

EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO: TENDENCIAS EN LA MAGNITUD DEL PROBLEMA, EN EL MANEJO HOSPITALARIO Y EN LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES EN UN ESTUDIO DE BASE POBLACIONAL, Y MEJORAS EN LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN INDIVIDUAL

Gabriel Vázquez Oliva

Per citar o enllaçar aquest document:

Para citar o enlazar este documento:

Use this url to cite or link to this publication:

<http://hdl.handle.net/10803/670170>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



TESIS DOCTORAL

EL SINDROME CORONARIO AGUDO: TENDENCIAS EN LA MAGNITUD DEL PROBLEMA, EN EL MANEJO HOSPITALARIO Y EN LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES EN UN ESTUDIO DE BASE POBLACIONAL, Y MEJORAS EN LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN INDIVIDUAL.

Gabriel Vázquez Oliva

2018



TESIS DOCTORAL

EL SINDROME CORONARIO AGUDO: TENDENCIAS EN LA MAGNITUD DEL PROBLEMA, EN EL MANEJO HOSPITALARIO Y EN LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES EN UN ESTUDIO DE BASE POBLACIONAL, Y MEJORAS EN LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN INDIVIDUAL.

Gabriel Vázquez Oliva

2018

PROGRAMA DE DOCTORADO
BIOLOGIA MOLECULAR, BIOMEDICINA Y SALUD

Dirigido por:

Roberto Elosua Llanos

Alberto Zamora Cervantes

Rafel Ramos Blanes

Tutora:

Elisabeth Pinart Nadal

Memoria presentada para optar al título de doctor por la Universidad de Girona

Publicaciones derivadas de la tesis

La siguiente tesis se presenta como compendio de dos artículos publicados en la Revista Española de Cardiología por el autor de la misma y como primer firmante:

Artículo 1:

Tasas de incidencia y mortalidad, y letalidad poblacional a 28 días del infarto agudo de miocardio en adultos mayores. Estudio REGICOR.

Vázquez-Oliva G, Zamora A, Ramos R, Marti R, Subirana I, Grau M, Dégano IR, Marrugat J, Elosua R. Acute Myocardial Infarction Population Incidence and Mortality Rates, and 28-day Case-fatality in Older Adults. The REGICOR Study. Rev Esp Cardiol. 2018; 71:718–725. doi:10.1016/j.rec.2017.10.019.

Artículo 2:

Valor predictivo de la albúmina plasmática, la vitamina D y las apolipoproteínas A y B como biomarcadores de riesgo coronario en el estudio REGICOR.

Vázquez-Oliva G, Zamora A, Ramos R, Subirana I, Grau M, Dégano IR, Muñoz D, Fitó M, Elosua R, Marrugat J. Analysis of Plasma Albumin, Vitamin D, and Apolipoproteins A and B as Predictive Coronary Risk Biomarkers in the REGICOR Study. Rev Esp Cardiol. 2018; 71: 910–916. doi:10.1016/j.rec.2018.01.027.

La Revista Española de Cardiología tiene un factor impacto de 5,1 y está clasificada en el primer cuartil. (© 2018. Journal Citation Reports, publicado por Clarivate analytics).

Revista bilingüe científica internacional, dedicada a las enfermedades cardiovasculares, la Revista Española de Cardiología es la publicación oficial de la Sociedad Española de Cardiología. ISSN: 0300-8932 e-ISSN: 1579-2242. **JCR 2017: 5,166. SJR 2017: 0,553.** (<http://www.revespcardiol.org/>).

Lista de abreviaturas

- ECV: enfermedades cardiovasculares
- NO: óxido nítrico
- PGI₂: prostaciclina
- tPA: activador del plasminógeno tisular
- PAI-1: inhibidor-1 del activador del plasminógeno
- VCAM: molécula de adhesión vascular
- ICAM-1: molécula de adhesión intercelular
- IL-1: interleucina 1
- IL-6: interleucina 6
- IL-10: interleucina 10
- TNF- α : factor de necrosis tumoral-alfa
- PDGF: factores de crecimiento derivados de las plaquetas
- MCP-1: proteína quimioattractiva de monocitos
- CML: células musculares lisas
- SCA: síndrome coronario agudo
- SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
- SCAEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
- IAM: infarto agudo de miocardio
- IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
- SCORE: Systematic coronary risk evaluation
- c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
- c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
- c-VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad
- c-IDL: lipoproteínas de densidad intermedia
- ROC: área bajo la curva
- NRI: índice de reclasificación neta
- PCR: proteína C reactiva
- ApoB: apolipoproteína B
- ApoA1: apolipoproteína A1

Dedicatorias

A l'Emma, per tot
Als meus fills, Carles i Sílvia
Al meus pares

Agradecimientos

A **Roberto Elosua**, por apoyarme desde el primer instante en que le expresé mi intención de realizar esta tesis doctoral y por la ayuda constante a lo largo de todo su desarrollo. Agradecer todas sus horas dedicadas a esta investigación y su alto nivel docente que me ha dedicado en cada momento.

A **Alberto Zamora**, por su eterna amistad y por estar a mi lado antes, durante y después de esta tesis doctoral.

A **Rafel Ramos**, por todos sus consejos en el desarrollo de esta investigación.

A **Jaume Marrugat**, por poner a mi disposición su departamento para la realización de este trabajo y apoyarme cuando las cosas no siempre salen como uno inicialmente espera.

A **Joan Sala**, por toda su colaboración en la puesta en marcha de aquel proyecto así como su ayuda en esta investigación.

A **los investigadores del estudio REGICOR** por su labor continuada y todo el apoyo recibido en el análisis, interpretación y preparación de los manuscritos de esta tesis doctoral.

Índice general

RESUMEN	14
RESUM.....	16
SUMMARY	18
INTRODUCCIÓN	22
LA ENFERMEDAD CORONARIA.....	22
Definición	22
Etiopatogenia	22
a.-Disfunción endotelial	23
b.-Inflamación	24
c.- Progresión del ateroma.....	25
d.-Trombosis.....	26
Factores de riesgo	27
Formas de presentación.....	29
Magnitud del problema de la enfermedad coronaria.....	29
Mortalidad.....	29
Morbilidad	31
i.-Incidencia	31
ii.- Prevalencia	33
iii.- Impacto económico.....	34
Letalidad.....	34
La prevención cardiovascular: la estimación del riesgo mediante las funciones de riesgo	36
Biomarcadores en la estratificación del riesgo	39
a.- Lipoproteínas.....	41
b.- Vitamina D.....	42
c.- Albúmina plasmática	42
JUSTIFICACIÓN	46
HIPOTESIS	50
OBJETIVOS	52
ARTÍCULOS	56
DISCUSIÓN.....	78
I.- Magnitud del problema de la enfermedad coronaria	79
Incidencia del infarto agudo de miocardio por grupos de edad y género	80
Tendencias en la incidencia de infarto agudo de miocardio.....	81

Tasa de mortalidad por infarto agudo de miocardio y letalidad a 28 días en los distintos grupos de edad y género.....	82
Características clínicas del infarto agudo de miocardio por edades y por periodos	83
II.-Mejorando las estrategias de prevención cardiovascular a nivel individual: análisis de la capacidad predictiva de diferentes biomarcadores circulantes.	85
La albúmina plasmática y riesgo cardiovascular	86
Apolipoproteínas y riesgo cardiovascular	88
Vitamina D y riesgo cardiovascular	89
IMPLICACIONES CLÍNICAS PARA EL FUTURO.....	94
CONCLUSIONES	98
Primer artículo.....	98
Segundo artículo	99
BIBLIOGRAFIA.....	102

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de morbimortalidad en el mundo y la enfermedad coronaria la principal responsable individual de esta carga de enfermedad. Tres quintas partes de esta mortalidad se concentra en la población mayor de 74 años. Sin embargo, hay muy pocos estudios que hayan analizado la magnitud del problema de la enfermedad coronaria, especialmente la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), en este grupo de la población.

Por otra parte, la prevención de la enfermedad coronaria es vital si queremos disminuir la morbimortalidad de la misma. Las acciones preventivas pasan por una estimación del riesgo que permita una buena estratificación y que permita aplicar estrategias preventivas según dicho riesgo. Sin embargo las funciones de riesgo actuales presentan una baja sensibilidad por lo que su mejora mediante la incorporación de nuevos biomarcadores es una de las líneas de investigación más activas.

Los objetivos de esta tesis doctoral son determinar las tasas de incidencia y de mortalidad del IAM en la población de más de 74 años, determinar la mortalidad hospitalaria del IAM a 28 días y extrahospitalaria, evaluar la variabilidad existente en las características clínicas y en el tratamiento del IAM entre los pacientes hospitalizados según su edad, y analizar las diferencias en dos periodos concretos separados por una década.

Un segundo objetivo es estudiar si los niveles de albúmina plasmática, vitamina D y apolipoproteínas en suero, se relacionan con la aparición de la enfermedad coronaria y si mejoran la capacidad predictiva de la función de riesgo REGICOR.

En el primer artículo de esta tesis doctoral presentamos las tasas de incidencia de IAM y observamos que éstas aumentan con la edad y que siempre son superiores en los hombres. Las tasas de mortalidad aumentan exponencialmente con la edad de forma que los infartos de

miocardio mortales suceden principalmente en mayores de 74 años, concretamente en un 66% y un 88%, en hombres y mujeres, respectivamente. En el segundo periodo (2007-08 vs 1996-97) se observa una reducción tanto en la incidencia como en la mortalidad, aunque solo en varones entre los 65 a 84 años. Otro punto a destacar es que la letalidad extrahospitalaria sigue siendo muy elevada en ambos sexos, aumenta con la edad y presenta una escasa mejoría en el segundo periodo. Sí hemos observado una reducción de la letalidad intrahospitalaria en el segundo periodo analizado, en varones por debajo de los 85 años y en mujeres por debajo de los 65 años.

El segundo artículo de esta tesis doctoral reafirma a la albúmina plasmática como un biomarcador predictor negativo, potente e independiente, de desarrollo de un acontecimiento coronario; no así la vitamina D sérica ni los niveles de apolipoproteínas. Además y según nuestro conocimiento, por primera vez en la literatura científica, la determinación de los valores plasmáticos de albúmina mejora significativamente la clasificación de la población a estudio en las categorías de riesgo, especialmente de los individuos con riesgo moderado, según la función de riesgo REGICOR.

RESUM

La malaltia cardiovascular és la causa més freqüent de morbimortalitat en el món i la malaltia coronària la principal responsable individual d'aquesta càrrega de malaltia. Tres cinquenes parts d'aquesta mortalitat es concentra en la població més gran de 74 anys. No obstant això, hi ha molt pocs estudis que hagin analitzat la magnitud del problema de la malaltia coronària, especialment la incidència de l'infart agut de miocardi (IAM), en aquesta franja d'edat.

