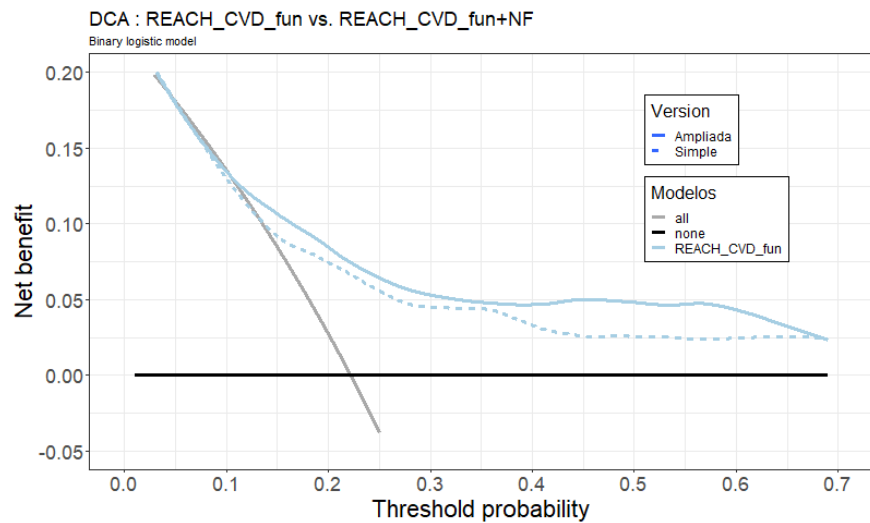
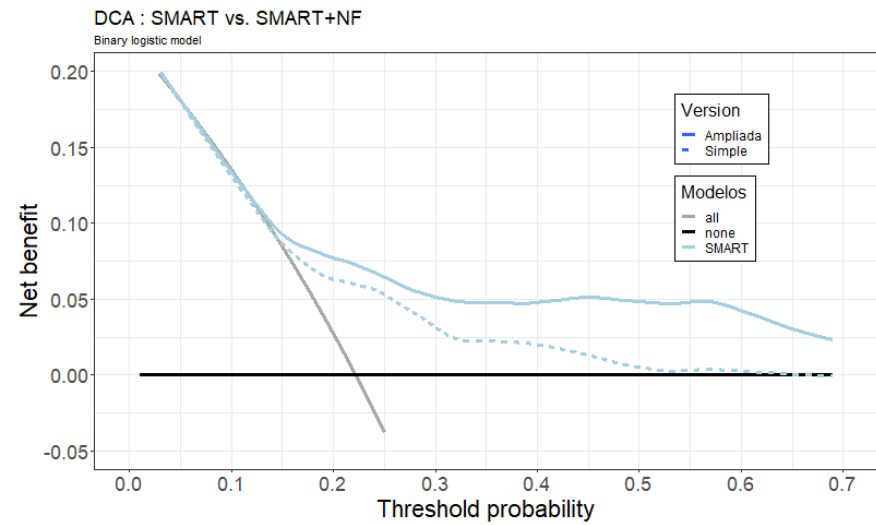
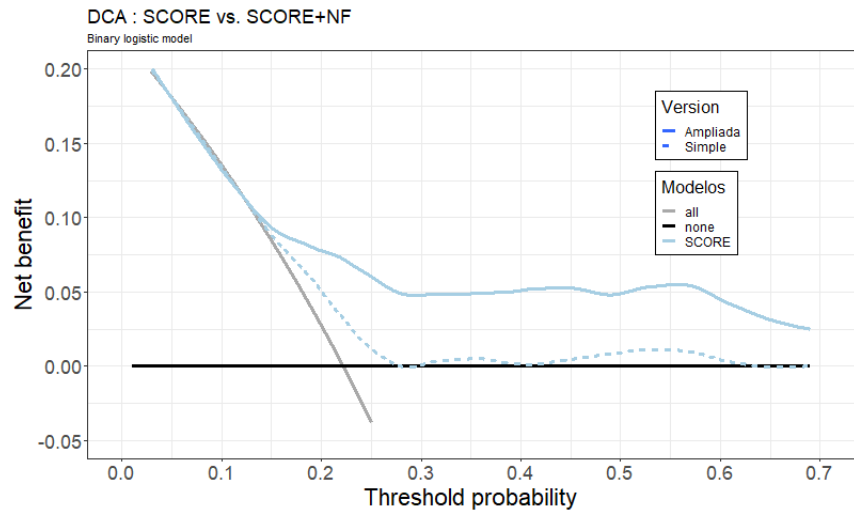
Binary logistic model



DCA : Regicor vs. Regicor+NF

Binary logistic model





NF: Variables nuevas (New Factor)

Tablas comparativas del beneficio neto del resto de los modelos.

Tabla 35. Modelo logístico. Beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas con Framingham.

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas.										
Probabilidad umbral	Beneficio neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		(w <sup>-1</sup> ) <sup>2</sup>
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>Fram1020</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.087	0.082 (0.046; 0.154)	8.7	8.2	-0.008	-0.013 (-0.050; 0.059)	-4.8	-8.1	6
<b>0.16</b>	0.074	0.075	0.071 (0.032; 0.133)	7.5	7.1	0.001	-0.003 (-0.042; 0.059)	0.8	-1.5	5
<b>0.20</b>	0.027	0.049	0.045 (0.013; 0.103)	4.9	4.5	0.021	0.018 (-0.015; 0.076)	8.6	7.3	4
<b>0.22</b>	0.002	0.034	0.030 (0.008; 0.093)	3.4	3.0	0.032	0.028 (0.006; 0.090)	11.4	10.0	4
<b>Fram1020+allNF</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.096	0.085 (0.066; 0.166)	9.6	8.5	0.001	-0.010 (-0.030; 0.071)	0.7	-6.0	6
<b>0.16</b>	0.074	0.092	0.081 (0.058; 0.157)	9.2	8.1	0.019	0.008 (-0.016; 0.084)	9.9	4.1	5
<b>0.20</b>	0.027	0.079	0.067 (0.042; 0.138)	7.9	6.7	0.052	0.040 (0.015; 0.111)	20.6	16.0	4
<b>0.22</b>	0.002	0.070	0.059 (0.036; 0.127)	7.0	5.9	0.068	0.056 (0.034; 0.125)	24.1	20.0	4
<b>Framingham</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.102	0.097 (0.043; 0.158)	10.2	9.7	0.007	0.002 (-0.052; 0.063)	4.4	1.4	6
<b>0.16</b>	0.074	0.077	0.072 (0.029; 0.141)	7.7	7.2	0.004	-0.002 (-0.045; 0.067)	1.8	-1.1	5
<b>0.20</b>	0.027	0.050	0.045 (0.014; 0.107)	5.0	4.5	0.022	0.018 (-0.014; 0.080)	8.9	7.3	4
<b>0.22</b>	0.002	0.051	0.048 (0.010; 0.090)	5.1	4.8	0.049	0.046 (0.008; 0.088)	17.2	16.2	4
<b>Framingham+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.098	0.088 (0.067; 0.167)	9.8	8.8	0.003	-0.007 (-0.029; 0.072)	1.8	-4.5	6
<b>0.16</b>	0.074	0.096	0.085 (0.056; 0.152)	9.6	8.5	0.022	0.012 (-0.018; 0.079)	11.6	6.1	5
<b>0.20</b>	0.027	0.081	0.070 (0.041; 0.135)	8.1	7.0	0.054	0.043 (0.014; 0.108)	21.4	17.2	4
<b>0.22</b>	0.002	0.067	0.056 (0.035; 0.127)	6.7	5.6	0.065	0.054 (0.032; 0.125)	22.9	19.0	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000).  
 2. La decisión de ser falso negativo se considera w<sup>-1</sup> veces más importante que la decisión de ser falso positivo.

Tabla 36. Modelo logístico. Beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas con REGICOR.

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas.										
Probabilidad umbral	Beneficio neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		$(w^{-1})^2$
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>Regicor0510</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.095	0.090 (0.046; 0.154)	9.5	9.0	0.000	-0.005 (-0.049; 0.059)	0.0	-3.1	6
<b>0.16</b>	0.074	0.074	0.066 (0.032; 0.134)	7.4	6.6	-0.000	-0.008 (-0.041; 0.060)	-0.0	-4.0	5
<b>0.20</b>	0.027	0.053	0.048 (0.008; 0.104)	5.3	4.8	0.025	0.020 (-0.019; 0.077)	10.1	8.2	4
<b>0.22</b>	0.002	0.043	0.039 (0.003; 0.092)	4.3	3.9	0.041	0.036 (0.001; 0.090)	14.4	12.9	4
<b>Regicor0510+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.098	0.087 (0.063; 0.167)	9.8	8.7	0.003	-0.008 (-0.032; 0.072)	1.8	-4.7	6
<b>0.16</b>	0.074	0.082	0.071 (0.055; 0.149)	8.2	7.1	0.008	-0.003 (-0.019; 0.076)	4.2	-1.4	5
<b>0.20</b>	0.027	0.080	0.069 (0.041; 0.131)	8.0	6.9	0.053	0.042 (0.014; 0.104)	21.0	16.7	4
<b>0.22</b>	0.002	0.076	0.065 (0.037; 0.124)	7.6	6.5	0.073	0.062 (0.035; 0.121)	26.0	22.1	4
<b>Regicor</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.102	0.098 (0.047; 0.158)	10.2	9.8	0.007	0.002 (-0.048; 0.063)	4.4	1.5	6
<b>0.16</b>	0.074	0.088	0.082 (0.029; 0.143)	8.8	8.2	0.014	0.009 (-0.044; 0.070)	7.6	4.5	5
<b>0.20</b>	0.027	0.053	0.048 (0.013; 0.106)	5.3	4.8	0.025	0.021 (-0.015; 0.079)	10.1	8.3	4
<b>0.22</b>	0.002	0.052	0.049 (0.007; 0.096)	5.2	4.9	0.050	0.046 (0.004; 0.093)	17.6	16.4	4
<b>Regicor+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.102	0.092 (0.067; 0.165)	10.2	9.2	0.007	-0.003 (-0.029; 0.070)	4.2	-2.1	6
<b>0.16</b>	0.074	0.092	0.082 (0.055; 0.153)	9.2	8.2	0.019	0.009 (-0.018; 0.079)	9.9	4.5	5
<b>0.20</b>	0.027	0.084	0.073 (0.040; 0.135)	8.4	7.3	0.056	0.046 (0.013; 0.108)	22.6	18.4	4
<b>0.22</b>	0.002	0.065	0.054 (0.036; 0.128)	6.5	5.4	0.062	0.052 (0.033; 0.125)	22.1	18.3	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000).  
2. La decisión de ser falso negativo se considera  $w^{-1}$  veces más importante que la decisión de ser falso positivo.

Tabla 37. Modelo logístico. Beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas con SCORE.

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas.										
Probabilidad umbral	Beneficio neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		(w <sup>-1</sup> ) <sup>2</sup>
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>SCORE0105</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.095	0.093 (0.045; 0.154)	9.5	9.3	0.000	-0.003 (-0.050; 0.059)	0.0	-1.6	6
<b>0.16</b>	0.074	0.074	0.069 (0.026; 0.134)	7.4	6.9	-0.000	-0.004 (-0.048; 0.060)	-0.0	-2.2	5
<b>0.20</b>	0.027	0.042	0.032 (-0.003; 0.103)	4.2	3.2	0.015	0.005 (-0.030; 0.076)	5.8	1.8	4
<b>0.22</b>	0.002	0.024	0.012 (-0.011; 0.087)	2.4	1.2	0.021	0.009 (-0.013; 0.085)	7.6	3.3	4
<b>SCORE0105+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.099	0.088 (0.063; 0.162)	9.9	8.8	0.004	-0.007 (-0.032; 0.067)	2.4	-4.1	6
<b>0.16</b>	0.074	0.086	0.076 (0.055; 0.149)	8.6	7.6	0.013	0.002 (-0.019; 0.076)	6.7	1.1	5
<b>0.20</b>	0.027	0.081	0.070 (0.041; 0.133)	8.1	7.0	0.054	0.043 (0.014; 0.106)	21.4	17.1	4
<b>0.22</b>	0.002	0.069	0.058 (0.039; 0.123)	6.9	5.8	0.066	0.055 (0.036; 0.121)	23.5	19.6	4
<b>SCORE</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.095	0.093 (0.050; 0.154)	9.5	9.3	0.000	-0.002 (-0.045; 0.059)	0.0	-1.1	6
<b>0.16</b>	0.074	0.082	0.077 (0.030; 0.134)	8.2	7.7	0.008	0.003 (-0.043; 0.060)	4.3	1.8	5
<b>0.20</b>	0.027	0.065	0.057 (-0.002; 0.110)	6.5	5.7	0.038	0.030 (-0.029; 0.083)	15.2	12.1	4
<b>0.22</b>	0.002	0.036	0.029 (-0.011; 0.094)	3.6	2.9	0.034	0.027 (-0.013; 0.092)	11.9	9.4	4
<b>SCORE+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.100	0.090 (0.064; 0.159)	10.0	9.0	0.005	-0.005 (-0.031; 0.064)	3.2	-3.1	6
<b>0.16</b>	0.074	0.085	0.075 (0.054; 0.148)	8.5	7.5	0.012	0.001 (-0.019; 0.075)	6.2	0.7	5
<b>0.20</b>	0.027	0.081	0.070 (0.041; 0.135)	8.1	7.0	0.054	0.043 (0.014; 0.108)	21.4	17.0	4
<b>0.22</b>	0.002	0.074	0.063 (0.037; 0.125)	7.4	6.3	0.071	0.060 (0.035; 0.123)	25.3	21.4	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000).  
2. La decisión de ser falso negativo se considera w<sup>-1</sup> veces más importante que la decisión de ser falso positivo.