D'altra banda, la prevenció de la malaltia coronària és vital si volem disminuir la morbimortalitat de la mateixa. Les accions preventives passen per una estimació del risc que permeti una bona estratificació i que permeti aplicar estratègies preventives segons aquest risc. En aquest punt, la millora de les funcions de risc mitjançant la incorporació de nous biomarcadors és una de les línies de recerca més actives.

Els objectius d'aquesta tesi doctoral són determinar les taxes d'incidència i de mortalitat del IAM en la població de més de 74 anys, determinar la mortalitat hospitalària de l'IAM a 28 dies i extrahospitalària, avaluar la variabilitat existent en les característiques clíniques i en el tractament de l'IAM entre els pacients hospitalitzats segons la seva edat i analitzar aquestes possibles diferències en dos períodes concrets separats per una dècada.

Un segon objectiu és estudiar si els nivells d'albumina plasmàtica, vitamina D i apolipoproteïnes en sèrum, es relacionen amb l'aparició de la malaltia coronària i si, en aquest cas, milloren la capacitat predictiva de la funció REGICOR.

El primer article ha demostrat que les taxes d'incidència augmenten amb l'edat i que sempre són superiors en els homes. Les taxes de mortalitat augmenten exponencialment amb l'edat de manera que els IAM mortals succeeixen principalment en majors de 74 anys, concretament en un 66% i un 88%, en homes i dones, respectivament. En el segon període (2007-08 vs 1996-97) s'observa una reducció tant en la incidència com en la mortalitat, encara que només en

homes entre els 65 a 84 anys. Un altre punt a destacar és que la letalitat extrahospitalària segueix sent molt elevada en ambdós sexes, augmenta amb l'edat i mostra escassa millora en el segon període. Sí hem observat una reducció de la letalitat intrahospitalària en el segon període analitzat, en homes per sota dels 85 anys i en dones per sota dels 65 anys.

El segon article reafirma a l'albumina plasmàtica com un biomarcador predictor negatiu, potent i independent, en el desenvolupament d'un esdeveniment coronari; no així la vitamina D sèrica ni els nivells de apolipoproteïnes. A més i segons el nostre coneixement, per primera vegada en la literatura científica, la determinació dels valors plasmàtics d'albumina millora significativament la classificació de la població a estudi en les categories de risc, especialment dels individus amb risc moderat, segons la funció de risc REGICOR.

SUMMARY

Cardiovascular diseases are the main cause of morbidity and mortality worldwide and coronary heart disease (CHD) is the main individual cause for this burden of disease. Around 60% of CHD related mortality is concentrated in the population over 74 years of age. However, there are very few studies that have analyzed the magnitude of the problem of CHD, especially the incidence of acute myocardial infarction (AMI), in this age group.

On the other hand, the prevention of CHD and cardiovascular diseases is a key element to reduce the related morbidity and mortality. Preventive actions are initially based on the estimation of cardiovascular risk that defines the most appropriate preventive actions and their intensity in each individual. However, current risk functions show a low sensitivity and their improvement through the incorporation of new biomarkers is one of the most active lines of research.

In this context, the objectives of this doctoral thesis are to determine the incidence and mortality rates of AMI in the population over 74 years, determine the hospital and out-of-hospital 28-day case-fatality, assess the variability in the clinical characteristics and in the treatment of AMI among hospitalized patients according to their age, and analyze differences in two specific periods separated by a decade.

A second objective is to study whether plasma albumin, vitamin D and serum apolipoprotein levels are related to the incidence of coronary disease and if so, whether these biomarkers could improve the predictive capacity of the REGICOR risk function.

In the first manuscript of this doctoral thesis the burden of AMI at different ages is presented. We show that incidence rates increase with age and that they are always higher in men. Mortality rates also increase exponentially with age, thus fatal myocardial infarctions occurs mainly in people older than 74 years, specifically 66% and 88% of fatal AMI cases in men and

women occur in this age range, respectively. In the second period (2007-08 vs 1996-97) there was a reduction in both incidence and mortality, although only in men between 65 and 84 years old. Out-of-hospital case-fatality remains very high in both sexes, increases with age and with little improvement in the second period. We have observed a reduction in in-hospital case-fatality, in the second period analyzed, in men under 85 years of age and in women under 65 years of age.

The second manuscript of this doctoral thesis confirms plasma albumin as an independent and strong predictor of developing a coronary event, but not serum vitamin D or apolipoprotein levels. Furthermore, and according to our knowledge, this is the first study showing that the inclusion of plasma albumin levels significantly improves the predictive capacity of the classical risk functions, mainly the classification of the population under study in the risk categories, especially of individuals with moderate risk according to the risk function REGICOR.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

LA ENFERMEDAD CORONARIA.

Definición

La comunidad científica entiende la enfermedad coronaria como la afectación de las arterias coronarias, generalmente por el proceso aterosclerótico, que puede originar un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno a las células miocárdicas, y que puede cursar tanto de forma silente como con manifestaciones clínicas como el síndrome coronario agudo, la enfermedad coronaria estable o la muerte súbita^{1,2}.

Etiopatogenia

La aterosclerosis es el principal proceso que explica la aparición de la enfermedad coronaria. Es un proceso inflamatorio crónico, generalizado, focal y progresivo, que afecta sobre todo a las arterias de mediano y gran tamaño^{3,4}. Es un proceso que se inicia en la infancia y progresa de forma asintomática a través de la vida adulta, y que en algunos casos se acompaña de manifestaciones clínicas. Desde el punto de vista clínico, deberíamos ver esta entidad como una única patología que puede afectar a diferentes territorios vasculares que se puede manifestar como enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, y en algunos casos debuta como muerte súbita, constituyendo globalmente una parte muy significativa de las enfermedades cardiovasculares (ECV)⁵. La aterotrombosis, definida como un trastorno de la placa aterosclerótica con trombosis superpuesta y en ocasiones vasoespasmo, es la principal causa de mortalidad en el mundo occidental.

A modo de resumen y sin ánimos de hacer una revisión exhaustiva de la aterosclerosis y los distintos mecanismos que la generan, que excedería en mucho la intención de esta tesis, podemos dividir el proceso aterosclerótico en cuatro apartados:

a.-Disfunción endotelial

La teoría contemporánea de la aterosclerosis, basada en la experimentación animal y humana, centra el origen de la misma en un cambio cualitativo inicial en la monocapa de células endoteliales que recubre la superficie arterial interna⁶. El endotelio controla la homeostasis vascular mediante la regulación del tono vascular, la función plaquetaria, la trombogenicidad, la proliferación y la migración de las células del músculo liso así como la vasomoción. En condiciones normales el endotelio produce varias sustancias con propiedades vasodilatadoras como el óxido nítrico [NO] y prostaciclina [PGI₂] que impiden la agregación plaquetaria excesiva y mantienen el equilibrio del sistema de coagulación mediante el control de la producción de fibrina (inhibidor de la vía del Factor Tisular) y la fibrinólisis (activador del plasminógeno tisular [tPA] /inhibidor-1 del activador del plasminógeno [PAI-1])⁵. Además, mediante un programa de expresión génica y una síntesis y procesamiento de proteínas, el endotelio es capaz de detectar los cambios tanto físicos (estrés mecánico hemodinámico) como químicos (liberación de moléculas en su entorno) y transformarlos en respuestas funcionales adaptativas⁷.

Se considera a la pérdida del funcionalismo endotelial como la afectación reversible y más temprana de la aterosclerosis⁸. Las células endoteliales arteriales cuando son sometidas a estímulos inflamatorios provocados por la dislipemia, la hipertensión o mediadores proinflamatorios, pierden su funcionalismo normal, expresan moléculas de adhesión como la molécula de adhesión vascular (VCAM), la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), las selectinas, la interleucina 1 (IL-1), los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF), el fibroblasto básico y la proteína quimioattractiva de monocitos (MCP-1), contribuyendo al reclutamiento de leucocitos y otras células derivadas de la sangre que se internalizan en el espacio subendotelial de la pared del vaso^{3,5}.

En este punto inicial, los cambios paralelos en la permeabilidad endotelial y la composición de la matriz extracelular subendotelial promueven la entrada, retención y acumulación de

lipoproteínas de baja densidad ricas en colesterol (c-LDL) en la íntima de la pared arterial^{6,9}. Este estadio constituye las lesiones tipo I y II de la clasificación de Stary o las denominadas estrías grasas. Es de reseñar que se ha encontrado que las estrías grasas ya están presentes en la íntima en edades tempranas de la vida¹⁰. Recientemente, se ha apuntado la participación del microbioma intestinal como inductor de los procesos de disfunción endotelial e inflamatorios hasta ahora descritos¹¹.

b.-Inflamación

El segundo acontecimiento morfológicamente definible es el reclutamiento y acumulación de leucocitos (monocitos y linfocitos T) en el espacio subendotelial. Los monocitos se mueven por diapédesis entre las uniones de las células endoteliales hasta su internalización al espacio subendotelial donde se transforman en macrófagos. Los macrófagos tienen la capacidad de captar los lípidos acumulados en el espacio subendotelial a través de sus receptores *scavenger*, que permiten la captación de partículas modificadas de c-LDL, tales como la LDL oxidada. La acumulación de colesterol conduce a la transformación del monocito-macrófago en célula espumosa. Además de los monocitos-macrófagos, los linfocitos T también tienden a acumularse en el espacio subendotelial en las lesiones precoces¹².

Las células espumosas de la placa acaban muriendo por apoptosis¹³. El lípido extracelular derivado de las células espumosas puede acumularse en la región central de una placa, formando el denominado núcleo lipídico o necrótico⁴ y constituyendo las lesiones tipo III de Stary. Las placas más evolucionadas, tipo IV y V, también contienen cristales de colesterol y microvasos. Las placas tipo V presentan gruesas capas fibrosas producidas por la migración de las células musculares lisas (CML) desde la capa media a la íntima, la proliferación de CML intimales residentes, y la síntesis elevada de macromoléculas de matriz extracelular tales como colágeno, elastina y proteoglicanos que tienden a encapsular el núcleo lipídico necrótico de la

placa¹⁴. Es estas fases, las lesiones ateroscleróticas pueden progresar sin comprometer la luz debido a la ampliación vascular compensatoria (remodelación positiva), solo cuando superan el 30-40% de la luz, se inicia la pérdida del área de la luz vascular¹⁵.

Las células de la lesión aterosclerótica muestran características típicas de la inflamación, con células T y macrófagos que liberan una serie de mediadores, como citoquinas proinflamatorias, eicosanoides, factores coestimuladores para la activación inmunológica, y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno¹⁶. En este punto, ciertas células T del fenotipo regulador muestran características anti-inflamatorias e inmunosupresoras. Al perderse este delicado equilibrio entre las señales pro- y antiinflamatorias se produce una inflamación crónica lentamente progresiva¹⁷.

c.- Progresión del ateroma

La evolución posterior de la placa de ateroma implica la contribución de las células musculares lisas. Así, en el proceso aterosclerótico se produce una migración de células musculares lisas a la íntima gracias a sustancias quimioattractivas como el PDGF secretado por los macrófagos activados. A la vez, aumenta la tasa de división celular que multiplica su presencia. Además de la replicación acontece la muerte por apoptosis de estas células lo que contribuye a la progresión de la aterosclerosis.

La matriz extracelular aumenta gracias al aumento de colágenos intersticiales I y III y a proteoglicanos liberadas por las células musculares lisas. En la íntima, las células musculares lisas producen moléculas de la matriz extracelular, que incluyen colágeno intersticial y elastina, y forman material fibroso que cubre la placa. Esta capa fibrosa intenta limitar a una colección de células espumosas derivadas de macrófagos, algunas de las cuales mueren por apoptosis y liberan lípidos que se acumulan extracelularmente. El aclaramiento ineficiente de las células

mueratas, un proceso conocido como eferocitosis, puede promover la acumulaci3n de desechos celulares y l3pidos extracelulares, formando un conjunto rico en l3pidos llamado n3cleo necr3tico de la placa¹⁸.

En las fases m3s avanzadas, aparece una angi3genesis provocada por la liberaci3n de p3ptidos angi3nicos. La angi3genesis es un proceso de ajuste fino activo de formaci3n de vasos y crecimiento que depende de una interacci3n precisa entre se1ales estimuladoras e inhibidoras de las c3lulas endoteliales y las c3lulas musculares lisas. En particular, la evidencia reciente describe la importancia de metabolismo de las c3lulas endoteliales para la angi3genesis en el contexto de la aterogenesis y su progresi3n¹⁹. A la vez, dicha angi3genesis puede inducir la aparici3n de hemorragia intraplaca contribuyendo tanto a la r3pida progresi3n de la misma como a su transformaci3n en placa vulnerable²⁰.

d.-Trombosis

La continuidad de la superficie endotelial puede verse da1ada por la aparici3n o bien de una ruptura de la placa o bien por una erosi3n superficial que pueden promover la trombosis intraluminal limitando parcial o totalmente el flujo sangu3neo⁴. La ruptura de la placa se observa en el 60-80% de los casos de s3ndrome coronario agudo, y la erosi3n en el 20-40% restante²¹, aunque estudios recientes demuestran un cambio de tendencia en la fisiopatolog3a del infarto de miocardio, con un aumento de los casos debidos a la erosi3n^{22,23}, especialmente en mujeres, diab3ticos y personas mayores²⁴. Un tercer y muy poco frecuente mecanismo inductor de trombosis intraluminal ha sido introducido por Virmani et al. y descrito en pacientes mayores con arterias calcificadas, el englobado bajo el t3rmino de n3dulo calcificado²⁵.

Parad3jicamente, las complicaciones tromb3ticas no siempre ocurren en los puntos de obstrucci3n m3s severa. Las placas que se rompen t3picamente no son las que causan m3s

estenosis sino las que tienen capas fibrosas pobres en colágeno, con pocas CML, pero con abundantes macrófagos y con un gran núcleo lipídico necrótico⁵. La disrupción de la placa viene determinada por la presencia de células inflamatorias que liberan enzimas colagenolíticas que degradan el colágeno a la vez que generan mediadores que provocan la muerte de CMLs, fuente del colágeno arterial²⁶.

En cualquier caso, hay una exposición del subendotelio, y por tanto, material trombogénico como fosfolípidos, factor tisular y factores de coagulación. La pérdida del endotelio activa la inmediata adhesión y agregación local de plaquetas, que liberan localmente factores de crecimiento y sustancias vasoactivas⁵.

Rápidamente las plaquetas agregadas en la zona de la superficie expuesta son estabilizadas por redes de fibrina y el factor tisular expresado por macrófagos y CML del interior de la placa, iniciándose la cascada de la coagulación y la formación de fibrina²⁷. La progresión, en ocasiones hasta la oclusión del vaso es ya cuestión de minutos, provocando la isquemia y, si ésta se mantienen en el tiempo, la necrosis de las células miocárdicas que quedan sin aporte de oxígeno y el infarto.

Factores de riesgo

Se define un factor de riesgo como un elemento o una característica mensurable que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye un factor predictivo independiente y significativo del riesgo de contraer una enfermedad²⁸. Los factores de riesgo para la aterosclerosis actúan en distintos puntos en esta ruta patogénica.

La hipertensión es un factor de riesgo clásico desde que el estudio de Framingham²⁹ demostró que la presión arterial sistólica y la diastólica tenían una asociación continua, independiente, y gradual con los acontecimientos cardiovasculares adversos³⁰. La hipertensión contribuye la

formación de las placas de ateroma al aumentar la tensión de la pared arterial. El mecanismo puede estar en relación con los cambios hemodinámicos que provoca el aumento de la presión arterial en la pared del vaso y su relación con la entrada de partículas de c-LDL en la íntima³¹. En este punto, la angiotensina II, una hormona que se encuentra elevada en la hipertensión, contribuye a alterar la función endotelial promoviendo y manteniendo la inflamación del endotelio³². Otros mecanismos como la dislipemia relacionada con la hipertensión, la resistencia a la insulina, la endotelina o la disminución de los niveles de NO están presentes en pacientes hipertensos^{33 34 35 36}.

El tabaquismo afecta también a la biología vascular a través de distintos mecanismos. La nicotina es un citotóxico directo sobre el endotelio además de ser un inductor en el aumento de catecolaminas en sangre^{37 38}. Además, el tabaco provoca importantes cambios en los niveles de lipoproteínas, oxida las c-LDL y contribuye al aumento en la trombogenicidad entre otras acciones³⁹.

La diabetes es un factor de riesgo de gran magnitud. Las personas con diabetes méllitus tienen, como media, el doble de riesgo de ECV⁴⁰. Los mecanismos fisiopatológicos son múltiples y su análisis excede el objetivo de esta introducción. Ha quedado ampliamente demostrado que la diabetes contribuye a la dislipemia y a la hipertensión, y por consiguiente a la aterosclerosis, además de actuar mediante la glucosilación avanzada de proteínas en plasma y pared arterial, oxidación y glucoxidación, disfunción endotelial y aumento del estado procoagulante⁴¹.

La dislipemia tiene un papel central en el desarrollo de la aterosclerosis y en todas las etapas de la misma por distintos mecanismos⁶. El colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad es un factor de riesgo muy importante en la progresión de la arteriosclerosis y en la aparición de acontecimientos coronarios. El colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad es un factor protector de la enfermedad coronaria, relacionado con el transporte reverso de colesterol, aunque su relación causal con la enfermedad coronaria se ha cuestionado en los

últimos años^{42 43}. Por último, los triglicéridos también se asocian de forma directa con mayor riesgo coronario y esta relación parece causal⁴⁴.

Formas de presentación

La enfermedad coronaria puede presentarse en forma de un síndrome coronario agudo, angina estable, isquemia miocárdica silente, miocardiopatía isquémica o muerte súbita⁴⁵.

El espectro del síndrome coronario agudo comprende el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, así como la angina inestable, siendo en el marco de la enfermedad coronaria el que más impacto tiene en la morbimortalidad.

Magnitud del problema de la enfermedad coronaria

Mortalidad

La ECV sigue siendo la causa de muerte más común, siendo la responsable de 17,7 millones de muertes a nivel mundial en el año 2017 lo que representa el 31% de todas las muertes⁴⁶. Si nos centramos en la enfermedad coronaria se registraron más de 7 millones de muertes en todo el mundo en 2010, comparado con 4,5 millones de muertes en 1980⁴⁷ y causó por si sola 1 de cada 7 muertes en los Estados Unidos en 2013⁴⁸. En Europa, según los datos más recientes publicados, las ECV causan casi 4 millones de muertes cada año, representando el 45% de todas las muertes en Europa y el 37% de las muertes en los países de la Unión Europea⁴⁹. La enfermedad coronaria con 1,8 millones y la enfermedad cerebrovascular con 1,0 millón, fueron las causas más comunes de muerte por ECV. Por sexos, las ECV representan el 49% de todas las muertes en mujeres y el 40% de todas las muertes en hombres. Estas diferencias surgen de un mayor número de mujeres

que mueren de enfermedad cerebrovascular y otras enfermedades cardiovasculares⁴⁶. Por edades, 3/5 partes de todas las muertes por ECV se concentran en pacientes mayores de 75 años⁴⁶.

En las últimas décadas la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria estandarizada por edad ha disminuido tanto en USA⁵⁰ como en Europa occidental^{46,49}. Esta disminución se ha relacionado a partes iguales con una menor incidencia y con una menor letalidad de la enfermedad⁵¹. Sin embargo, ésta tendencia podría estar cambiando. Así en la última publicación de la American Heart Association, recientemente publicada, se advierte un repunte en la mortalidad cardiovascular probablemente debido al aumento en la obesidad y diabetes⁵².

En España pese a que tiene una de las tasas de mortalidad más bajas de Europa y del mundo⁵³, las ECV presentan un peso similar al resto de Europa. Así, pese a que las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular y coronaria estandarizadas por edad han disminuido de manera continuada durante los últimos 40 años⁵⁴, las ECV siguen constituyendo también la primera causa de muerte con un tasa de 257,9 fallecidos por cada 100.000 habitantes, seguida de los tumores y de las enfermedades del sistema respiratorio. Por sexos las ECV son la primera causa de mortalidad femenina (272,7 muertes por cada 100.000) y la segunda entre los varones (242,5/100.000). Dentro de las ECV, la enfermedad coronaria representa la primera causa de muerte cardiovascular entre los hombres, aunque causaron un 2,5% menos de muertes que en 2015. Entre las mujeres lo son las enfermedades cerebrovasculares⁵⁵.

Morbilidad

En términos de morbilidad, la enfermedad coronaria tiene un peso muy importante en la sociedad. Debido a la disminución de la mortalidad y al envejecimiento progresivo de la población española, la morbilidad está aumentando y por tanto la carga de la enfermedad.

La edad es un factor de riesgo de primer orden no modificable en la aparición de enfermedad coronaria. Las estimaciones nos hablan de que durante los últimos 10 años, la población española de 25-74 años ha aumentado en un 15%, y en cambio, la población de más de 75 años ha aumentado en un 34%. Por lo tanto, es esperable que el número de pacientes con enfermedad coronaria aumente considerablemente, sobre todo en esta franja de mayor edad. Se estima que en el 2049, en el grupo de edad avanzada, el aumento de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) puede llegar a alcanzar entre un 69 y un 116% mientras que los casos en pacientes de menores a 74 años aumentaran un 6% en los varones y un 26% en las mujeres⁵⁴.