Tabla 38. Modelo logístico. Beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas con SMART.

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas.										
Probabilidad umbral	Beneficio neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		$(w^{-1})^2$
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>SMART0811</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.095	0.084 (0.058; 0.158)	9.5	8.4	0.000	-0.011 (-0.037; 0.063)	0.0	-6.6	6
<b>0.16</b>	0.074	0.084	0.073 (0.046; 0.143)	8.4	7.3	0.010	-0.001 (-0.028; 0.069)	5.3	-0.5	5
<b>0.20</b>	0.027	0.072	0.067 (0.030; 0.121)	7.2	6.7	0.045	0.040 (0.003; 0.093)	17.9	16.0	4
<b>0.22</b>	0.002	0.066	0.064 (0.023; 0.112)	6.6	6.4	0.063	0.061 (0.020; 0.110)	22.5	21.8	4
<b>SMART0811+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.105	0.092 (0.067; 0.167)	10.5	9.2	0.010	-0.003 (-0.028; 0.072)	6.2	-1.8	6
<b>0.16</b>	0.074	0.096	0.082 (0.057; 0.159)	9.6	8.2	0.022	0.009 (-0.016; 0.086)	11.7	4.5	5
<b>0.20</b>	0.027	0.074	0.061 (0.045; 0.143)	7.4	6.1	0.047	0.033 (0.018; 0.116)	18.7	13.3	4
<b>0.22</b>	0.002	0.068	0.055 (0.040; 0.132)	6.8	5.5	0.066	0.053 (0.038; 0.130)	23.3	18.7	4
<b>SMART</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.095	0.092 (0.049; 0.152)	9.5	9.2	0.000	-0.003 (-0.047; 0.057)	0.0	-2.0	6
<b>0.16</b>	0.074	0.079	0.076 (0.036; 0.135)	7.9	7.6	0.006	0.002 (-0.037; 0.062)	3.1	1.3	5
<b>0.20</b>	0.027	0.064	0.061 (0.020; 0.109)	6.4	6.1	0.037	0.033 (-0.007; 0.082)	14.8	13.4	4
<b>0.22</b>	0.002	0.053	0.050 (0.015; 0.101)	5.3	5.0	0.051	0.048 (0.013; 0.098)	18.1	17.0	4
<b>SMART+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.092	0.081 (0.065; 0.167)	9.2	8.1	-0.003	-0.014 (-0.030; 0.072)	-1.7	-8.8	6
<b>0.16</b>	0.074	0.089	0.078 (0.056; 0.152)	8.9	7.8	0.016	0.004 (-0.018; 0.078)	8.2	2.3	5
<b>0.20</b>	0.027	0.075	0.064 (0.041; 0.133)	7.5	6.4	0.048	0.037 (0.014; 0.106)	19.1	14.8	4
<b>0.22</b>	0.002	0.071	0.061 (0.036; 0.125)	7.1	6.1	0.069	0.058 (0.034; 0.122)	24.4	20.7	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000).  
2. La decisión de ser falso negativo se considera  $w^{-1}$  veces más importante que la decisión de ser falso positivo.

Tabla 39. Modelo logístico. Beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas con REACH.

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas.										
Probabilidad umbral	Beneficio neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		(w <sup>-1</sup> ) <sup>2</sup>
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>REACH_CVD</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.093	0.090 (0.049; 0.153)	9.3	9.0	-0.002	-0.005 (-0.046; 0.058)	-1.2	-2.9	6
<b>0.16</b>	0.074	0.081	0.079 (0.034; 0.138)	8.1	7.9	0.007	0.006 (-0.040; 0.064)	3.7	3.1	5
<b>0.20</b>	0.027	0.054	0.053 (0.008; 0.107)	5.4	5.3	0.026	0.025 (-0.019; 0.080)	10.5	10.1	4
<b>0.22</b>	0.002	0.039	0.036 (0.006; 0.093)	3.9	3.6	0.037	0.033 (0.004; 0.091)	13.0	11.8	4
<b>REACH_CVD012+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.099	0.088 (0.066; 0.162)	9.9	8.8	0.004	-0.007 (-0.030; 0.067)	2.3	-4.5	6
<b>0.16</b>	0.074	0.084	0.072 (0.056; 0.152)	8.4	7.2	0.010	-0.001 (-0.017; 0.078)	5.3	-0.8	5
<b>0.20</b>	0.027	0.076	0.064 (0.040; 0.131)	7.6	6.4	0.049	0.037 (0.013; 0.104)	19.5	14.8	4
<b>0.22</b>	0.002	0.070	0.059 (0.038; 0.127)	7.0	5.9	0.068	0.056 (0.036; 0.125)	24.1	20.0	4
<b>REACH_CVD_fun</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.093	0.090 (0.053; 0.154)	9.3	9.0	-0.002	-0.005 (-0.042; 0.058)	-1.1	-3.1	6
<b>0.16</b>	0.074	0.088	0.085 (0.044; 0.138)	8.8	8.5	0.014	0.012 (-0.029; 0.064)	7.6	6.1	5
<b>0.20</b>	0.027	0.071	0.068 (0.033; 0.123)	7.1	6.8	0.044	0.041 (0.006; 0.095)	17.5	16.5	4
<b>0.22</b>	0.002	0.070	0.068 (0.025; 0.115)	7.0	6.8	0.068	0.065 (0.022; 0.112)	24.1	23.2	4
<b>REACH_CVD_fun+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.114	0.104 (0.071; 0.164)	11.4	10.4	0.019	0.009 (-0.024; 0.069)	11.8	5.4	6
<b>0.16</b>	0.074	0.106	0.094 (0.059; 0.160)	10.6	9.4	0.032	0.021 (-0.015; 0.086)	16.9	11.0	5
<b>0.20</b>	0.027	0.089	0.076 (0.043; 0.141)	8.9	7.6	0.061	0.049 (0.016; 0.114)	24.5	19.5	4
<b>0.22</b>	0.002	0.070	0.057 (0.041; 0.135)	7.0	5.7	0.068	0.055 (0.039; 0.133)	24.1	19.6	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000).  
2. La decisión de ser falso negativo se considera w<sup>-1</sup> veces más importante que la decisión de ser falso positivo.

Tabla 40. Modelo logístico. Beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas con TIMI.

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas.										
Probabilidad umbral	Beneficio neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		$(w^{-1})^2$
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>TIMIB012</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.095	0.089 (0.061; 0.155)	9.5	8.9	-0.000	-0.006 (-0.034; 0.060)	-0.1	-3.8	6
<b>0.16</b>	0.074	0.099	0.094 (0.053; 0.147)	9.9	9.4	0.026	0.020 (-0.021; 0.074)	13.6	10.7	5
<b>0.20</b>	0.027	0.090	0.090 (0.047; 0.139)	9.0	9.0	0.063	0.063 (0.019; 0.112)	25.3	25.0	4
<b>0.22</b>	0.002	0.086	0.086 (0.043; 0.135)	8.6	8.6	0.083	0.083 (0.041; 0.133)	29.5	29.6	4
<b>TIMIB012+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.104	0.094 (0.070; 0.166)	10.4	9.4	0.009	-0.001 (-0.025; 0.071)	5.7	-0.5	6
<b>0.16</b>	0.074	0.103	0.093 (0.059; 0.155)	10.3	9.3	0.029	0.019 (-0.014; 0.082)	15.5	10.2	5
<b>0.20</b>	0.027	0.082	0.072 (0.047; 0.142)	8.2	7.2	0.054	0.045 (0.019; 0.115)	21.8	17.8	4
<b>0.22</b>	0.002	0.077	0.066 (0.039; 0.136)	7.7	6.6	0.075	0.064 (0.037; 0.134)	26.4	22.7	4
<b>TIMIB</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.118	0.117 (0.071; 0.172)	11.8	11.7	0.023	0.022 (-0.024; 0.077)	13.8	13.5	6
<b>0.16</b>	0.074	0.107	0.105 (0.062; 0.162)	10.7	10.5	0.033	0.031 (-0.012; 0.089)	17.3	16.5	5
<b>0.20</b>	0.027	0.090	0.087 (0.047; 0.141)	9.0	8.7	0.063	0.060 (0.019; 0.114)	25.3	24.0	4
<b>0.22</b>	0.002	0.086	0.084 (0.042; 0.135)	8.6	8.4	0.083	0.082 (0.039; 0.133)	29.5	29.0	4
<b>TIMIB+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.095	0.114	0.106 (0.075; 0.174)	11.4	10.6	0.019	0.011 (-0.020; 0.079)	11.7	6.6	6
<b>0.16</b>	0.074	0.108	0.099 (0.064; 0.163)	10.8	9.9	0.034	0.025 (-0.009; 0.089)	18.1	13.2	5
<b>0.20</b>	0.027	0.088	0.078 (0.051; 0.145)	8.8	7.8	0.060	0.050 (0.023; 0.118)	24.1	20.1	4
<b>0.22</b>	0.002	0.084	0.073 (0.046; 0.140)	8.4	7.3	0.081	0.071 (0.044; 0.138)	28.8	25.1	4

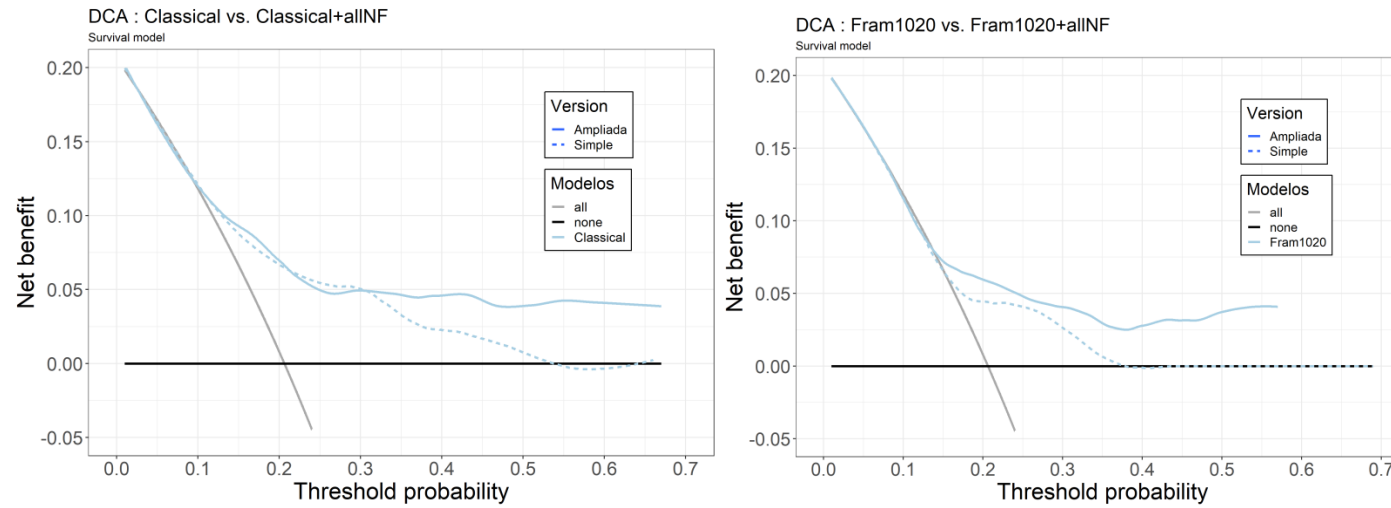
1. Corrección por Bootstrap (n=1000).  
 2. La decisión de ser falso negativo se considera  $w^{-1}$  veces más importante que la decisión de ser falso positivo.

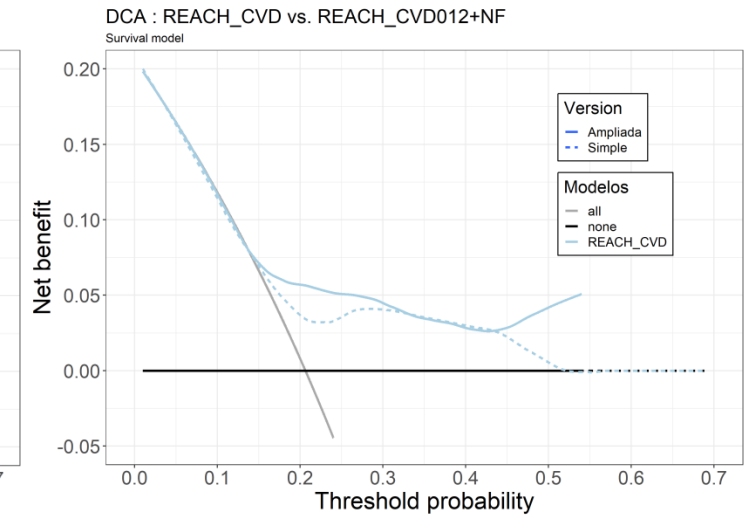
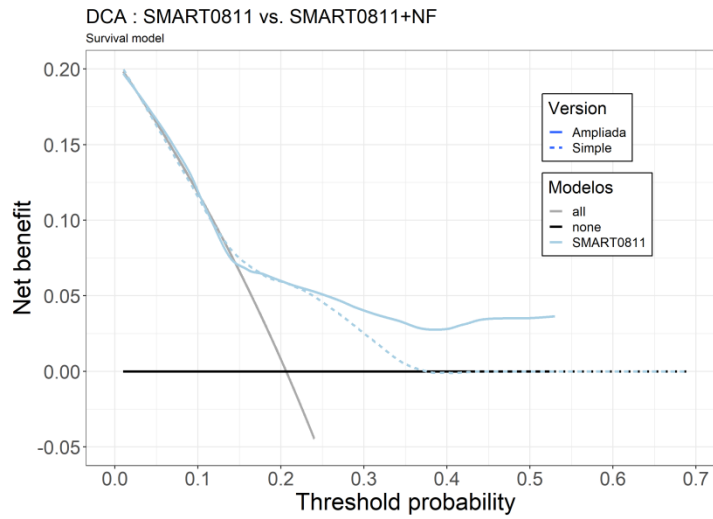
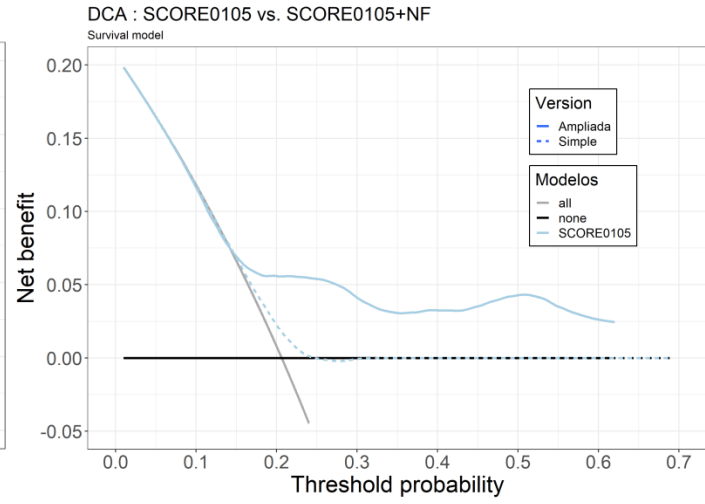
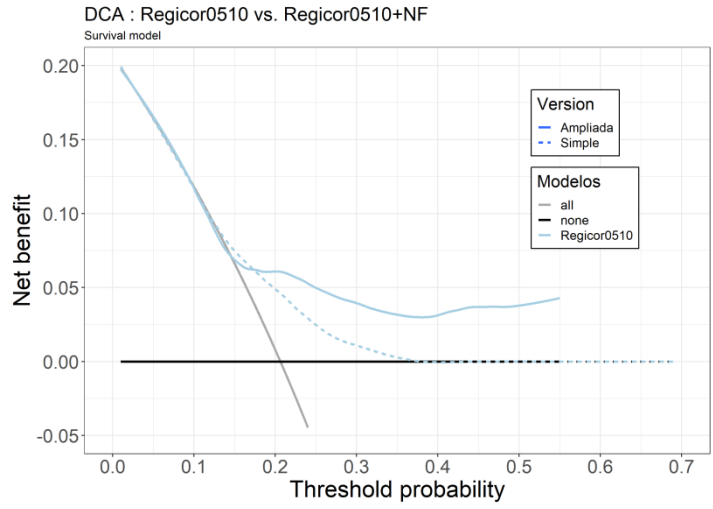
## 7. B. 2. Análisis de supervivencia.

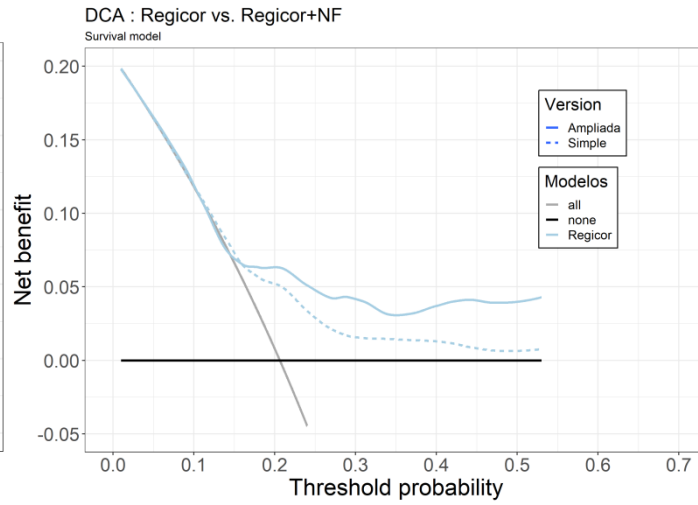
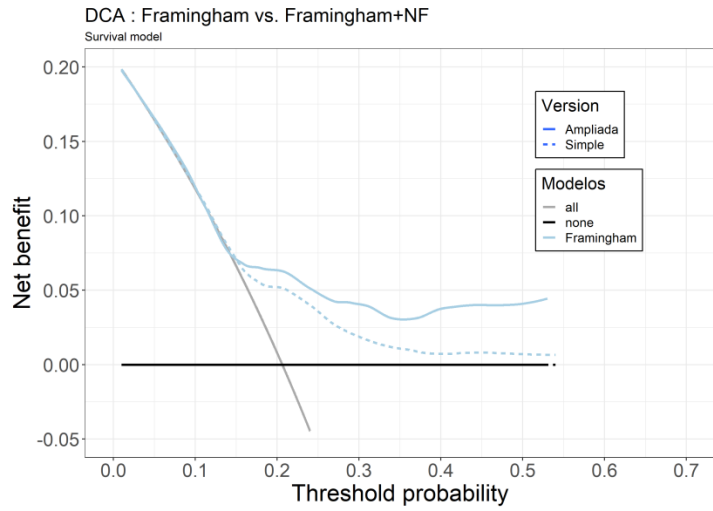
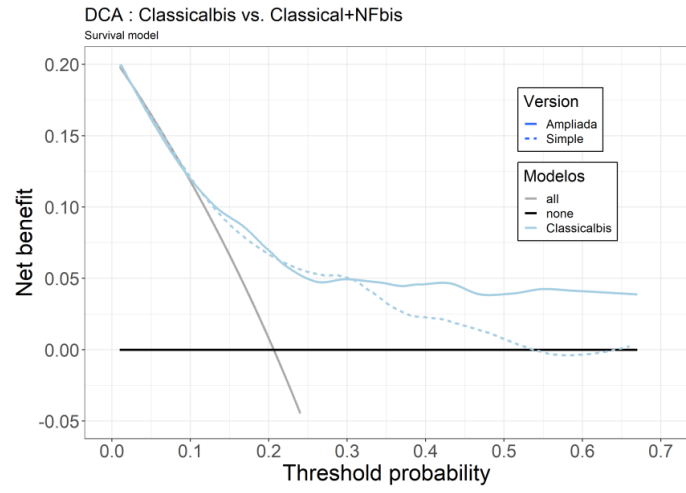
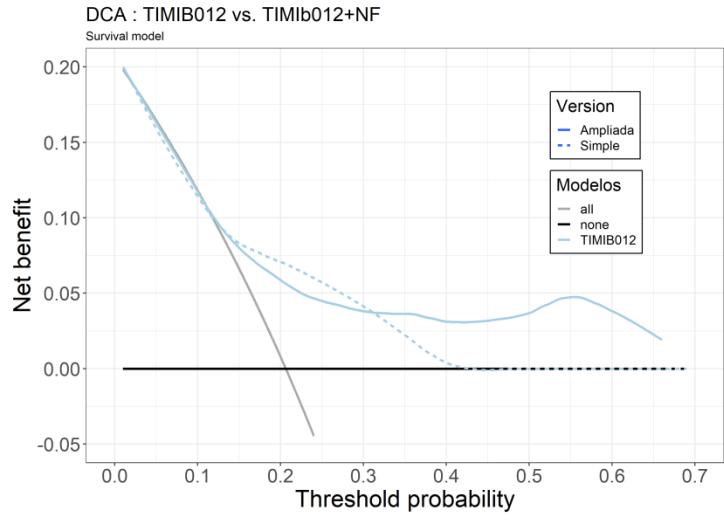
Gráficos sin corrección.

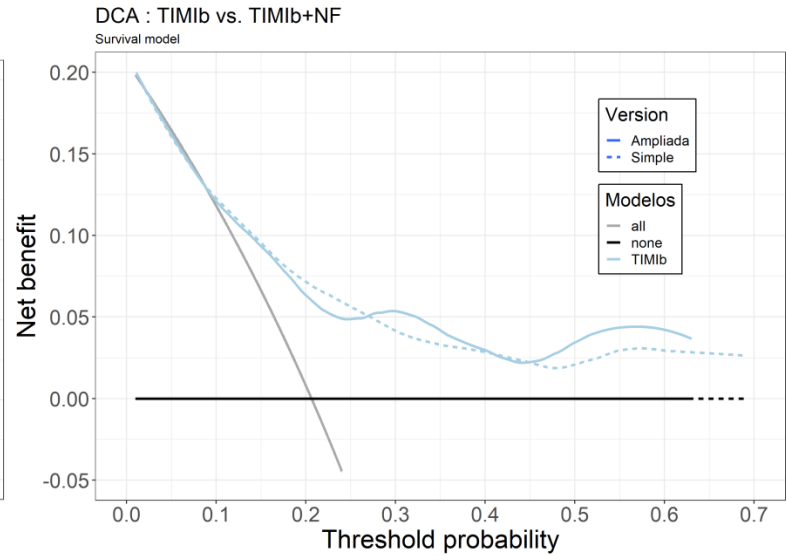
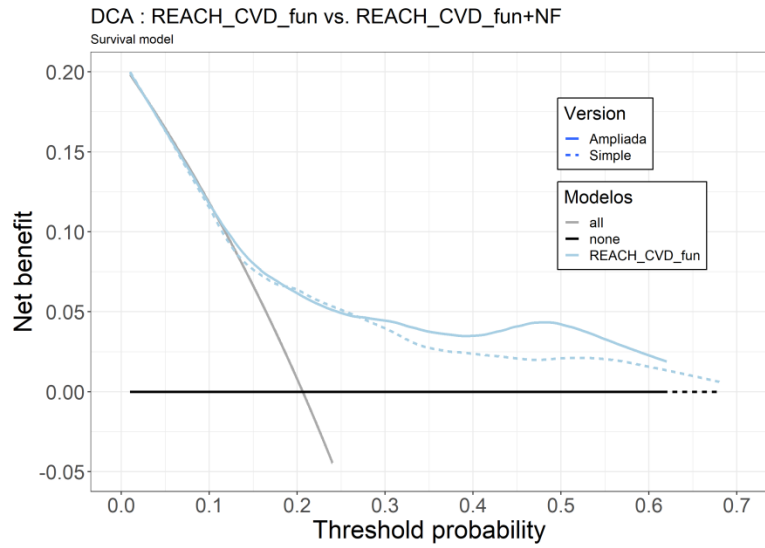
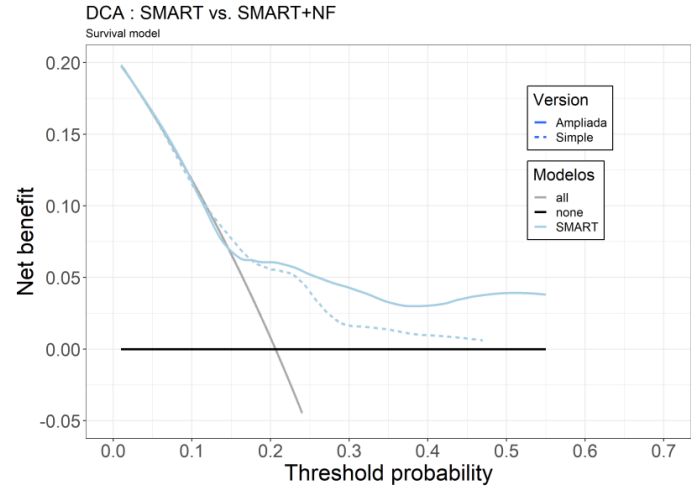
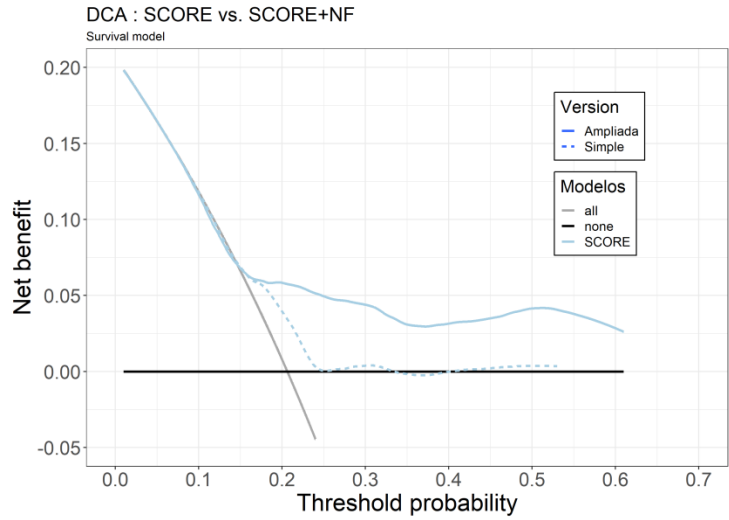
Figura 21. Gráficos comparando el beneficio neto de la versión sin variables añadidas frente a añadir variables nuevas en los 14 modelos.