En el apartado de morbilidad se incluyen varios indicadores de la magnitud del problema como son: la incidencia, la prevalencia y el impacto económico.

i.-Incidencia:

Entendemos por tasa de incidencia al número de casos nuevos de la enfermedad coronaria en una población y un periodo concreto.

El estudio pionero que ha proporcionado más datos en el estudio de la enfermedad coronaria y en la incidencia ha sido el estudio Framingham. Un estudio iniciado en 1948 que aportó luz sobre una patología hasta entonces muy poco conocida y estimuló nuevas investigaciones en medicina preventiva⁵⁶. Este tipo de estudios y los registros poblacionales de infarto agudo de miocardio nos han dado a conocer que la incidencia de eventos coronarios. Entre los registros poblacionales hay que mencionar el estudio MONICA promovido por la Organización Mundial

de la Salud y que monitorizó la incidencia de infarto agudo de miocardio en la población de 35 a 64 años (o 74 años en algunos registros) en 31 poblaciones durante la década de los años 90⁵⁷. En España, tenemos datos de finales de los años 90 del estudio IBERICA⁵⁸, y en Cataluña datos del registro MONICA-Cataluña⁵⁹ y del estudio REGICOR del periodo 1990-2009^{60,61}. En estos registros se observa que la incidencia de infarto agudo de miocardio en España es de 200-240 casos/100.000 hombres de 35 a 74 años y de 45-50 casos/100.000 mujeres de 35 a 74 años.

Los registros poblacionales también han documentado que la incidencia aumenta rápidamente con la edad y que por sexos, la mujer tiene tasas de incidencia con un retraso de 10-20 años aproximadamente respecto a los varones^{62,63}. Después de la menopausia, la incidencia aumenta rápidamente y alcanzan tasas 3 veces mayores en posmenopáusicas respecto a premenopáusicas de la misma edad. Aunque en algunos estudios se ha observado que cuando una mujer ha alcanzado la edad de 75 años, tiene casi tantas posibilidades de sufrir un episodio coronario como las de un hombre⁶⁴, en nuestra población⁶⁵ la incidencia de IAM en mujeres es inferior a la observada en hombres incluso en edades superiores a 75 años. Podríamos resumir que si los eventos a analizar son el IAM y la muerte súbita, las mujeres presentan un retraso en la manifestación de 20 años respecto a los hombres, pero dicha diferencia se reduce progresivamente con la edad⁶³.

En datos de Estados Unidos, se estima que aproximadamente cada 42 segundos, un estadounidense sufrirá un IAM⁶⁶, en 2016, el número de casos de IAM fue de 550.000 nuevos casos y 200.000 casos recurrentes⁶⁷. Adicionalmente, se estima que ocurrirían 160.000 IAM silentes que representan un 21% del total de casos. La edad promedio de presentación del IAM fue de 65,1 años para los hombres y de 72,0 años para las mujeres⁶⁷.

Si analizamos las tendencias en la incidencia vemos que en los países de renta elevada hay una clara tendencia a la baja. Así en el condado de Olmsted, Minnesota, entre 1995 y 2012, la tasa de IAM disminuyó 3.3% por año. En el Kaiser Permanente Northern California se observó un

descenso en la tasa de incidencia de hospitalizaciones ajustada por edad y sexo para el IAM de 274 por 100.000 personas en 1999 a 208 por 100.000 personas en 2008. Además, la tasa de incidencia ajustada por edad y el sexo de las hospitalizaciones por IAM con elevación del ST pasó de 133 por 100.000 personas en 1999 a 50 por 100.000 personas en 2008 (tendencia lineal $P < 0,001$)⁶⁸.

A nivel europeo una reciente revisión sobre 8 estudios de incidencia comunitaria en 6 países europeos (Finlandia, Italia, Alemania, Francia, España y Estonia), también describió una disminución en la incidencia y recurrencia combinadas, en todos los países, entre el año 1985 y 2000⁶¹.

Una de las limitaciones de la mayoría de estos registros poblacionales de enfermedad coronaria es que no incluyen a la población de más de 74 años, de modo que los datos sobre la incidencia de infarto agudo de miocardio, y su tendencia, en esta población son muy limitados. En Cataluña, el estudio REGICOR estimó la incidencia de infarto agudo de miocardio en esta población en los años 1997-1998⁶⁵ pero no hay datos más recientes.

ii.- Prevalencia:

Entendemos por prevalencia a la proporción de individuos de una población que presentan enfermedad coronaria en un período determinado.

Recientemente se ha publicado que en Estados Unidos, 15,5 millones de personas ≥ 20 años de edad presentan enfermedad coronaria, que equivale a una prevalencia del 6,2% en adultos de ≥ 20 años de edad. La prevalencia de la enfermedad coronaria es del 7,6% para los hombres y del 5,0% para las mujeres y según las proyecciones basadas en datos del 2013, la prevalencia se incrementará para el 2030, hasta un $\approx 18\%$ debido al envejecimiento de la población⁶⁷.

En Europa los datos publicados apuntan hacia una prevalencia total cerca del 9,2% en ambos sexos, oscilando desde el 4,3% de Irlanda o el 5% de la República Checa al 12,8 y 17,7% de Alemania y Polonia⁶⁹.

A nivel estatal no conocemos datos reales de la prevalencia de la enfermedad coronaria. Una aproximación es un estudio con ya más de 17 años sobre la prevalencia de la angina estable y que detectaba un 7,3 y un 7,7% de los varones y las mujeres, respectivamente⁷⁰.

iii.- Impacto económico:

Se ha estimado que la enfermedad coronaria es la principal causa de discapacidad en Europa, estimándose que la ECV representó en el 2006 el 12% del total de gastos europeos de asistencia sanitaria⁷¹. Las estimaciones más recientes indican que la enfermedad coronaria supuso un coste de unos 1.500 millones de € (33.000 € per cápita)⁷². Un estudio realizado en población española con pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo durante 2 años de seguimiento calculó que el 87% del coste se debía a costes directos y un 13% a la pérdida de productividad. Los costes de la atención primaria representaron el 20% y los de atención especializada el 67%⁷³. A nivel europeo los datos son muy similares. Las hospitalizaciones y los tratamientos representaron en el año 2006 el 57% y el 27% de los costes directos totales de las ECV. Los costes debidos a las pérdidas de productividad ascendieron al 21%⁷⁴. Dado el aumento en la prevalencia de la enfermedad coronaria producto de la disminución de la letalidad, y del envejecimiento de la población ligado al desarrollo tecnológico los costes directos crecerán con tendencia exponencial de aquí a 2030⁷⁵.

Letalidad

Entendemos por letalidad el número de personas que mueren por enfermedad coronaria entre todos los afectados por ella en la fase aguda de un evento coronario (generalmente 28 días desde

el inicio de los síntomas). Cuando hablamos de letalidad de enfermedad coronaria, especialmente del infarto agudo de miocardio, podemos diferenciar la letalidad poblacional y la letalidad hospitalaria.

En las últimas décadas, la letalidad poblacional y hospitalaria por enfermedad coronaria ha disminuido claramente y a nivel general. Así, en Inglaterra se demostró una reducción entre el 2002 y el 2010 de un 42,0% a 32,1% en hombres y del 42,2% a 29,9% en mujeres reduciéndose las tasas de mortalidad en un 24% y un 29% respectivamente⁷⁶.

En Worcester, Massachusetts, en 1997, las tasas de letalidad hospitalaria, a 30 días después del ingreso y a un año para IAMEST (exceptuando la mortalidad intrahospitalaria) eran 11,1%, 13,2% y 10,6%, respectivamente, y del 9,7% 11,4% y 8,4%, respectivamente, en 2005⁷⁷.

En nuestro país, en el año 2005, el estudio MASCARA encontró una letalidad hospitalaria total del 5,7%; el 7,6% si se analizaba los pacientes con SCACEST; del 3,9% en el caso de los pacientes con SCASEST, y del 8,8% en el IAM indeterminado⁷⁸. Si comparamos los datos con los registros previos la letalidad hospitalaria fue del 12,6%, 12,3% y 6% en 1995, 2000 y 2005 respectivamente, y del 15,3%, 14,6% y el 9,4% a los 6 meses⁷⁹. El registro más reciente publicado seguía demostrando una tendencia decreciente con una mortalidad hospitalaria del 4,1%⁸⁰. A nivel poblacional, la letalidad total se reducía en la población Girona-REGICOR en un -3.8% anual (-5.3 to -2.4) entre los años 1985 a 2010⁶¹ a expensas fundamentalmente de una disminución de la letalidad hospitalaria, sin cambios importantes en la letalidad prehospitalaria.

La prevención cardiovascular: la estimación del riesgo mediante las funciones de riesgo

La prevención cardiovascular se define como el conjunto coordinado de acciones dirigidas a la población general, mediante la promoción de estilos de vida saludables, o a un individuo concreto, mediante la adopción de estilos de vida saludables y el control de los factores de riesgo, y que tiene como objetivo eliminar o reducir el impacto de las ECV a nivel poblacional e individual⁸¹.

A nivel individual, la intensidad de las estrategias de prevención viene determinada por el nivel de riesgo de cada individuo. Este nivel de riesgo se calcula mediante las conocidas funciones de riesgo, que son ecuaciones matemáticas que calculan la probabilidad de que un individuo desarrolle un acontecimiento de interés como el coronario o el cardiovascular según el nivel de exposición a diferentes factores de riesgo de esa persona, en un tiempo determinado que, en general se ha establecido a 10 años y en relación a una población de referencia⁸². El valor resultante se denomina el riesgo absoluto y permite categorizar a la persona en un nivel de riesgo: bajo, intermedio, alto o muy alto. Este punto es controvertido puesto que dado que el riesgo es continuo, el establecer cortes para su categorización no deja de ser arbitrario aunque también necesario.

En el ámbito que nos ocupa, el cardiovascular en general y el coronario en particular, existen diferentes funciones de riesgo o ecuaciones que intentan predecir el riesgo de un paciente concreto. Desde las guías de práctica clínica se recomiendan dicha utilización remarcando las que intentan predecir el riesgo cardiovascular total⁸³.

La primera función de riesgo publicada fue la escala de Framingham que establecía el riesgo coronario a 10 años basándose en los principales factores de riesgo cardiovascular además de edad y sexo: diabetes, colesterol total, c-HDL, presión arterial sistólica y tabaquismo. Se basaba en el seguimiento de la cohorte del *Framingham Heart Study* y se realizó basándose en una

cohorte de 2489 hombres y 2856 mujeres de 30 a 74 años de edad de la población de Framingham, Massachusetts, Estados Unidos, al inicio del estudio y con 12 años de seguimiento⁸⁴. En esta primera función se estableció como punto de corte para definir el riesgo alto una probabilidad de presentar un acontecimiento coronario en los próximos 10 años superior al 20% dado que ésta era la probabilidad de que una persona que hubiera sufrido un acontecimiento coronario pudiera repetirlo en el año siguiente⁸². En 1998, los investigadores de Framingham publicaron una nueva función para estimar el riesgo coronario⁸⁵. En el 2008 se publicó la escala Framingham ampliada para riesgo cardiovascular a 10 años⁸⁶. Estas funciones han sido utilizadas y recomendadas en distintas guías de práctica clínica como: Guía NCEP, guía Cardiovascular canadiense y la de Nueva Zelanda. Cabe destacar que para la aplicación de estas funciones a otras poblaciones se tienen que adaptar teniendo en cuenta las diferencias en la incidencia de la enfermedad coronaria y en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular^{87,88}.