Estimación no corregida. Modelo censurado.



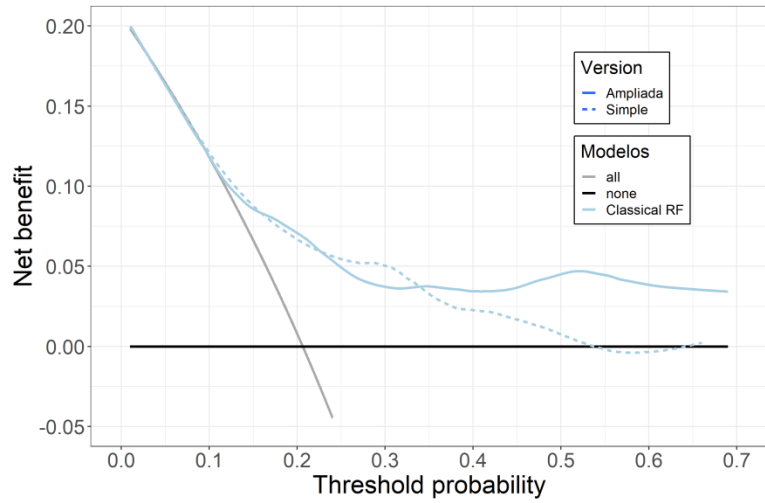






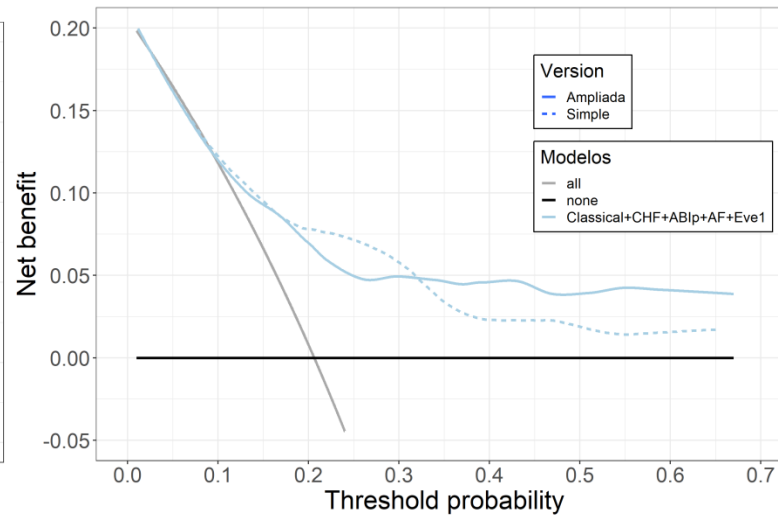
DCA : Classical RF vs. Classical+micralb+nbeds

Survival model



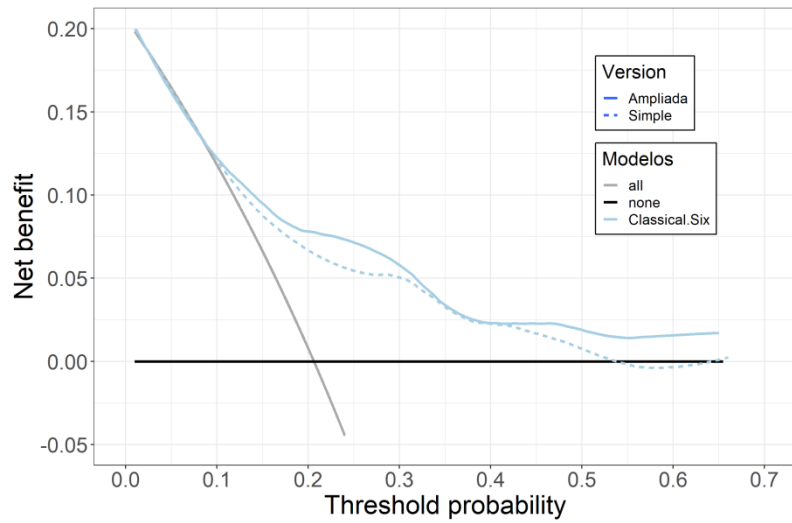
DCA : Classical+CHF+ABIp+AF+Eve1 vs. Full model

Survival model



DCA : Classical.Six vs. Classical+CHF+ABIp+AF+Eve1

Survival model





Tablas comparativas del beneficio neto del resto de escalas.

Tabla 41. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenido con escala de valores clásicos.

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas.										
Probabilidad umbral	Beneficio Neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		(w <sup>-1</sup> ) <sup>2</sup>
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>Clásico</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.086	0.075 (0.051; 0.151)	8.6	7.5	0.009	-0.002 (-0.026; 0.074)	5.8	-1.2	6
<b>0.16</b>	0.055	0.091	0.094 (0.042; 0.142)	9.1	9.4	0.036	0.039 (-0.013; 0.087)	19.1	20.7	5
<b>0.20</b>	0.008	0.068	0.063 (0.033; 0.121)	6.8	6.3	0.060	0.055 (0.025; 0.113)	24.1	21.9	4
<b>0.22</b>	0.000	0.060	0.052 (0.027; 0.113)	6.0	5.2	0.060	0.052 (0.027; 0.113)	21.2	18.3	4
<b>Clásico + aINf</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.098	0.092 (0.054; 0.155)	9.8	9.2	0.021	0.015 (-0.023; 0.078)	12.7	9.2	6
<b>0.16</b>	0.055	0.095	0.095 (0.050; 0.147)	9.5	9.5	0.040	0.040 (-0.005; 0.092)	21.0	20.8	5
<b>0.20</b>	0.008	0.071	0.061 (0.037; 0.134)	7.1	6.1	0.063	0.053 (0.029; 0.126)	25.4	21.2	4
<b>0.22</b>	0.000	0.061	0.045 (0.032; 0.127)	6.1	4.5	0.061	0.045 (0.032; 0.127)	21.5	16.1	4
<b>Clásicobis</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.086	0.075 (0.051; 0.151)	8.6	7.5	0.009	-0.002 (-0.026; 0.074)	5.8	-1.2	6
<b>0.16</b>	0.055	0.091	0.094 (0.042; 0.142)	9.1	9.4	0.036	0.039 (-0.013; 0.087)	19.1	20.7	5
<b>0.20</b>	0.008	0.068	0.063 (0.033; 0.121)	6.8	6.3	0.060	0.055 (0.025; 0.113)	24.1	21.9	4
<b>0.22</b>	0.000	0.060	0.052 (0.027; 0.113)	6.0	5.2	0.060	0.052 (0.027; 0.113)	21.2	18.3	4
<b>Clásico + NFbis</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.098	0.092 (0.054; 0.155)	9.8	9.2	0.021	0.015 (-0.023; 0.078)	12.7	9.2	6
<b>0.16</b>	0.055	0.095	0.095 (0.050; 0.147)	9.5	9.5	0.040	0.040 (-0.005; 0.092)	21.0	20.8	5
<b>0.20</b>	0.008	0.071	0.061 (0.037; 0.134)	7.1	6.1	0.063	0.053 (0.029; 0.126)	25.4	21.2	4
<b>0.22</b>	0.000	0.061	0.045 (0.032; 0.127)	6.1	4.5	0.061	0.045 (0.032; 0.127)	21.5	16.1	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000).  
 2. La decisión de ser falso negativo se considera w<sup>-1</sup> veces más importante que la decisión de ser falso positivo.

Tabla 42. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenido con escala de Framingham.

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas.										
Probabilidad umbral	Beneficio Neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		(w <sup>-1</sup> ) <sup>2</sup>
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>Fram1020</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.072	0.065 (0.029; 0.136)	7.2	6.5	-0.006	-0.012 (-0.048; 0.059)	-3.4	-7.2	6
<b>0.16</b>	0.055	0.059	0.056 (0.017; 0.115)	5.9	5.6	0.004	0.001 (-0.038; 0.060)	2.0	0.4	5
<b>0.20</b>	0.008	0.032	0.019 (0.006; 0.087)	3.2	1.9	0.024	0.011 (-0.002; 0.079)	9.5	4.6	4
<b>0.22</b>	0.000	0.050	0.056 (0.006; 0.083)	5.0	5.6	0.050	0.056 (0.006; 0.083)	17.6	20.0	4
<b>Fram1020+alINF</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.075	0.059 (0.044; 0.148)	7.5	5.9	-0.002	-0.018 (-0.033; 0.070)	-1.2	-11.0	6
<b>0.16</b>	0.055	0.073	0.066 (0.033; 0.132)	7.3	6.6	0.018	0.011 (-0.022; 0.077)	9.5	5.9	5
<b>0.20</b>	0.008	0.059	0.053 (0.026; 0.112)	5.9	5.3	0.052	0.046 (0.018; 0.104)	20.6	18.2	4
<b>0.22</b>	0.000	0.058	0.056 (0.019; 0.106)	5.8	5.6	0.058	0.056 (0.019; 0.106)	20.5	19.8	4
<b>Framingham</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.085	0.087 (0.029; 0.138)	8.5	8.7	0.008	0.010 (-0.048; 0.061)	4.6	6.1	6
<b>0.16</b>	0.055	0.060	0.054 (0.023; 0.122)	6.0	5.4	0.005	-0.002 (-0.032; 0.067)	2.8	-0.8	5
<b>0.20</b>	0.008	0.053	0.054 (0.011; 0.096)	5.3	5.4	0.045	0.046 (0.003; 0.088)	18.2	18.6	4
<b>0.22</b>	0.000	0.059	0.071 (0.003; 0.089)	5.9	7.1	0.059	0.071 (0.003; 0.089)	20.9	25.2	4
<b>Framingham+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.079	0.070 (0.040; 0.146)	7.9	7.0	0.002	-0.007 (-0.037; 0.069)	1.5	-4.6	6
<b>0.16</b>	0.055	0.061	0.044 (0.036; 0.131)	6.1	4.4	0.006	-0.011 (-0.019; 0.076)	3.3	-5.8	5
<b>0.20</b>	0.008	0.061	0.059 (0.022; 0.110)	6.1	5.9	0.054	0.051 (0.015; 0.102)	21.4	20.3	4
<b>0.22</b>	0.000	0.062	0.064 (0.021; 0.103)	6.2	6.4	0.062	0.064 (0.021; 0.103)	21.9	22.6	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000).  
2. La decisión de ser falso negativo se considera w<sup>-1</sup> veces más importante que la decisión de ser falso positivo.

Tabla 43. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenido con la escala REGICOR.