El estudio PROCAM publicó en el 2002 su propia escala basada en 8 variables de riesgo independientes, clasificadas en orden de importancia: edad, c-LDL, tabaquismo, c-HDL, presión arterial sistólica, antecedentes familiares de infarto de miocardio prematuro, diabetes mellitus y triglicéridos, con la que calculaba el riesgo de sufrir un evento coronario a 10 años⁸⁹. La franja etaria oscilaba entre los 35 y los 65 años y ha sido recomendada por la Guía del International Task Force for Prevention of Coronary Disease, aunque cabe reseñar que está basada en una cohorte de sexo masculino.

Desde 2003, las guías europeas sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica recomiendan el uso del sistema SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) basadas en 12 estudios prospectivos de 11 países europeos desde 1967 hasta 1991. Las variables utilizadas son: edad, sexo, colesterol total o cociente colesterol total/c-HDL, PAS y tabaquismo. La función SCORE estima el riesgo de sufrir un evento cardiovascular mortal entre los 40 y los 65 años⁸³.

Recientemente se ha publicado el SCORE adaptado a población mayor a 65 años basado en datos propios del estudio SCORE provenientes de Italia, Bélgica y Dinamarca, además del estudio Noruego CONOR⁹⁰. Además se ha desarrollado distintas tablas para adaptarlas a las distintas realidades epidemiológicas de Europa. Así, actualmente disponemos de una función de riesgo SCORE para países de alto riesgo, SCORE de bajo riesgo incluyendo la variable colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y SCORE calibrado. Distintos autores han valorado su aplicabilidad a su área concreta. Brotons et al. han evaluado el impacto de la utilización de una u otra tabla de riesgo observando resultados muy dispares. Con la tabla que incluye el c-HDL, el 1,24% de la población estudiada presentaba un riesgo alto (> 5%); sin embargo se multiplicaba casi por 4 si se utilizaba SCORE de bajo riesgo y por 12,5 al aplicar el SCORE calibrado, por lo que parecía obligado estudios de validación para saber que escala deberíamos aplicar a nuestro entorno⁹¹. Así, recientemente se ha comprobado en una cohorte de más de 30.000 personas que las tres funciones SCORE sobrestiman entre 9 y 6,5 veces en varones y entre 3,3 a 1,3 veces en mujeres la tasa de mortalidad cardiovascular observada⁹². Cabe destacar, además, que la función de riesgo SCORE adolece de importantes limitaciones, las principales son la limitación de la edad a los 65 años, basarse en cohortes muy antiguas y el que únicamente contemple acontecimientos mortales⁹³.

En el 2015 se publicaba la ecuación ERICE, una función que estima el riesgo cardiovascular para la población de España de 35 a 95 años⁹⁴. Sin embargo, esta función no se ha validado en una cohorte independiente y su utilidad está cuestionada.

La escala de riesgo más validada a nivel local es la función de riesgo REGICOR, que se ha desarrollado a partir de la adaptación de la función de riesgo de Framingham, y que estima el riesgo de sufrir un acontecimiento coronario mortal o no mortal en los siguientes 10 años en la franja de edad entre 35 y 75 años⁸⁷. Así ya en el 2007 se publicaba el estudio VERIFICA que demostraba la exactitud de la ecuación REGICOR y que mejoraba la predicción que realizaba la

ecuación original Framingham tanto en hombres como en mujeres y diabéticos⁹⁵. Es la actual escala de riesgo utilizada en algunas comunidades autónomas españolas⁸². Recientemente, se ha propuesto y validado una nueva función, FRESCO, que estima el riesgo coronario, cerebrovascular y cardiovascular global a 10 años en la población de 35 a 79 años⁹⁶.

Una de las limitaciones de las funciones de riesgo es su baja sensibilidad, de manera que aproximadamente un 30% de los casos de enfermedad coronaria se presentan en el grupo de individuos con riesgo bajo y un 35% en el grupo de individuos con riesgo moderado^{97,98}. Por este motivo, la mejora de la capacidad predictiva de las funciones de riesgo mediante la inclusión de nuevos biomarcadores es una de las áreas de investigación actual más activas.

Biomarcadores en la estratificación del riesgo

En la última década el estudio de los marcadores biológicos como predictores de riesgo ha aumentado considerablemente. Se define un biomarcador como una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. Aunque un biomarcador puede ser cualquier elemento que refleje un proceso biológico, desde marcadores genéticos hasta pruebas de imagen, los biomarcadores solubles son particularmente atractivos porque son fáciles de obtener y generalmente reproducibles⁹⁹.

Ya en 2007, Morrow y de Lemos describieron 3 criterios para evaluar nuevos biomarcadores: facilidad de medición; adición de información y efecto sobre el manejo¹⁰⁰. Para que un biomarcador sea clínicamente relevante a nivel cardiovascular es necesario pero no suficiente que se asocie con la aparición del acontecimiento cardiovascular de forma estadísticamente significativa¹⁰¹. A los nuevos biomarcadores les pedimos que mejoren las funciones de riesgo

actuales, por lo tanto además de la asociación es necesario evaluar tres criterios estadísticos adicionales: la discriminación, la calibración y la reclasificación¹⁰².

a.-La discriminación es la capacidad de un biomarcador para distinguir a los pacientes que desarrollaran una enfermedad de los que no lo harán, y se representa por el cálculo del área bajo la curva ROC o el estadístico-C¹⁰³.

b.-La calibración es el grado de concordancia entre el riesgo predicho y el riesgo observado⁸².

c.-La reclasificación es la capacidad de una prueba para cambiar la categoría de riesgo de un individuo previamente clasificado en otro grupo. Debido a que la reclasificación se basa en categorías de riesgo, es potencialmente el criterio clínicamente más relevante ya que influirá en las decisiones que tomará el médico para evitar un evento futuro. En este apartado, es muy útil el concepto de mejora neta de reclasificación (Net Reclassification Index –NRI-)¹⁰⁴ que resume la proporción neta de individuos que presentan la enfermedad y fueron correctamente reclasificados como de alto riesgo y los que no la presentaron y bajaron a categoría de bajo riesgo, y los que fueron incorrectamente reclasificados.

Entre los biomarcadores más estudiados se encuentran los que se pueden determinar en plasma o suero, entre ellos los inflamatorios entre los que destacan la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) y el fibrinógeno, los pro-trombóticos como la homocisteína y la fosfolipasa A2 unida a lipoproteína, los marcadores relacionados con la glucosa y los lípidos como las apolipoproteínas, y los marcadores específicos renales o cardíacos^{105 106}.

Entre los biomarcadores de imágenes más estudiados y con mayor capacidad predictiva se incluye el análisis del calcio coronario. El NRI del calcio intracoronario oscila entre 30 y 45% según los estudios y se ha podido comprobar como casi la mitad de los pacientes, sin enfermedad coronaria, previamente catalogados como de alto riesgo por las escalas recomendadas en las guías de práctica clínica, tendrían un riesgo menor en caso de no tener calcio coronario¹⁰⁷ y como también aumenta el riesgo en una proporción significativa de

individuos inicialmente categorizados como de riesgo bajo o moderado pero que presentarán un acontecimiento coronario en el seguimiento.

Así, una de las áreas de investigación más activa es la del análisis de nuevos biomarcadores que contribuyan a aumentar la sensibilidad de las funciones de riesgo clásicas. En esta categoría podemos encontrar la historia familiar y los marcadores genéticos, los factores psicosociales, el daño vascular preclínico, las condiciones clínicas que afectan al riesgo de enfermedad cardiovascular y finalmente, los biomarcadores circulantes y urinarios^{106 106}. En esta tesis doctoral nos centraremos en biomarcadores circulantes, concretamente en marcadores lipoproteicos como los niveles de Apolipoproteína A1 y B, la vitamina D y la albúmina:

a.- Lipoproteínas

Las lipoproteínas están ligadas íntimamente al inicio y desarrollo de la aterosclerosis como se ha explicado previamente. Existen diferentes tipos de lipoproteínas que se caracterizan por su contenido y su densidad. Uno de los componentes más importantes de las lipoproteínas son las proteínas, que se denominan apolipoproteínas. La apolipoproteína B (ApoB) es el principal componente proteico de las lipoproteínas de baja densidad c-LDL-c de las lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL), de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL-c) y de las partículas de lipoproteína (a), y está ligada al transporte del colesterol en el torrente circulatorio. Algunas investigaciones han remarcado la mayor capacidad predictiva de las ApoB, para la enfermedad coronaria, que las LDL-colesterol o el colesterol no-HDL^{108,109}, sobre todo en jóvenes¹¹⁰, diabéticos, con síndrome metabólico o hipertrigliceridemia¹¹¹. La apolipoproteína A1 (ApoA1) es el principal componente proteico de las HDL-c y está ligada al transporte reverso de colesterol. A su vez, el cociente apolipoproteína B (ApoB) / Apolipoproteína A-I (Apo-AI), representa el equilibrio de las lipoproteínas proaterogénicas y antiaterogénicas y para algunos autores es un mejor índice de predicción del riesgo coronario que el c-LDL¹¹².

b.- Vitamina D

Más allá del papel primordial de la vitamina D en el metabolismo del calcio, recientemente, se ha propuesto la vitamina D como un nuevo biomarcador de riesgo cardiovascular¹¹³ dado que se ha asociado a los factores de riesgo cardiovascular clásicos e inversamente a la incidencia de acontecimientos cardiovasculares. Ya desde 1975, distintos estudios han reportado la relación entre la hipovitaminosis D y la presentación de angina e infarto agudo de miocardio^{114 115 116}, así como con la aparición de insuficiencia cardiaca y muerte súbita¹¹⁷.

Se han descrito distintos mecanismos fisiopatológicos explicativos de esta relación entre los que estarían:

- Aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 o el TNF- α y descenso de la IL-10 de claro perfil antiinflamatorio^{118 119}.
- Sobreestimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona¹²⁰.
- Sobreexpresión de varios genes que regulan positivamente la hipertrofia del miocardio¹²¹.