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas.										
Probabilidad umbral	Beneficio Neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		(w <sup>-1</sup> ) <sup>2</sup>
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>Regicor0510</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.077	0.071 (0.034; 0.137)	7.7	7.1	0.000	-0.006 (-0.044; 0.060)	0.0	-3.8	6
<b>0.16</b>	0.055	0.068	0.066 (0.024; 0.120)	6.8	6.6	0.013	0.011 (-0.031; 0.065)	7.0	5.9	5
<b>0.20</b>	0.008	0.050	0.051 (0.002; 0.097)	5.0	5.1	0.042	0.043 (-0.006; 0.089)	17.0	17.2	4
<b>0.22</b>	0.000	0.040	0.041 (-0.001; 0.088)	4.0	4.1	0.040	0.041 (-0.001; 0.088)	14.4	14.5	4
<b>Regicor0510+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.078	0.068 (0.038; 0.146)	7.8	6.8	0.001	-0.009 (-0.039; 0.069)	0.5	-5.7	6
<b>0.16</b>	0.055	0.063	0.049 (0.034; 0.130)	6.3	4.9	0.008	-0.006 (-0.021; 0.075)	4.1	-3.1	5
<b>0.20</b>	0.008	0.063	0.064 (0.023; 0.107)	6.3	6.4	0.055	0.056 (0.016; 0.099)	22.2	22.6	4
<b>0.22</b>	0.000	0.061	0.065 (0.019; 0.102)	6.1	6.5	0.061	0.065 (0.019; 0.102)	21.7	22.9	4
<b>Regicor</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.085	0.086 (0.032; 0.137)	8.5	8.6	0.008	0.009 (-0.045; 0.060)	5.1	5.7	6
<b>0.16</b>	0.055	0.058	0.047 (0.024; 0.123)	5.8	4.7	0.003	-0.009 (-0.032; 0.068)	1.6	-4.5	5
<b>0.20</b>	0.008	0.060	0.068 (0.008; 0.097)	6.0	6.8	0.052	0.060 (-0.000; 0.089)	20.8	24.2	4
<b>0.22</b>	0.000	0.043	0.043 (0.000; 0.089)	4.3	4.3	0.043	0.043 (0.000; 0.089)	15.2	15.1	4
<b>Regicor+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.081	0.073 (0.040; 0.145)	8.1	7.3	0.004	-0.005 (-0.037; 0.068)	2.3	-2.8	6
<b>0.16</b>	0.055	0.063	0.048 (0.036; 0.130)	6.3	4.8	0.008	-0.007 (-0.019; 0.075)	4.1	-3.9	5
<b>0.20</b>	0.008	0.062	0.061 (0.024; 0.108)	6.2	6.1	0.055	0.053 (0.016; 0.100)	21.8	21.3	4
<b>0.22</b>	0.000	0.066	0.072 (0.020; 0.103)	6.6	7.2	0.066	0.072 (0.020; 0.103)	23.3	25.4	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000).  
2. La decisión de ser falso negativo se considera w<sup>-1</sup> veces más importante que la decisión de ser falso positivo.

Tabla 44. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenido con escala SCORE.

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas.										
Probabilidad umbral	Beneficio Neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		(w <sup>-1</sup> ) <sup>2</sup>
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>SCORE0105</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.077	0.075 (0.025; 0.137)	7.7	7.5	0.000	-0.002 (-0.052; 0.060)	0.0	-1.4	6
<b>0.16</b>	0.055	0.059	0.057 (0.004; 0.117)	5.9	5.7	0.004	0.002 (-0.051; 0.062)	2.1	1.2	5
<b>0.20</b>	0.008	0.025	0.022 (-0.009; 0.080)	2.5	2.2	0.017	0.015 (-0.016; 0.073)	6.7	5.8	4
<b>0.22</b>	0.000	0.006	-0.002 (-0.011; 0.062)	0.6	-0.2	0.006	-0.002 (-0.011; 0.062)	2.2	-0.6	4
<b>SCORE0105+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.068	0.048 (0.039; 0.144)	6.8	4.8	-0.009	-0.029 (-0.038; 0.067)	-5.8	-17.8	6
<b>0.16</b>	0.055	0.063	0.050 (0.033; 0.130)	6.3	5.0	0.008	-0.005 (-0.022; 0.075)	4.0	-2.8	5
<b>0.20</b>	0.008	0.054	0.045 (0.021; 0.106)	5.4	4.5	0.046	0.037 (0.014; 0.098)	18.3	14.8	4
<b>0.22</b>	0.000	0.054	0.050 (0.018; 0.101)	5.4	5.0	0.054	0.050 (0.018; 0.101)	19.2	17.7	4
<b>SCORE</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.077	0.073 (0.033; 0.137)	7.7	7.3	0.000	-0.004 (-0.044; 0.060)	0.0	-2.2	6
<b>0.16</b>	0.055	0.064	0.061 (0.013; 0.117)	6.4	6.1	0.008	0.006 (-0.042; 0.062)	4.4	2.9	5
<b>0.20</b>	0.008	0.049	0.058 (-0.010; 0.091)	4.9	5.8	0.041	0.050 (-0.018; 0.083)	16.5	20.1	4
<b>0.22</b>	0.000	0.011	-0.002 (-0.011; 0.086)	1.1	-0.2	0.011	-0.002 (-0.011; 0.086)	3.9	-0.9	4
<b>SCORE+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.067	0.048 (0.040; 0.141)	6.7	4.8	-0.010	-0.029 (-0.037; 0.064)	-5.9	-17.9	6
<b>0.16</b>	0.055	0.060	0.045 (0.034; 0.127)	6.0	4.5	0.005	-0.010 (-0.021; 0.071)	2.8	-5.0	5
<b>0.20</b>	0.008	0.061	0.061 (0.022; 0.104)	6.1	6.1	0.053	0.053 (0.015; 0.096)	21.4	21.2	4
<b>0.22</b>	0.000	0.056	0.055 (0.019; 0.101)	5.6	5.5	0.056	0.055 (0.019; 0.101)	20.0	19.5	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000).  
2. La decisión de ser falso negativo se considera w<sup>-1</sup> veces más importante que la decisión de ser falso positivo.

Tabla 45. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenido con escala SMART.

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas.										
Probabilidad umbral	Beneficio Neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		(w <sup>-1</sup> ) <sup>2</sup>
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>SMART0811</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.082	0.079 (0.036; 0.138)	8.2	7.9	0.005	0.002 (-0.041; 0.061)	2.9	1.0	6
<b>0.16</b>	0.055	0.065	0.056 (0.031; 0.123)	6.5	5.6	0.009	0.001 (-0.024; 0.068)	5.0	0.3	5
<b>0.20</b>	0.008	0.062	0.064 (0.019; 0.103)	6.2	6.4	0.054	0.056 (0.012; 0.095)	21.8	22.5	4
<b>0.22</b>	0.000	0.056	0.057 (0.012; 0.098)	5.6	5.7	0.056	0.057 (0.012; 0.098)	19.8	20.1	4
<b>SMART0811+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.073	0.056 (0.041; 0.147)	7.3	5.6	-0.004	-0.021 (-0.036; 0.070)	-2.4	-13.0	6
<b>0.16</b>	0.055	0.065	0.051 (0.035; 0.131)	6.5	5.1	0.010	-0.004 (-0.020; 0.076)	5.3	-2.3	5
<b>0.20</b>	0.008	0.058	0.051 (0.024; 0.113)	5.8	5.1	0.051	0.043 (0.017; 0.105)	20.2	17.4	4
<b>0.22</b>	0.000	0.056	0.052 (0.021; 0.105)	5.6	5.2	0.056	0.052 (0.021; 0.105)	20.0	18.5	4
<b>SMART</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.085	0.084 (0.037; 0.140)	8.5	8.4	0.008	0.007 (-0.040; 0.063)	4.8	4.0	6
<b>0.16</b>	0.055	0.071	0.068 (0.027; 0.123)	7.1	6.8	0.016	0.013 (-0.028; 0.068)	8.3	6.8	5
<b>0.20</b>	0.008	0.050	0.044 (0.016; 0.099)	5.0	4.4	0.042	0.036 (0.008; 0.091)	16.8	14.3	4
<b>0.22</b>	0.000	0.056	0.061 (0.008; 0.092)	5.6	6.1	0.056	0.061 (0.008; 0.092)	19.8	21.5	4
<b>SMART+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.074	0.059 (0.040; 0.147)	7.4	5.9	-0.003	-0.018 (-0.037; 0.070)	-1.8	-11.0	6
<b>0.16</b>	0.055	0.061	0.044 (0.034; 0.130)	6.1	4.4	0.006	-0.011 (-0.021; 0.075)	3.2	-5.6	5
<b>0.20</b>	0.008	0.063	0.063 (0.024; 0.110)	6.3	6.3	0.055	0.055 (0.017; 0.102)	22.2	21.9	4
<b>0.22</b>	0.000	0.058	0.057 (0.022; 0.102)	5.8	5.7	0.058	0.057 (0.022; 0.102)	20.7	20.3	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000).  
2. La decisión de ser falso negativo se considera w<sup>-1</sup> veces más importante que la decisión de ser falso positivo.

Tabla 46. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenido con escala REACH.

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas.										
Probabilidad umbral	Beneficio Neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		$(w^{-1})^2$
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>REACH_CVD</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.078	0.076 (0.029; 0.132)	7.8	7.6	0.001	-0.001 (-0.048; 0.055)	0.3	-0.7	6
<b>0.16</b>	0.055	0.065	0.064 (0.016; 0.118)	6.5	6.4	0.010	0.009 (-0.039; 0.062)	5.0	4.8	5
<b>0.20</b>	0.008	0.037	0.032 (0.004; 0.092)	3.7	3.2	0.029	0.024 (-0.004; 0.084)	11.5	9.6	4
<b>0.22</b>	0.000	0.022	0.007 (0.001; 0.078)	2.2	0.7	0.022	0.007 (0.001; 0.078)	7.7	2.5	4
<b>REACH_CVD012+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.079	0.069 (0.041; 0.145)	7.9	6.9	0.002	-0.008 (-0.036; 0.068)	1.2	-5.2	6
<b>0.16</b>	0.055	0.064	0.050 (0.036; 0.131)	6.4	5.0	0.009	-0.005 (-0.019; 0.076)	4.7	-2.7	5
<b>0.20</b>	0.008	0.059	0.056 (0.023; 0.109)	5.9	5.6	0.052	0.048 (0.016; 0.101)	20.6	19.1	4
<b>0.22</b>	0.000	0.055	0.051 (0.020; 0.102)	5.5	5.1	0.055	0.051 (0.020; 0.102)	19.5	18.3	4
<b>REACH_CVD_fun</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.077	0.072 (0.041; 0.140)	7.7	7.2	0.000	-0.005 (-0.036; 0.062)	0.1	-3.0	6
<b>0.16</b>	0.055	0.073	0.070 (0.034; 0.118)	7.3	7.0	0.017	0.015 (-0.022; 0.063)	9.2	8.0	5
<b>0.20</b>	0.008	0.065	0.067 (0.024; 0.107)	6.5	6.7	0.057	0.059 (0.016; 0.099)	22.9	23.6	4
<b>0.22</b>	0.000	0.062	0.067 (0.020; 0.101)	6.2	6.7	0.062	0.067 (0.020; 0.101)	22.1	23.6	4
<b>REACH_CVD_fun+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.091	0.087 (0.047; 0.146)	9.1	8.7	0.013	0.010 (-0.030; 0.069)	8.3	6.0	6
<b>0.16</b>	0.055	0.078	0.071 (0.041; 0.136)	7.8	7.1	0.022	0.015 (-0.014; 0.081)	11.8	8.1	5
<b>0.20</b>	0.008	0.068	0.067 (0.028; 0.116)	6.8	6.7	0.060	0.059 (0.020; 0.108)	24.1	23.7	4
<b>0.22</b>	0.000	0.054	0.044 (0.024; 0.108)	5.4	4.4	0.054	0.044 (0.024; 0.108)	19.1	15.7	4
<b>0.22</b>	0.000	0.052	0.038 (0.026; 0.116)	5.2	3.8	0.052	0.038 (0.026; 0.116)	18.6	13.3	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000).  
2. La decisión de ser falso negativo se considera  $w^{-1}$  veces más importante que la decisión de ser falso positivo.

Tabla 47. Comparación del beneficio neto, porcentaje de intervenciones recuperadas, beneficio resultante de tratar a todos los pacientes y porcentaje de intervenciones evitadas obtenido con escala TIMI.

Beneficio neto, intervenciones potencialmente recuperables e intervenciones innecesarias evitadas.										
Probabilidad umbral	Beneficio Neto			Intervenciones recuperables %		Beneficio resultante de tratar a todos los pacientes		Intervenciones innecesarias evitadas %		(w <sup>-1</sup> ) <sup>2</sup>
	Tratar a todos	Modelo crudo	Modelo corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	Crudo	Corregido (95%CI) <sup>1</sup>	Crudo	Corregido <sup>1</sup>	
<b>TIMIB012</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.086	0.083 (0.048; 0.135)	8.6	8.3	0.009	0.006 (-0.029; 0.058)	5.3	3.6	6
<b>0.16</b>	0.055	0.081	0.081 (0.040; 0.126)	8.1	8.1	0.026	0.026 (-0.015; 0.071)	13.7	13.6	5
<b>0.20</b>	0.008	0.071	0.071 (0.029; 0.115)	7.1	7.1	0.063	0.063 (0.021; 0.107)	25.3	25.4	4
<b>0.22</b>	0.000	0.066	0.066 (0.024; 0.110)	6.6	6.6	0.066	0.066 (0.024; 0.110)	23.3	23.4	4
<b>TIMib012+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.084	0.077 (0.044; 0.147)	8.4	7.7	0.007	-0.000 (-0.033; 0.070)	4.5	-0.2	6
<b>0.16</b>	0.055	0.075	0.068 (0.038; 0.134)	7.5	6.8	0.020	0.013 (-0.017; 0.079)	10.4	6.9	5
<b>0.20</b>	0.008	0.057	0.048 (0.027; 0.115)	5.7	4.8	0.050	0.040 (0.019; 0.107)	19.8	16.0	4
<b>0.22</b>	0.000	0.051	0.041 (0.022; 0.108)	5.1	4.1	0.051	0.041 (0.022; 0.108)	18.1	14.6	4
<b>TIMib</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.102	0.103 (0.054; 0.154)	10.2	10.3	0.025	0.026 (-0.023; 0.077)	15.4	15.7	6
<b>0.16</b>	0.055	0.091	0.091 (0.046; 0.143)	9.1	9.1	0.036	0.035 (-0.009; 0.088)	18.7	18.6	5
<b>0.20</b>	0.008	0.071	0.070 (0.031; 0.121)	7.1	7.0	0.063	0.062 (0.023; 0.113)	25.3	24.7	4
<b>0.22</b>	0.000	0.066	0.066 (0.024; 0.110)	6.6	6.6	0.066	0.066 (0.024; 0.110)	23.3	23.3	4
<b>TIMib+NF</b>										
<b>0.14</b>	0.077	0.101	0.102 (0.051; 0.154)	10.1	10.2	0.024	0.025 (-0.026; 0.077)	15.0	15.4	6
<b>0.16</b>	0.055	0.086	0.081 (0.044; 0.143)	8.6	8.1	0.031	0.026 (-0.011; 0.088)	16.2	13.8	5
<b>0.20</b>	0.008	0.062	0.051 (0.032; 0.122)	6.2	5.1	0.055	0.043 (0.024; 0.114)	21.8	17.3	4
<b>0.22</b>	0.000	0.052	0.038 (0.026; 0.116)	5.2	3.8	0.052	0.038 (0.026; 0.116)	18.6	13.3	4

1. Corrección por Bootstrap (n=1000).  
2. La decisión de ser falso negativo se considera w<sup>-1</sup> veces más importante que la decisión de ser falso positivo.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferrières J, Kirchberger I, Laks T, et al. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart*. 1 de septiembre de 2015;101(17):1413-21.
2. Seminog OO, Scarborough P, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute stroke in England: linked national database study of 795 869 adults. *BMJ*. 22 de mayo de 2019;365:l1778.
3. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 7 de noviembre de 2016;37(42):3232-45.
4. Arós, F, Heras, M, Vila, J, Sanz, H, Ferreira-González, I, Permanyer-Miralda, G, et al. Reduction in 28 Days and 6 Months of Acute Myocardial Infarction Mortality From 1995 to 2005. Data From PRIAMHO I, II and MASCARA Registries. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. noviembre de 2011;64(11):972-80.
5. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, et al. The Global Burden of Ischemic Heart Disease in 1990 and 2010: The Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 8 de abril de 2014;129(14):1493-501.
6. Foreman, KJ, Marquez, N, Dolgert, A, Fukutaki, K, Fullman, N, M M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet Lond Engl*. 16 de octubre de 2018;392(10159):2052-90.
7. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 11 de julio de 2001;286(0098-7484 (Print)):180-7.
8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 11 de septiembre de 2004;364(1474-547X (Electronic)):937-52.
9. Levantesi G, Macchia A, Marfisi R, Franzosi MG, Maggioni AP, Nicolosi GL, et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *JAmCollCardiol*. 19 de julio de 2005;46(0735-1097 (Print)):277-83.
10. Vega G, Martínez S, Jiménez PA, Navarro A, Bernad F. [Effect of cardiovascular risk factors on long-term morbidity and mortality following acute myocardial infarction]. *Rev Esp Cardiol*. julio de 2007;60(7):703-13.
11. Alvarez-Sala Walther LA, Millan Nunez-Cortes J. [Evidence of the efficacy of hypocholesterolemic treatment in primary and secondary prevention of ischemic heart disease]. *MedClin(Barc)*. 2000;114 Suppl 2(0025-7753 (Print)):1-10.



12. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *NEnglJMed*. 10 de agosto de 2006;355(1533-4406 (Electronic)):549-59.
13. Anderson KM, Odell PM, Kannel W. An update coronary risk profile. A statement for health professional. *Circulation*. 1991;83:356-62.
14. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 8 de octubre de 2005;366(1474-547X (Electronic)):1267-78.
15. Balaguer V I. [Longitudinal studies in the prevention of cardiovascular diseases.]. *RevEspSalud Publica*. marzo de 2004;78(1135-5727 (Print)):149-66.
16. Lahoz C, Mostaza JM. [Atherosclerosis as a systemic disease]. *RevEspCardiol*. febrero de 2007;60(1579-2242 (Electronic)):184-95.
17. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 31 de marzo de 1990;335(0140-6736 (Print)):765-74.
18. Manuel DG, Kwong K, Tanuseputro P, Lim J, Mustard CA, Anderson GM, et al. Effectiveness and efficiency of different guidelines on statin treatment for preventing deaths from coronary heart disease: modelling study. *BMJ*. 17 de junio de 2006;332(1468-5833 (Electronic)):1419.
19. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. *RevEspCardiol*. marzo de 2003;56(0300-8932 (Print)):253-61.
20. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 6 de julio de 2002;360(0140-6736 (Print)):7-22.
21. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *NEnglJMed*. 12 de diciembre de 1985;313(0028-4793 (Print)):1511-4.
22. Siegel D, Grady D, Browner WS, Hulley SB. Risk factor modification after myocardial infarction. *AnnInternMed*. 1 de agosto de 1988;109(0003-4819 (Print)):213-8.
23. Baena Diez JM, Alvarez PB, Pinol FP, Martin PR, Nicolau SM, Altes BA. [Association between clustering of cardiovascular risk factors and the risk of cardiovascular disease]. *RevEspSalud Publica*. enero de 2002;76(1135-5727 (Print)):7-15.
24. Kannel WB. The Framingham Study: ITS 50-year legacy and future promise. *JAtherosclerThromb*. 2000;6(1340-3478 (Print)):60-6.
25. Suarez C, Alvarez-Sala L, Mostaza J, Asenjo C. [Cardiovascular risk assessment]. *MedClin(Barc)*. 20 de octubre de 2007;129(0025-7753 (Print)):534-41.

26. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 12 de mayo de 1998;97(0009-7322 (Print)):1837-47.
27. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 10 de septiembre de 2019;140(11):e563-95.
28. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 01 de 2016;37(29):2315-81.
29. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *JEpidemiolCommunity Health*. enero de 2007;61(0143-005X (Print)):40-7.
30. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. [Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study]. *RevEspCardiol*. mayo de 2011;64(1579-2242 (Electronic)):385-94.
31. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De BG, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *EurHeart J*. junio de 2003;24(0195-668X (Print)):987-1003.
32. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1 de enero de 2020;41(1):111-88.
33. Cooney MT, Investigators on behalf of the S and C, Selmer R, Investigators on behalf of the S and C, Lindman A, Investigators on behalf of the S and C, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 1 de julio de 2016;23(10):1093-103.
34. Brotons C, Moral I, Fernández D, Cuixart L, Soteras A, Puig M. Assessment of the New SCORE OP Cardiovascular Risk Charts in Patients Older Than 65 Years. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. octubre de 2016;69(10):981-3.
35. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. [Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain]. *RevEspCardiol*. mayo de 2007;60(1579-2242 (Electronic)):476-85.
36. Simons PC, Algra A, Bots ML, Banga JD, Grobbee DE, van der Graaf Y. Common carotid intima-media thickness in patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm: the SMART study.

- Second Manifestations of ARterial disease. *Atherosclerosis*. octubre de 1999;146(0021-9150 (Print)):243-8.
37. Dorresteijn JAN, Visseren FLJ, Wassink AMJ, Gondrie MJA, Steyerberg EW, Ridker PM, et al. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial disease: the SMART risk score. *Heart Br Card Soc*. junio de 2013;99(12):866-72.
  38. Wilson PWF, D'Agostino R, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*. julio de 2012;125(7):695-703.e1.
  39. Suarez C, Cairols M, Castillo J, Esmatjes E, Sala J, Llobet X, et al. [Risk factor control and treatment of atherothrombosis. Spain REACH Registry]. *MedClin(Barc)*. 6 de octubre de 2007;129(0025-7753 (Print)):446-50.
  40. Suarez C, Polo IG, Ibanez P. [One-year data from the REACH registry in Spain]. *MedClin(Barc)*. septiembre de 2009;132 Suppl 2(0025-7753 (Print)):10-4.
  41. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteijn JAN, Wilson PWF, D'Agostino RB, Massaro JM, et al. Estimated Life Expectancy Without Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Vascular Disease: The SMART-REACH Model. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet]*. 15 de agosto de 2018;7(16). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6201391/>
  42. Bohula EA, Bonaca MP, Braunwald E, Aylward PE, Corbalan R, De Ferrari GM, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and the Efficacy and Safety of Vorapaxar in Patients With Stable Ischemic Heart Disease and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 26 de julio de 2016;134(4):304-13.
  43. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, Blazing MA, He P, Park J-G, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol*. febrero de 2017;69(8):911-21.
  44. Grundy Scott M PR Greenland Philip, Smiths JR, Fuster Valentin. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100:1481-92.
  45. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *AmHeart J*. febrero de 2000;139(0002-8703 (Print)):272-81.
  46. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 12 de febrero de 2008;117(1524-4539 (Electronic)):743-53.
  47. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ*. 11 de marzo de 2000;320(0959-8138 (Print)):709-10.
  48. Wallis EJ, Ramsay LE, UI H I, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K, et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary

- prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ*. 11 de marzo de 2000;320(0959-8138 (Print)):671-6.
49. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 22 de enero de 2002;105(1524-4539 (Electronic)):310-5.
  50. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 21 de julio de 2007;335(1756-1833 (Electronic)):136.
  51. Aranceta J, Perez RC, Foz SM, Mantilla T, Serra ML, Moreno B, et al. [Tables of coronary risk evaluation adapted to the Spanish population: the DORICA study]. *MedClin(Barc)*. 20 de noviembre de 2004;123(0025-7753 (Print)):686-91.
  52. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, et al. La ecuación ERICE: la nueva ecuación autóctona de riesgo cardiovascular para una población mediterránea envejecida y de bajo riesgo en España. *Rev Esp Cardiol*. 1 de marzo de 2015;68(3):205-15.
  53. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 14 de febrero de 2007;297(1538-3598 (Electronic)):611-9.
  54. Grau M, Marrugat J. [Risk functions and the primary prevention of cardiovascular disease]. *RevEspCardiol*. abril de 2008;61(1579-2242 (Electronic)):404-16.
  55. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart*. diciembre de 2005;91 Suppl 5(1468-201X (Electronic)):v1-52.
  56. Ramos R, Marrugat J, Basagana X, Sala J, Masia R, Elosua R. The role of age in cardiovascular risk factor clustering in non-diabetic population free of coronary heart disease. *EurJEpidemiol*. 2004;19(0393-2990 (Print)):299-304.
  57. Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ*. 29 de noviembre de 2003;327(1468-5833 (Electronic)):1267.
  58. Cooper JA, Miller GJ, Humphries SE. A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis*. julio de 2005;181(0021-9150 (Print)):93-100.
  59. Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *EurHeart J*. noviembre de 2003;24(0195-668X (Print)):1903-11.
  60. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *EurHeart J*. mayo de 2003;24(0195-668X (Print)):937-45.