Sin embargo a día de hoy, se sigue debatiendo sobre si es un marcador simple dentro de la fisiopatología aterosclerótica o un verdadero factor de riesgo cardiovascular por lo que parece adecuado analizar su participación como nuevo biomarcador predictivo.

c.- Albúmina plasmática

La albúmina plasmática, como la vitamina D, se ha asociado inversamente con el riesgo cardiovascular en varios estudios¹²² y se ha relacionado inversamente con el estado oxidativo¹²³¹²⁴ e inflamatorio¹²⁵. La albúmina contribuye a mantener la permeabilidad normal de los

microvasos, disminuye la viscosidad sanguínea y evita la agregabilidad plaquetaria^{126 127}. Además diversos registros epidemiológicos han encontrado una relación entre los niveles bajos de albúmina y el aumento de IAM en ambos sexos, que se mantiene al ajustarse por los factores de riesgo tradicionales^{128 129}. Incluso en pacientes con enfermedad arterial coronaria sometidos a intervencionismo coronario, los niveles bajos de albúmina plasmática determinan un peor pronóstico con un aumento significativo de eventos cardiovasculares¹³⁰.

Además, la albúmina plasmática baja se ha asociado a un aumento en la aparición de la enfermedad renal crónica¹³¹, patología claramente asociada a un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular independientemente de los factores de riesgo convencionales.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad coronaria tiene un impacto muy importante en la sociedad. Dado que la mortalidad en pacientes jóvenes sigue disminuyendo, que las estrategias de prevención primaria contribuyen a retrasar la edad de aparición de la enfermedad coronaria, y que la población europea está envejeciendo, se puede esperar que la carga de la enfermedad aumente en la franja de la población mayor de 74 años. Hay muy pocos estudios que hayan analizado la magnitud del problema de la enfermedad coronaria, especialmente la incidencia de infarto agudo de miocardio y sus tendencias, en la población mayor de 74 años⁵⁴. Tampoco hay muchos datos sobre la letalidad del infarto de miocardio en esta población, así como el manejo de estos pacientes. Por todo ello, es muy importante analizar qué impacto tiene la enfermedad coronaria y más concretamente el infarto agudo de miocardio en la población de mayores de 74 años.

Por otra parte, dado que la carga de la enfermedad aumenta, y que existen estrategias preventivas eficaces es muy importante identificar las personas con alto riesgo de presentar enfermedad coronaria para implementar estas estrategias preventivas de forma individualizada. Las funciones de riesgo cardiovascular y coronario son útiles para el cribado poblacional recomendado en las guías de práctica clínica. Clasifican a los pacientes en niveles de riesgo para concentrar un mayor esfuerzo terapéutico y preventivo en los de mayor riesgo y en los que el número necesario a tratar y el coste-efectividad son óptimos. Sin embargo, estas funciones adolecen de una baja sensibilidad. Así una parte importante de los eventos coronarios suceden en individuos de riesgo intermedio¹³². Es importante evaluar nuevos biomarcadores que contribuyan a mejorar la discriminación y a una adecuada reclasificación de los individuos en las categorías de riesgo, para poder así optimizar los recursos y conseguir el objetivo último que es el de reducir los acontecimientos coronarios. En esta tesis evaluaremos en una segunda parte, la capacidad predictiva de tres biomarcadores bioquímicos: la ApoB, ApoA1, la vitamina D y la albúmina plasmática.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS

Las hipótesis relacionadas con los diferentes objetivos planteados en esta tesis son las siguientes:

1.- La magnitud del problema del infarto agudo de miocardio en la población de más de 74 años es mucho mayor de la que se presenta en la población de 35 a 74 años:

- La tasa de incidencia y mortalidad del infarto agudo de miocardio será mucho mayor en la población de más de 74 años que en la población de 35 a 74 años. Estas diferencias serán mayores en mujeres (entre 5 y 10 veces superior) que en hombres (entre 3 y 5 veces superior);
- La tasa de incidencia y mortalidad del infarto agudo de miocardio será mayor en hombres que en mujeres en todos los grupos de edad, aunque estas diferencias tenderán a disminuir al aumentar la edad;
- La letalidad hospitalaria y poblacional a 28 días del infarto agudo de miocardio aumentará con la edad tanto en hombres como en mujeres y será muy similar en hombres y mujeres;
- La letalidad extra-hospitalaria sigue teniendo un peso muy importante en la letalidad poblacional del infarto agudo de miocardio;
- La tasa de incidencia, de mortalidad y la letalidad del infarto agudo de miocardio en la población de más de 74 años habrá disminuido en la primera década del siglo XXI respecto a la observada en la última década del siglo XX.
- Existen diferencias en el manejo de los pacientes con infarto agudo de miocardio con la edad, el uso de procedimientos invasivos disminuye al aumentar la edad de los pacientes.

2.- Los niveles séricos de Apo-AI, Apo-B, albúmina plasmática y vitamina D se asocian con la incidencia de acontecimientos coronarios:

- la albúmina plasmática, la vitamina D y la Apo-A1 se asocian con un menor riesgo de presentar un acontecimiento coronario.
- la ApoB se asocia con un mayor riesgo de presentar un acontecimiento coronario.
- los niveles de Apo-AI, Apo-B, su cociente, la albúmina plasmática y la vitamina D contribuyen a mejorar la capacidad predictiva de la función de riesgo REGICOR, especialmente la reclasificación de los individuos en los grupos de riesgo coronario.

OBJETIVOS

- A. Determinar la magnitud del problema del infarto agudo de miocardio en la población de más de 74 años basándonos en nuestra población de la provincia de Girona.
- Determinar las tasas de incidencia y de mortalidad del infarto agudo de miocardio en la población mayor de 74 años.
 - Determinar las diferencias en las tasas de incidencia y de mortalidad entre sexos y entre grupos de edad.
 - Conocer la letalidad hospitalaria y poblacional por sexos y por grupos de edad.
 - Analizar la tendencia en las tasas de incidencia, de mortalidad y la letalidad hospitalaria y poblacional del infarto agudo de miocardio en mayores de 74 años entre los años 1997-98 y 2008-09.
 - Analizar posibles diferencias en la intensidad del tratamiento por edades y los cambios en el tiempo.
- B. Valorar si algunos biomarcadores plasmáticos de fácil obtención pueden mejorar las funciones de riesgo coronario y ayudar en la reclasificación de los individuos.
- Determinar si la ApoB, ApoA1, vitamina D y la albúmina se asocian con el riesgo de presentar un acontecimiento coronario.
 - Analizar si estos biomarcadores mejoran la capacidad predictiva de la función de riesgo REGICOR.

ARTÍCULOS

ARTÍCULOS

Artículo 1:

Tasas de incidencia y mortalidad, y letalidad poblacional a 28 días del infarto agudo de miocardio en adultos mayores. Estudio REGICOR.

Vázquez-Oliva G, Zamora A, Ramos R, Martí R, Subirana I, Grau M, Dégano IR, Marrugat J, Elosua R. Acute Myocardial Infarction Population Incidence and Mortality Rates, and 28-day Case-fatality in Older Adults. The REGICOR Study.

Rev Esp Cardiol. 2018; 71:718–725. doi:10.1016/j.rec.2017.10.019.

<https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.10.019>

Abstract

Introduction and objectives

Our aims were to determine acute myocardial infarction (AMI) incidence and mortality rates, and population and in-hospital case-fatality in the population older than 74 years; variability in clinical characteristics and AMI management of hospitalized patients, and changes in the incidence and mortality rates, case-fatality, and management by age groups from 1996 to 1997 and 2007 to 2008.

Artículo 2

Valor predictivo de la albúmina plasmática, la vitamina D y las apolipoproteínas A y B como biomarcadores de riesgo coronario en el estudio REGICOR.

Vázquez-Oliva G, Zamora A, Ramos R, Subirana I, Grau M, Dégano IR, Muñoz D, Fitó M, Elosua R, Marrugat J. Analysis of Plasma Albumin, Vitamin D, and Apolipoproteins A and B as Predictive Coronary Risk Biomarkers in the REGICOR Study.

Rev Esp Cardiol. 2018; 71: 910–916. doi:10.1016/j.rec.2018.01.027.

Published version cannot be used

<https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.01.027>

Abstract

Introduction and objectives

New biomarkers could improve the predictive capacity of classic risk functions. The aims of this study were to determine the association between circulating levels of apolipoprotein A1 (apoA1), apolipoprotein B (apoB), albumin, and 25-OH-vitamin D and coronary events and to analyze whether these biomarkers improve the predictive capacity of the Framingham-REGICOR risk function.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral hemos abordado el problema de la enfermedad coronaria desde dos perspectivas diferentes y complementarias. En primer lugar, nos hemos planteado como objetivo conocer la magnitud del problema de la enfermedad coronaria a nivel poblacional. Desde esta perspectiva hemos podido determinar la incidencia de infarto agudo de miocardio, su mortalidad, letalidad y manejo analizando diferencias entre género, grupos de edad y las tendencias en dos periodos de tiempo (1996-97 y 2007-2008). Una característica importante de esta tesis es que no se han definido límites de edad, de manera que se ha podido analizar en detalle la población de más de 74 años que no se incluye en la mayoría de estudios de base poblacional que se han realizado hasta ahora. La inclusión de este grupo es muy importante debido a que el envejecimiento de nuestra población implicará un aumento de la carga de problemas crónicos relacionados con la salud en los próximos años.

En segundo lugar, y para intentar reducir esta carga de enfermedad será muy importante definir estrategias de prevención de las enfermedades crónicas a nivel poblacional e individual. En la actualidad, las estrategias de prevención individual se fundamentan en la estimación del riesgo cardiovascular y en la instauración de medidas preventivas adecuadas a ese riesgo. Las funciones que se utilizan para estimar el riesgo son válidas pero tienen como limitación su baja sensibilidad, de manera que muchos casos se presentan en la población de riesgo bajo o moderado. En esta tesis hemos evaluado si la inclusión de algunos biomarcadores séricos de fácil determinación pueden contribuir a mejorar la capacidad predictiva de la función REGICOR. Nuestros resultados indican que los niveles plasmáticos de albumina se asocian de forma independiente e inversa con la incidencia de acontecimientos coronarios y mejoran la capacidad predictiva de la función de riesgo REGICOR.

Esta tesis doctoral se presenta en formato de dos artículos científicos que se han publicado en la Revista Española de Cardiología. El primer artículo, responde al primer gran objetivo y evalúa

la carga del IAM en mayores de 34 años, en dos periodos concretos de dos décadas consecutivas: 1996-1997 y 2007-2008, centrando el análisis en la población de más de 74 años. En el segundo artículo, se aborda el segundo gran objetivo de la tesis doctoral y se analizan varios biomarcadores séricos y su relación con el riesgo cardiovascular.