61. Jackson PR, Wallis EJ, Haq IU, Ramsay LE. Statins for primary prevention: at what coronary risk is safety assured? *BrJ Clin Pharmacol*. octubre de 2001;52(0306-5251 (Print)):439-46.
62. Esperanza de vida en buena salud al nacer por sexo, esperanza de vida y periodo. [Internet]. INE. [citado 11 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/ICV/Graficos/dim3/&file=312G2.px#!tabs-tabla>
63. Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [citado 11 de mayo de 2021];(3). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006887.pub4/full>
64. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 22 de septiembre de 2010;304(1538-3598 (Electronic)):1350-7.
65. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJG, Kastelein JJP, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation*. 8 de noviembre de 2016;134(19):1419-29.
66. Andres E, Cordero A, Magan P, Alegria E, Leon M, Luengo E, et al. Long-term mortality and hospital readmission after acute myocardial infarction: an eight-year follow-up study. *RevEspCardiol(EnglEd)*. mayo de 2012;65(1885-5857 (Electronic)):414-20.
67. Consuegra-Sánchez L, Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás J, Alonso-Fernández N, Díaz-Pastor A, Escudero-García G, et al. Impact of previous vascular burden on in-hospital and long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. junio de 2014;67(6):471-8.
68. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. abril de 2016;23(6):636-48.
69. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Hoffman E, et al. Adherence to secondary prevention medications and four-year outcomes in outpatients with atherosclerosis. *Am J Med*. agosto de 2013;126(8):693-700.e1.
70. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. abril de 2017;23(Suppl 2):1-87.
71. Littnerova S, Kala P, Jarkovsky J, Kubkova L, Prymusova K, Kubena P, et al. GRACE Score among Six Risk Scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) Demonstrated the Best Predictive Value for Prediction of Long-Term Mortality in Patients with ST-Elevation

- Myocardial Infarction. PLOS ONE [Internet]. abr de 2015 [citado 11 de marzo de 2016];10(4):e0123215. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0123215>
72. Weimar C, Benemann J, Michalski D, Muller M, Luckner K, Katsarava Z, et al. Prediction of recurrent stroke and vascular death in patients with transient ischemic attack or nondisabling stroke: a prospective comparison of validated prognostic scores. *Stroke*. marzo de 2010;41(1524-4628 (Electronic)):487-93.
  73. Dorresteijn JAN, Visseren FLJ, Wassink AMJ, Gondrie MJA, Steyerberg EW, Ridker PM, et al. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial disease: the SMART risk score. *Heart Br Card Soc*. junio de 2013;99(12):866-72.
  74. Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARTERial disease). *Circulation*. 31 de agosto de 1999;100(9):951-7.
  75. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, Redondo-Diéguez A, Peña-Gil C, Bouzas-Cruz N, et al. The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. enero de 2016;69(1):11-8.
  76. Fernández-Alvira JM, Fuster V, Pocock S, Sanz J, Fernández-Friera L, Laclaustra M, et al. Predicting Subclinical Atherosclerosis in Low-Risk Individuals: Ideal Cardiovascular Health Score and Fuster-BEWAT Score. *J Am Coll Cardiol*. 14 de noviembre de 2017;70(20):2463-73.
  77. Hobeau C, Lavallée PC, Rothwell PM, Sissani L, Albers GW, Bornstein NM, et al. Symptomatic Patients Remain at Substantial Risk of Arterial Disease Complications Before and After Endarterectomy or Stenting. *Stroke*. abril de 2017;48(4):1005-10.
  78. van den Berg MJ, Bhatt DL, Kappelle LJ, de Borst GJ, Cramer MJ, van der Graaf Y, et al. Identification of vascular patients at very high risk for recurrent cardiovascular events: validation of the current ACC/AHA very high risk criteria. *Eur Heart J*. 14 de noviembre de 2017;38(43):3211-8.
  79. Zhou X-H, Wang X, Duncan A, Hu G, Zheng J. Statistical evaluation of adding multiple risk factors improves Framingham stroke risk score. *BMC Med Res Methodol*. 14 de abril de 2017;17(1):58.
  80. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol*. 1 de mayo de 2004;159(9):882-90.
  81. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med*. 21 de diciembre de 2006;355(25):2615-7.
  82. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 30 de enero de 2008;27(2):157-72; discussion 207-212.

83. Pencina MJ, D'Agostino RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med.* 15 de enero de 2011;30(1):11-21.
84. Steyerberg EW, Pencina MJ, Lingsma HF, Kattan MW, Vickers AJ, Van Calster B. Assessing the incremental value of diagnostic and prognostic markers: a review and illustration. *Eur J Clin Invest.* febrero de 2012;42(2):216-28.
85. Aceña Á, Martín-Mariscal ML, Tarín N, Cristóbal C, Huelmos A, Pello A, et al. Comparison of 3 Predictive Clinical Risk Scores in 603 Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Tex Heart Inst J [Internet].* 1 de agosto de 2017 [citado 21 de mayo de 2018];44(4):239-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5577948/>
86. van den Berg MJ, Bhatt DL, Kappelle LJ, de Borst GJ, Cramer MJ, van der Graaf Y, et al. Identification of vascular patients at very high risk for recurrent cardiovascular events: validation of the current ACC/AHA very high risk criteria. *Eur Heart J [Internet].* 14 de noviembre de 2017;38(43):3211-8. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/43/3211/3092058>
87. Marrugat 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 [Internet].* Abril de 2014 [citado 1 de julio de 2016];61:66-74. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743514000164>
88. Bueno H, Martín Asenjo R. Long-term Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome, An Ongoing Challenge. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* enero de 2016;69(1):1-2.
89. Greenland Philip, Abrams Jonathan, Aurigemma Gerard P., Bond M. Gene, Clark Luther T., Criqui Michael H., et al. Prevention Conference V. *Circulation.* 4 de enero de 2000;101(1):e16-22.
90. Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *EurHeart J.* diciembre de 2007;28(0195-668X (Print)):2967-71.
91. Bots ML, Baldassarre D, Simon A, de GE, O'Leary DH, Riley W, et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *EurHeart J.* febrero de 2007;28(0195-668X (Print)):398-406.
92. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *NEnglJMed.* 21 de diciembre de 2006;355(1533-4406 (Electronic)):2631-9.
93. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Santos Rodríguez JA, Carrasco Carrasco E, Aguirre Rodríguez JC, et al. Control de la hipertensión arterial y de otros factores de riesgo cardiovascular en población de alto riesgo asistida en Atención Primaria. *Estudio EVENTO. Med Fam SEMERGEN.* 1 de febrero de 2005;31(2):53-60.
94. Coca A, Dalfó A, Esmatjes E, Llisterri JL, Ordóñez J, Gomis R, et al. [Treatment and control of cardiovascular risk in primary care in Spain.

- The PREVENCAT study]. *Med Clínica*. 18 de febrero de 2006;126(6):201-5.
95. Orozco-Beltrán D, Brotons C, Moral I, Soriano N, Del Valle MA, Rodríguez AI, et al. [Factors affecting the control of blood pressure and lipid levels in patients with cardiovascular disease: the PRESeAP Study]. *Rev Esp Cardiol*. marzo de 2008;61(3):317-21.
  96. Barrios V, Escobar C, Llisterri JL, Calderon A, Alegria E, Muniz J, et al. [Blood pressure and lipid control and coronary risk in the hypertensive population attended in Primary Care setting in Spain. The PRESCOT study]. *RevClinEsp*. abril de 2007;207(0014-2565 (Print)):172-8.
  97. Marquez-Contreras E, Coca A, de la Figuera von Wichmann, Divison JA, Llisterri JL, Sobrino J, et al. [Cardiovascular risk profile of uncontrolled hypertensive patients. The Control-Project study]. *MedClin(Barc)*. 27 de enero de 2007;128(0025-7753 (Print)):86-91.
  98. Martin-Baranera M, Campo C, Coca A, de la Figuera M, Marin R, Ruilope LM. [Stratification and degree of control of cardiovascular risk factors in hypertensive Spanish population. Results of the DICOPRESS study]. *MedClin(Barc)*. 14 de julio de 2007;129(0025-7753 (Print)):247-51.
  99. Alvarez AB, Luque OM, Martell CN, Lopez-Eady MD. [High cardiovascular risk due to inadequate control of risk factors in Spanish hypertensive patients seen in the Spanish primary care]. *RevClinEsp*. noviembre de 2006;206(0014-2565 (Print)):477-84.
  100. Roa L, Monreal M, Carmona JA, Aguilar E, Coll R, Suarez C. [Treatment inertia in secondary prevention of cardiovascular disease. FRENA registry]. *MedClin(Barc)*. 30 de enero de 2010;134(0025-7753 (Print)):57-63.
  101. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Aten Primaria*. noviembre de 2014;46(9):501-19.
  102. Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Pérez Surribas D, Martínez Castelao A, Bover Sanjuán J, Bover Sanjuán J. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 1 de mayo de 2011;31(3):331-45.
  103. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* [Internet]. 1 de mayo de 1998 [citado 5 de julio de 2016];97(18):1837-47. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/97/18/1837>
  104. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. junio de 2003;24(11):987-1003.
  105. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. *Rev Esp Cardiol*. marzo de 2003;56(3):253-61.
  106. Wilson PWF, D'Agostino R, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease.



- Am J Med [Internet]. julio de 2012;125(7):695-703.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.014>
107. Bohula EA, Bonaca MP, Braunwald E, Aylward PE, Corbalan R, Ferrari GMD, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and the Efficacy and Safety of Vorapaxar in Patients With Stable Ischemic Heart Disease and Previous Myocardial Infarction Clinical Perspective. *Circulation* [Internet]. 26 de julio de 2016 [citado 23 de mayo de 2018];134(4):304-13. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/134/4/304>
  108. Newson RB. Comparing the predictive powers of survival models using Harrell's C or Somers' D. *Stata J* [Internet]. 2010;10(3):339-58. Disponible en: <http://www.stata-journal.com/article.html?article=st0198>
  109. Grønnesby JK, Borgan Ø. A method for checking regression models in survival analysis based on the risk score. *Lifetime Data Anal* [Internet]. 1996;2(4):315-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf00127305>
  110. Nagelkerke NJD. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* [Internet]. 1991;78(3):691-2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/biomet/78.3.691>
  111. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. 2009.<sup>a</sup> ed. New York, NY: Springer; 2008. 500 p.
  112. le Cessie S, van Houwelingen JC. A Goodness-of-Fit Test for Binary Regression Models, Based on Smoothing Methods. *Biometrics* [Internet]. diciembre de 1991 [citado 2 de mayo de 2019];47(4):1267. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/2532385?origin=crossref>
  113. May S, Hosmer DW. A cautionary note on the use of the Grønnesby and Borgan goodness-of-fit test for the Cox proportional hazards model. *Lifetime Data Anal*. septiembre de 2004;10(3):283-91.
  114. Vickers AJ, Cronin AM, Begg CB. One statistical test is sufficient for assessing new predictive markers. *BMC Med Res Methodol*. 28 de enero de 2011;11:13.
  115. Steyerberg EW, Pencina MJ. Reclassification calculations for persons with incomplete follow-up. *Ann Intern Med* [Internet]. 2 de febrero de 2010;152(3):195-6. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-152-3-201002020-00019>
  116. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. diciembre de 2006;26(6):565-74.
  117. Vickers AJ, Cronin AM, Begg CB. One statistical test is sufficient for assessing new predictive markers. *BMC Med Res Methodol*. 28 de enero de 2011;11:13.
  118. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiol Camb Mass* [Internet]. enero de 2010;21(1):128-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3575184/>
  119. Daniel D. Sjöberg. *Decision Curve Analysis for Survival Data* [Internet]. MIT; 2018 [citado 2 de enero de 2020]. Disponible en: <http://www.danielsjoberg.com/dca/reference/stdca.html>

120. Decision Curve Analysis [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. [citado 22 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.mskcc.org/departments/epidemiology-biostatistics/biostatistics/decision-curve-analysis>
121. Sjoberg DD. DCA for Survival Outcomes [Internet]. Decision Curve Analysis (dca). 2018 [citado 6 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.danieldsjoberg.com/dca/articles/survival-outcomes.html>
122. Sjoberg DD. DCA for Binary Outcomes [Internet]. Decision Curve Analysis (dca). [citado 6 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.danieldsjoberg.com/dca/articles/binary-outcomes.html>
123. Zhang Z, Rousson V, Lee W-C, Ferdynus C, Chen M, Qian X, et al. Decision curve analysis: a technical note. *Ann Transl Med* [Internet]. agosto de 2018 [citado 22 de febrero de 2019];6(15). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6123195/>
124. Steyerberg EW. Validation in prediction research: the waste by data splitting. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 28 de julio de 2018 [citado 30 de agosto de 2018];0(0). Disponible en: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(18\)30485-2/abstract](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(18)30485-2/abstract)
125. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 17 de diciembre de 2002;106(1524-4539 (Electronic)):3143-421.
126. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 21 de mayo de 2003;289(0098-7484 (Print)):2560-72.
127. Guijarro C, Mesa N, Jimenez J, Puras E, Sanchez C, Fernandez-Sanchez FJ, et al. [Similarities and differences among patients with symptomatic atherosclerosis affecting several territories. The AIRVAG cohort (Integral Attention to Global Vascular Risk)]. *MedClin(Barc)*. 28 de octubre de 2006;127(0025-7753 (Print)):605-11.
128. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. [Cardiovascular prevention: always too late?]. *RevEspCardiol*. marzo de 2008;61(1579-2242 (Electronic)):291-8.
129. Canto JG, Iskandrian AE. Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the «only 50%» myth. *JAMA*. 20 de agosto de 2003;290(7):947-9.
130. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 20 de agosto de 2003;290(7):891-7.
131. Gutierrez Fuentes JA, Gomez-Jerique J, Gomez DLC, Angel RM, Garcia HA, Aristegui I. [Diet and cardiovascular risk in Spain. Description of the evolution of cardiovascular profile]. *MedClin(Barc)*. 2 de diciembre de 2000;115(0025-7753 (Print)):726-9.
132. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 20 de agosto de 2003;290(7):898-904.