I.- Magnitud del problema de la enfermedad coronaria

Para determinar la magnitud de un problema de salud en una población se pueden utilizar diferentes indicadores, desde la prevalencia a la mortalidad. En el caso concreto de la enfermedad coronaria la forma de presentación clínica más importante por su impacto en la salud y la calidad de vida de una persona es el IAM. El IAM es un acontecimiento agudo que se produce por la obstrucción o limitación del flujo sanguíneo a nivel de las arterias coronarias y que se traduce en necrosis de tejido miocárdico. Al ser un acontecimiento agudo uno de los indicadores epidemiológicos más importante es conocer la incidencia del IAM a nivel poblacional y en diferentes subgrupos de la población (grupos de edad, género) y su tendencia en el tiempo. Por otra parte, el IAM es un acontecimiento con una alta letalidad que en ocasiones se presenta como muerte súbita, y por lo tanto es importante conocer no sólo la letalidad de los casos que llegan vivos al hospital sino también determinar el problema de los casos que mueren de forma súbita sin poder recibir atención hospitalaria (letalidad extrahospitalaria). Por último, es también interesante conocer cuáles son las características clínicas y el tratamiento que reciben aquellos pacientes que son atendidos en los hospitales y sus tendencias.

Incidencia del infarto agudo de miocardio por grupos de edad y género

La incidencia de IAM aumentó exponencialmente con la edad, pasando de 169 y 28 casos/100000 por año en el grupo de 35 a 64 años a 2306 y 1384 casos/100 000 por año en el grupo de 85 a 94 años, en hombres y mujeres, respectivamente. De manera que al comparar la población de 85-94 años con la de 35-64 años se observa que en hombres la incidencia de IAM se multiplica casi por 15 y en mujeres casi por 50. A destacar que la relación entre hombres y mujeres pasa de 5,1-6 en el grupo menor de 65 años a 1,2-1,7 en el grupo de mayores de 84 años. Estos datos coinciden con los resultados observados en estudios previos^{133 134} y podría estar en relación con la distinta carga de riesgo cardiovascular entre sexos y grupos de edad, o con un sesgo de supervivencia.

A nivel de salud pública y de gestión y planificación de recursos sanitarios estos datos son muy importantes ya que indican que si la incidencia no se modifica, el envejecimiento de la población traerá como consecuencia que el número absoluto de casos de IAM aumentará de forma considerable en los próximos años y consecuentemente la demanda asistencial⁵⁴.

En el presente estudio también hemos podido analizar el efecto de la inclusión de las troponinas en la estimación de la incidencia de IAM por grupos de edad y sexo. Nuestros resultados indican que la inclusión de las troponinas tiene un mayor impacto en las cifras de incidencia en mujeres, y este impacto se mantiene estable en todos los grupos de edad. Sin embargo, en los hombres, la inclusión de las troponinas lleva a un aumento de la incidencia que es mayor, sobre todo, en los grupos de más edad. Estos resultados son concordantes con los observados por otros autores¹³⁵ y podrían estar relacionados con un mecanismo patológico dependiente de la edad y el sexo en el síndrome coronario agudo. Así, se ha descrito un papel más preponderante de la enfermedad microvascular y de la erosión de la placa en mujeres y personas mayores y, en cambio, una predisposición a presentar una ruptura de la placa en los hombres y la población más joven²⁴.

Tendencias en la incidencia de infarto agudo de miocardio

El primer punto a constatar es la disminución de la incidencia del IAM en el segundo periodo respecto a los años 1996 y 1997 pero únicamente en la franja de edad de 64 a 84 años y solo en hombres. No se demostró la presencia de cambios en la incidencia de IAM en hombres de edades más tempranas ni los más ancianos. Cabe destacar que tampoco observamos reducciones en la incidencia de IAM en mujeres en ninguna franja de edad.

Esta reducción se alinea con los resultados de en distintos registros europeos. En Inglaterra durante el período 2002 a 2010, se observó una disminución significativa en la incidencia de IAM en los grupos de edad más jóvenes pero sin cambios significativos en edades más avanzadas. En este registro, a diferencia de nuestro estudio, se observó una reducción en la incidencia de IAM también en mujeres¹³⁶.

Esta tendencia positiva en la incidencia de IAM puede explicarse por las políticas de prevención cardiovascular aplicadas en las últimas décadas. Así, distintos registros han demostrado un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, el tabaquismo o la hipercolesterolemia¹³⁷. No podemos olvidar que el efecto resultante último es el desplazamiento en la incidencia a edades extremas.

Son conocidas las diferencias entre hombres y mujeres en la prevalencia de los factores de riesgo¹³⁸ y en la influencia que estos factores tienen sobre la enfermedad cardiovascular¹³⁹, así como las diferencias en la aplicación de las políticas preventivas, todo lo cual podría explicar la ausencia en la reducción de la incidencia en mujeres¹⁴⁰.

De todos modos, hay que tener en cuenta que este análisis se basa en la comparación de dos puntos separados unos 10 años en el tiempo y no en un análisis seriado de datos anuales que sería una aproximación más adecuada para analizar las tendencias en la tasa de incidencia.

Tasa de mortalidad por infarto agudo de miocardio y letalidad a 28 días en los distintos grupos de edad y género

La mortalidad depende de la incidencia y de la letalidad. En nuestro estudio, las tasas de mortalidad e incidencia mostraron un patrón similar. La letalidad a 28 días aumentó con la edad, como se observa en el segundo periodo la letalidad poblacional del IAM pasó de un 19% en el grupo 35 to 64 años hasta un preocupante 84% en los mayores de 85 años. Por otra parte, la letalidad fue similar entre hombres y mujeres, mostrando que la brecha entre sexos descrita anteriormente ha desaparecido. De igual manera a como se había informado en otras series⁴⁷, en nuestro registro, la mayoría de los casos fatales ocurrieron en la población mayor a 74 años y predominantemente en forma de muerte extrahospitalaria. La proporción de la mortalidad extrahospitalaria fue muy alta y similar en todos los grupos de edad y en ambos sexos. Distintos autores coinciden con nuestros resultados, destacando el problema no suficientemente abordado de la muerte extrahospitalaria^{141 142}.

La letalidad hospitalaria disminuyó en la población más joven de 85 años en los hombres y en las mujeres de hasta 65 años entre los dos periodos del estudio. Esta disminución podría explicarse por un mejor manejo de los pacientes con IAM, con un mayor uso de medicamentos y procedimientos invasivos basados en la evidencia científica¹⁴³. Sin embargo, dicha reducción en la letalidad deja de observarse en el grupo de hombres de más edad, probablemente por la baja tasa de revascularización que presenta éste grupo. La evidencia publicada refrenda dicha idea de que los pacientes más añosos con IAM que no reciben terapia de revascularización presentan una letalidad muy elevada¹⁴⁴.

Tampoco observamos mejoría en la letalidad hospitalaria en mujeres mayores de 65 años. No era objeto de estudio de nuestra tesis analizar en profundidad las diferencias en el tratamiento del IAM entre hombres y mujeres pero muy probablemente la baja revascularización observada en el subgrupo de hombres de mayor edad también puede explicar, al menos parcialmente, la

ausencia de reducción en la letalidad hospitalaria en mujeres mayores de 65 años. Diferentes registros han apuntado menores tasas de revascularización en mujeres¹⁴⁵, que además presentan mayor comorbilidad¹⁴⁶ y mayor retraso en la aplicación de las terapias de reperfusión así como mayor índice de complicaciones con el mismo¹⁴⁷.

Nuestro registro demuestra como la disminución de la letalidad global se debe más a la reducción de la letalidad hospitalaria y en menor cuantía a la reducción de la mortalidad extrahospitalaria. Dicho efecto explica una mayor contribución de la mortalidad extrahospitalaria a la mortalidad global. Ésta observación coincide con distintos registros anteriormente publicados^{142 148}. No podemos descartar la posibilidad de que estas tendencias puedan ser explicadas por algunas cuestiones metodológicas, principalmente relacionadas con la validez de la codificación la causa de la muerte. Sin embargo, los métodos y las fuentes de información fueron los mismos en los dos períodos analizados, lo que sugiere que el impacto de cualquier posible sesgo sería similar en ambos.

Características clínicas del infarto agudo de miocardio por edades y por periodos

En este estudio se observa una disminución progresiva en la proporción de hombres y antecedentes de tabaquismo así como un aumento de la proporción de pacientes con hipertensión y diabetes al aumentar la edad de los pacientes que presentan un IAM. Dichos cambios en el perfil de riesgo se observan tanto en el primer como en el segundo periodo, sin embargo, es destacable la mayor carga de dichos factores de riesgo en el segundo periodo respecto al primero. Así vemos el marcado aumento en el porcentaje de pacientes que presentan diabetes, hipertensión o dislipemia. Este aumento puede ser real pero también podría estar relacionado con un mejor conocimiento de la presencia de estos factores de riesgo en el segundo periodo.

La proporción de pacientes con IAM sin elevación del ST, con angina y con IAM previo también aumentaron al aumentar la edad de los pacientes.

Tanto el aumento en la carga de riesgo cardiovascular con y sin enfermedad coronaria como el aumento en la proporción de pacientes con IAM sin elevación del segmento ST se han observado en otros registros de pacientes con IAM^{149 150 151}.

Una explicación plausible al aumento en la proporción de IAM sin elevación del ST es una política más agresiva en la prevención cardiovascular implementada en las décadas pasadas¹⁵² o un mecanismo fisiopatológico distinto preponderante en edades más avanzadas además de en mujeres y pacientes diabéticos⁴.

También observamos un aumento en la proporción de pacientes (principalmente pacientes mayores) con IAM previo en el segundo período, que podría explicarse por la disminución en la letalidad del primer periodo. Además, observamos una disminución en la proporción de pacientes que en la admisión presentan Killip clase III-IV o arritmias ventriculares graves, que podrían estar relacionadas con el uso más generalizado de terapias de reperfusión más precoces y más efectivas.

El uso de estrategias invasivas y fármacos basados en la evidencia disminuyó con la edad. Sin embargo es digno de mención que esta diferencia relacionada con la edad desapareció en el periodo 2007 a 2008 para los antiagregantes plaquetarios, y que el uso de betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y las estrategias invasivas aumentaron también en los grupos de mayor edad. De todos modos, la utilización de tratamientos farmacológicos y procedimientos invasivos en este grupo de pacientes de más edad puede aumentar y tener un impacto en la reducción de la letalidad del IAM¹⁵³.

Cabe destacar como la revascularización se realizaba muy escasamente en el primer periodo, años 1996-1997 dado que la evidencia científica en este sentido era escasa. Sin embargo, una

década más tarde se realiza registra ya una coronariografía en más del 48% en el subgrupo de 75 -84 años siguiendo también la línea de otros registros internacionales^{144 154}.

II.-Mejorando las estrategias de prevención cardiovascular a nivel individual: análisis de la capacidad predictiva de diferentes biomarcadores circulantes.