133. Marín A, Medrano MJ, González J, Pintado H, Compaired V, Bárcena M, et al. Risk of ischaemic heart disease and acute myocardial infarction in a Spanish population: observational prospective study in a primary-care setting. *BMC Public Health*. 17 de febrero de 2006;6(1):38.
134. O'Donnell CJ, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *RevEspCardiol*. marzo de 2008;61(1579-2242 (Electronic)):299-310.
135. Tomàs Abadal L, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintró I. [Risk factors and coronary morbimortality in a Mediterranean industrial cohort over 28 years of follow-up. The Manresa Study]. *Rev Esp Cardiol*. octubre de 2001;54(10):1146-54.
136. Baena Diez JM, del Val Garcia JL, Tomas PJ, Martinez Martinez JL, Martin PR, Gonzalez T I, et al. [Cardiovascular disease epidemiology and risk factors in primary care]. *RevEspCardiol*. abril de 2005;58(0300-8932 (Print)):367-73.
137. Wassink AMJ, van der Graaf Y, Olijhoek JK, Visseren FLJ. Metabolic syndrome and the risk of new vascular events and all-cause mortality in patients with coronary artery disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 1 de enero de 2008;29(2):213-23.
138. Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Degree of Lipid Control in Patients With Coronary Heart Disease and Measures Adopted by Physicians. REPAR Study. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. octubre de 2016;69(10):931-8.
139. de Velasco JA, Cosin J, Lopez-Sendon JL, de TE, de OM, Sellers G. [New data on secondary prevention of myocardial infarction in Spain. Results of the PREVESE II study]. *RevEspCardiol*. agosto de 2002;55(0300-8932 (Print)):801-9.
140. de Velasco JA, Cosin J, de OM, de TE. [Intervention program to improve secondary prevention of myocardial infarction. Results of the PRESENTE (early secondary prevention) study]. *RevEspCardiol*. febrero de 2004;57(0300-8932 (Print)):146-54.
141. Aros F, Cunat J, Loma-Orsorio A, Torrado E, Bosch X, Rodriguez JJ, et al. [Management of myocardial infarction in Spain in the year 2000. The PRIAMHO II study]. *RevEspCardiol*. diciembre de 2003;56(0300-8932 (Print)):1165-73.
142. Tranche IS, Lopez R I, Mostaza Prieto JM, Soler LB, Mantilla Morato MT, Taboada TM, et al. [Control of coronary risk factors in secondary prevention: PRESENAP study]. *MedClin(Barc)*. 25 de noviembre de 2006;127(0025-7753 (Print)):765-9.
143. Suárez C, García Polo I, Ibáñez P. Datos al año de seguimiento del registro REACH en España. *Med Clínica [Internet]*. 1 de junio de 2009 [citado 4 de julio de 2019];132:10-4. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775309717464>
144. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 14 de mayo de 2003;289(0098-7484 (Print)):2363-9.

145. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. [Expert Consensus document on beta-adrenergic receptor blockers]. *RevEspCardiol.* enero de 2005;58(0300-8932 (Print)):65-90.
146. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med.* 15 de febrero de 2004;116(4):236-40.
147. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 10 de agosto de 2004;110(6):738-43.
148. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body Weight and Mortality among Women. *N Engl J Med.* 14 de septiembre de 1995;333(11):677-85.
149. Vecchié A, Dallegri F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med.* febrero de 2018;48:6-17.
150. Hernández Á, Zomeño MD, Dégano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Vila J, et al. Excess Weight in Spain: Current Situation, Projections for 2030, and Estimated Direct Extra Cost for the Spanish Health System. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* noviembre de 2019;72(11):916-24.
151. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis.* enero de 2004;172(0021-9150 (Print)):95-105.
152. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation.* 1 de diciembre de 1996;94(0009-7322 (Print)):3026-49.
153. Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, et al. The Peripheral Arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health.* 27 de enero de 2010;10:38.
154. Blanes JI, Cairols MA, Marrugat J, ESTIME. Prevalence of peripheral artery disease and its associated risk factors in Spain: The ESTIME Study. *Int Angiol J Int Union Angiol.* febrero de 2009;28(1):20-5.
155. Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Grau M, Baena-Diez JM, Mostaza JM, Vila J. Prevalence and clinical characteristics of peripheral arterial disease in the study population Hermex. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* agosto de 2012;65(8):726-33.
156. Mostaza JM, Manzano L, Suarez C, Cairols M, Ferreira EM, Rovira E, et al. [Prevalence of asymptomatic peripheral artery disease detected by the ankle-brachial index in patients with cardiovascular disease. MERITO II study]. *MedClin(Barc).* 1 de noviembre de 2008;131(0025-7753 (Print)):561-5.
157. Puras-Mallagray E, Gutiérrez-Baz M, Cáncer-Pérez S, Alfayate-García JM, de Benito-Fernández L, Perera-Sabio M, et al. Estudio de

- prevalencia de la enfermedad arterial periférica y diabetes en España. *Angiología*. 1 de enero de 2008;60(5):317-26.
158. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
  159. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 21 de septiembre de 2004;141(6):421-31.
  160. Ramos R, Solanas P, Cordon F, Rohlfes I, Elosua R, Sala J, et al. [Comparison of population coronary heart disease risk estimated by the Framingham original and REGICOR calibrated functions]. *MedClin(Barc)*. 25 de octubre de 2003;121(0025-7753 (Print)):521-6.
  161. Maiques GA, Anton GF, Franch TM, Albert R X, Aleixandre ME, Collado GA. [Cardiovascular risk of SCORE compared to Framingham. Consequences of the change proposed by the European Societies]. *MedClin(Barc)*. 20 de noviembre de 2004;123(0025-7753 (Print)):681-5.
  162. Cristobal J, Lago F, de la Fuente J, Gonzalez-Juanatey JR, Vazquez-Belles P, Vila M. [Comparison of coronary risk estimates derived using the Framingham and REGICOR equations]. *RevEspCardiol*. agosto de 2005;58(0300-8932 (Print)):910-5.
  163. Baena Diez JM, del Val Garcia JL, Hector Salas GL, Sanchez PR, Altes VE, Deixens MB, et al. [Comparison of the SCORE and REGICOR models for calculating cardiovascular risk in cardiovascular disease-free individuals at a healthcare center in Barcelona, Spain]. *RevEspSalud Publica*. julio de 2005;79(1135-5727 (Print)):453-64.
  164. Alvarez CA, Diaz GL, Lopez F V, Prieto Diaz MA, Suarez GS. [Comparison of the SCORE and Framingham models in calculating high cardiovascular risk for a sample of males within the 45-65 age range in Asturias, Spain]. *RevEspSalud Publica*. julio de 2005;79(1135-5727 (Print)):465-73.
  165. Mostaza JM, Vicente I, Taboada M, Laguna F, Echaniz A, Garcia-Iglesias F, et al. [The application of the SCORE charts to advanced age males triple the number of high-risk subjects compared to the Framingham function]. *MedClin(Barc)*. 9 de abril de 2005;124(0025-7753 (Print)):487-90.
  166. Canon-Barroso L, Cruces-Muro E, Fernandez-Ochoa G, Nieto-Hernandez T, Garcia-Vellido A, Buitrago F. [Validation of 3 equations of coronary risk in diabetic population of a primary care center]. *MedClin(Barc)*. 8 de abril de 2006;126(0025-7753 (Print)):485-90.
  167. Canon BL, Diaz HN, Cruces ME, Nieto HT, Garrote FT, Buitrago F. [Predictive capacity, comparison and clinic consequences of the Framingham-Wilson and REGICOR tables in persons for whom care has been provided at a health care center, Badajoz, Spain]. *RevEspSalud Publica*. julio de 2007;81(1135-5727 (Print)):353-64.
  168. Buitrago Ramírez F, Cañón Barroso L, Díaz Herrera N, Cruces Muro E, Bravo Simón B, Pérez Sánchez I. [Comparison of the SCORE function chart and the Framingham-REGICOR equation to estimate the

- cardiovascular risk in an urban population after 10 years of follow-up]. *Med Clínica*. 16 de septiembre de 2006;127(10):368-73.
169. Buitrago F, Canon-Barroso L, Diaz-Herrera N, Cruces-Muro E, Escobar-Fernandez M, Serrano-Arias JM. [Comparison of the REGICOR and SCORE function charts for classifying cardiovascular risk and for selecting patients for hypolipidemic or antihypertensive treatment]. *RevEspCardiol*. febrero de 2007;60(1579-2242 (Electronic)):139-47.
  170. Gonzalez C, Rodilla E, Costa JA, Justicia J, Pascual JM. [Cardiovascular risk by Framingham and SCORE in patients 40-65 years old]. *MedClin(Barc)*. 15 de abril de 2006;126(0025-7753 (Print)):527-31.
  171. Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, Gonzalez-Elena LJ, Maderuelo-Fernandez JA, Ramos-Delgado E, Torrecilla-Garcia M. [Cardiovascular risk of hypertensive people with long-range monitoring. The effect of aging (Ciclo Risk Study)]. *RevEspSalud Publica*. julio de 2007;81(1135-5727 (Print)):365-73.
  172. Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D, Maiques-Galan A, Aznar-Vicente J, Navarro J, Cea-Calvo L, et al. [Agreement between REGICOR and SCORE scales in identifying high cardiovascular risk in the Spanish population]. *RevEspCardiol*. octubre de 2007;60(1579-2242 (Electronic)):1042-50.
  173. Comín E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gené-Badía J, et al. [Estimating cardiovascular risk in Spain using different algorithms]. *Rev Esp Cardiol*. julio de 2007;60(7):693-702.
  174. Gil-Guillen VF, Merino-Sanchez J, Sanchez-Ruiz T, Amoros-Barber T, Aznar-Vicente J, Abellan-Aleman J, et al. [Evaluation of cardiovascular risk in the longitudinal phase of the Mediterranean study]. *RevClinEsp*. marzo de 2009;209(0014-2565 (Print)):118-30.
  175. Robson J, Boomla K, Hart B, Feder G. Estimating cardiovascular risk for primary prevention: outstanding questions for primary care. *BMJ*. 11 de marzo de 2000;320(7236):702-4.
  176. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J*. marzo de 2000;21(5):365-70.
  177. Ciria de PC, Pizarro PA, Moreno Palanco MA, Sanchez LC, Ibanez SP, Suarez FC. [Short-term evaluation of risk factor control and therapeutic prescription in secondary prevention of cardiovascular diseases]. *RevClinEsp*. septiembre de 2005;205(0014-2565 (Print)):425-9.
  178. Luján S, Puras E, López-Bescós L, Belinchón JC, Gutiérrez M, Guijarro C. Occult vascular lesions in patients with atherothrombotic events: the AIRVAG cohort. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. julio de 2005;30(1):57-62.
  179. Huelmos A, Jiménez J, Guijarro C, Belinchón JC, Puras E, Sánchez C, et al. [Underrecognized peripheral arterial disease in patients with acute coronary syndrome: prevalence of traditional and emergent cardiovascular risk factors]. *Rev Esp Cardiol*. diciembre de 2005;58(12):1403-10.
  180. Xia F, Liu G, Shi Y, Zhang Y. Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):1-9.

181. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, Redondo-Diéguez A, Peña-Gil C, Bouzas-Cruz N, et al. El riesgo de eventos cardiovasculares tras un evento coronario agudo persiste elevado a pesar de la revascularización, especialmente durante el primer año. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. Enero de 2016 [citado 7 de enero de 2016];69(1):11-8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893215003887>
182. Weijmans M, de Bakker PIW, van der Graaf Y, Asselbergs FW, Algra A, Jan de Borst G, et al. Incremental value of a genetic risk score for the prediction of new vascular events in patients with clinically manifest vascular disease. *Atherosclerosis*. abril de 2015;239(2):451-8.
183. Brotons C. [Evaluating the model SCORE for calculating cardiovascular risk in primary health care]. *RevEspSalud Publica*. julio de 2005;79(1135-5727 (Print)):439-42.
184. Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *EurHeart J*. julio de 2012;33(1522-9645 (Electronic)):1635-701.
185. Battes L, Barendse R, Steyerberg EW, Simoons ML, Deckers JW, Nieboer D, et al. Development and validation of a cardiovascular risk assessment model in patients with established coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1 de julio de 2013;112(1):27-33.
186. Simms AD, Reynolds S, Pieper K, Baxter PD, Cattle BA, Batin PD, et al. Evaluation of the NICE mini-GRACE risk scores for acute myocardial infarction using the Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP) 2003-2009: National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart Br Card Soc*. enero de 2013;99(1):35-40.
187. Alvarez CA, Diaz GL, Suarez GS, Lopez F V. [Is Reynold's Risk Score useful in clinical practice for low-risk populations?]. *AtenPrimaria*. febrero de 2008;40(0212-6567 (Print)):101.
188. Cordero A, Rodriguez-Manero M, García-Acuña JM, López-Palop R, Cid B, Carrillo P, et al. Additive value of the CRUSADE score to the GRACE score for mortality risk prediction in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 15 de octubre de 2017;245:1-5.
189. Vickers AJ, Cronin AM, Begg CB. One statistical test is sufficient for assessing new predictive markers. *BMC Med Res Methodol*. 28 de enero de 2011;11:13.