Si la incidencia de IAM se mantiene estable, el envejecimiento de la población tendrá como efecto la aparición de un mayor número absoluto de casos de IAM. Además, muchos de estos casos se presentarán como casos letales extrahospitalarios. En esta situación las estrategias de prevención primaria cardiovascular adquieren un gran protagonismo, tanto las poblacionales como las individuales. La aproximación poblacional define e implementa estrategias que afectan a toda la población generalmente mediante medidas legislativas como pueden ser la ley antitabaco¹⁵⁵, el impuesto sobre bebidas azucaradas en Cataluña¹⁵⁶ o las medidas para controlar la contaminación atmosférica publicadas por la Unión Europea¹⁵⁷. La aproximación individual, se fundamenta en la estimación del riesgo cardiovascular y en la implementación de intervenciones a nivel individual que varían en intensidad atendiendo al riesgo estimado. Las funciones de riesgo cardiovascular son el instrumento que se utiliza para estimar el riesgo cardiovascular. Estas funciones de riesgo son instrumentos válidos pero tienen como limitación una baja sensibilidad. En esta tesis hemos analizado si la inclusión de distintos biomarcadores poco estudiados como la vitamina D y la albúmina plasmática junto con las apolipoproteínas, en la función de riesgo REGICOR mejora la estimación del riesgo y su capacidad predictiva.

La albúmina plasmática y riesgo cardiovascular

Nuestro estudio demuestra como la concentración plasmática de albúmina se asocia de forma inversa e independiente con el riesgo de presentar un acontecimiento coronario durante el seguimiento.

La evidencia científica que indica una relación entre la albúmina y el riesgo coronario, según nuestro conocimiento, se remonta a 1985 cuando se publica por primera vez la relación entre los niveles bajos albúmina plasmática y el IAM y la muerte súbita¹⁵⁸. En 1992 se publicaba el mayor estudio hasta la fecha con un seguimiento entre 9 y 16 años, analizando dicha relación. Los autores afirmaban que concentraciones de albúmina sérica superiores a 4.5 g/dL se asociaban a un reducido riesgo de un evento coronario en hombres (RR = 0,51; IC 95% = 0,36; 0,73) y en mujeres (RR = 0,70; IC 95% = 0,55; 0,88), independiente de los factores de riesgo clásicos¹⁵⁹ y que el riesgo relativo tenía similar magnitud a otros factores de riesgo como el tabaquismo¹⁶⁰. Un metaanálisis publicado en 1998 que incluía datos de 8 estudios con un total de 3770 pacientes confirmaba dicha asociación, observando un riesgo de 1,5 de sufrir un acontecimiento coronario si los niveles de albúmina plasmática caían de 42 g/L a 38 g/L¹²².

Estudios epidemiológicos posteriores, como el estudio ARIC o el Framingham Offspring Study han replicado esta asociación^{161 162}.

Recientemente ha sido publicado un estudio con 7677 individuos donde se demostraba que los niveles bajos de albúmina podrían explicar el 41% del riesgo atribuible poblacional de presentar un primer infarto agudo de miocardio¹⁶³.

A su vez, niveles plasmáticos bajos de albumina pueden determinar, independientemente de otros factores, un aumento de la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo, así como un aumento en el desarrollo de insuficiencia cardiaca en pacientes ingresados por SCA^{164 165}. Otros autores apuntan a una acción sinérgica entre los niveles bajos de albúmina y elevados en PCR

sobre la aparición a largo plazo de acontecimientos cardiovasculares mayores en pacientes sometidos a un intervencionismo coronario¹⁶⁶.

Si se analiza la mortalidad cardiovascular en su conjunto, el *British Regional Heart Study*, ya en 1989, observó que los niveles bajos de albúmina se relacionaban con una mayor mortalidad cardiovascular en individuos varones, concretamente cuando la concentración de albúmina era menor de 40 g/L, la tasa de mortalidad era 23/1000 por año comparado con 4/1000 por año si la concentración era mayor o igual a 48 g/L¹²⁹. Estos resultados se replicaron en el estudio NHANES-I¹⁶⁷, aunque no en otros estudios¹⁶⁸.

A pesar de todas estas evidencias y según nuestro conocimiento, este es el primer estudio en el que se ha evaluado la capacidad predictiva de la albúmina como biomarcador de riesgo coronario. Se ha observado que la inclusión de los niveles de albúmina plasmática en la función de riesgo REGICOR mejora la estimación del riesgo coronario, y reclasifica adecuadamente un porcentaje significativo de la población, especialmente en el grupo de la población con riesgo moderado. La magnitud de la reclasificación es superior a la observada con otros biomarcadores bioquímicos¹⁶⁹ o genéticos¹⁷⁰, y similar a la del calcio intracoronario¹⁷¹.

Aunque no hay un consenso sobre si la concentración de albúmina es solo una variable inespecífica o tiene una relación causal con la enfermedad cardiovascular¹²², sí hay datos que apoyan diferentes mecanismos biológicos y que pueden explicar esta relación: i) la albúmina tiene una capacidad antioxidante y antiinflamatoria, aporta más del 50% del total de la actividad plasmática antioxidante debido a sus grupos sulfidrilo con capacidad para unirse a radicales libres, se une además a la bilirrubina no conjugada formando una molécula que inhibe la peroxidación lipídica e interacciona con factores que regulan los niveles de inflamación arterial^{172,173}; ii) la albúmina transporta ácidos grasos libres y colesterol libre y participa en el transporte reverso de colesterol¹⁷⁴; iii) inhibe la apoptosis endotelial y mejora la función

endotelial^{175 176}; iv) mejora la fibrinólisis, la actividad anticoagulante y ayuda a evitar la agregabilidad plaquetar en estudios in vivo¹⁷⁷.

Además, estudios recientes han demostrado un efecto inhibitorio de la albumina humana sobre la actividad enzimática de la enzima convertidora de angiotensiva¹⁷⁸ con clara y conocida implicación en la iniciación y desarrollo de la aterosclerosis^{179 180 181}.

Sin embargo, también hay que admitir una falta de especificidad en la asociación ya que también se ha comprobado que niveles bajos de albúmina se asocian con mortalidad no cardiovascular y cáncer^{182 183}. Dicha falta de especificidad no debe, a priori, restar poder a la posible hipótesis causal de la hipoalbuminemia. Un ejemplo claro en este sentido es el tabaquismo que afecta a una amplia variedad de enfermedades y es un claro y refutado factor causal de aterosclerosis.

En conclusión, nuestros datos indican que la determinación de los niveles séricos de albúmina puede tener una utilidad clínica, sobre todo en la población con riesgo moderado, para identificar el subgrupo de pacientes con niveles moderado y que pueden tener un riesgo más alto del estimado con las funciones clásicas.

Apolipoproteínas y riesgo cardiovascular

El segundo grupo de biomarcadores analizados son las apolipoproteínas ApoA1, ApoB y su cociente ApoA1/ApoB. En nuestro estudio se observó que el cociente ApoA1/ApoB se asociaba de forma inversa con el riesgo de presentar un acontecimiento coronario, pero esta asociación desaparecía cuando se ajustaba por los factores de riesgo clásicos (colesterol total y colesterol-HDL). Al no existir asociación con el riesgo de acontecimientos coronarios no analizamos su contribución a la mejora en la capacidad predictiva de una función de riesgo clásica.

Esta ratio, o la ratio inversa ApoB/ApoA1, se ha asociado con la aparición de acontecimientos coronarios en varios estudios prospectivos^{184,185}. En el estudio INTERHEART el cociente

ApoB/ApoA1 fue el biomarcador que aportaba un riesgo atribuible poblacional mayor¹⁸⁶ y se sugirió que la ApoB era un marcador más preciso de riesgo cardiovascular que el colesterol no-HDL¹⁸⁷.

En la misma línea, el estudio PREVEND demostró que el cociente ApoB/ApoA1 prácticamente no se atenuaba como factor predictivo por los factores de riesgo clásicos y era mejor predictor que los niveles de LDL-colesterol¹⁸⁸.

Un reciente estudio valoró la aportación a la estratificación de riesgo de la escala SCORE de distintos factores entre los que incluían a las apoproteínas B y A1, no encontró mejoría en la reclasificación aunque no utilizaron el cociente de ellas¹⁸⁹. Sin embargo, un grupo italiano ha podido demostrar que la ApoB y ApoA1 ayudan a la reclasificación del riesgo coronario en pacientes no diabéticos con síndrome metabólico¹⁹⁰.

Por todo lo referido creemos que se debe seguir investigando si las apolipoproteínas como marcadores pro- o antiaterogénicos podrían contribuir a la reclasificación predictiva de nuestros pacientes.

Vitamina D y riesgo cardiovascular

El último apartado de biomarcadores estudiado ha sido el de la vitamina D. En nuestro estudio se observó que los niveles de Vitamina D se asociaban de forma inversa con el riesgo de presentar un acontecimiento coronario, pero esta asociación desaparecía cuando se ajustaba por los factores de riesgo clásicos. Al no existir asociación con el riesgo de acontecimientos coronarios no analizamos su contribución a la mejora en la capacidad predictiva de una función de riesgo clásica.

La vitamina D, es mucho más que una simple reguladora del metabolismo del calcio y el fósforo como hemos apuntado en la introducción, y se relaciona con muchos factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la diabetes, la dislipemia y la hipertensión^{191 192 193}.

Sin embargo la relación entre niveles de Vitamina D y riesgo coronario es muy controvertida. Aunque en los estudios epidemiológicos se ha observado una relación inversa entre los niveles de Vitamina D y el riesgo cardiovascular¹⁹⁴, la inclusión de los niveles de Vitamina D en la función de riesgo en el estudio *Scottish Heart Health Extended Cohort*, no mejoraba su capacidad predictiva¹⁹⁵.

Además, los metaanálisis de los ensayos de suplementación de vitamina D no han demostrado mejoras claras en la presión arterial, la sensibilidad a la insulina o los parámetros lipídicos, lo que podría sugerir según los autores, que el vínculo entre la deficiencia de vitamina D y la enfermedad cardiovascular puede ser un epifenómeno¹⁹⁶. Así, los estudios publicados con suplementación de vitamina D no han demostrado reducción o mejor control de los factores de riesgo cardiovascular¹⁹⁷ ni de los acontecimientos cardiovasculares. En esta misma línea, un reciente estudio publicado con 5110 pacientes a los que se aleatorizó a suplemento de 100000 UI vitamina D3 mensual o placebo y seguidos más de 3 años, no demostró reducción de acontecimientos cardiovasculares¹⁹⁸. Este estudio ha sido objeto de críticas por los niveles relativamente normal-altos de partida de vitamina D así como el tipo de administración escogido¹⁹⁹. Nuevos estudios están en curso para intentar fijar la importancia real de la hipovitaminosis D en la génesis y desarrollo de la enfermedad cardiovascular y su importancia para una mejor estratificación de riesgo.

IMPLICACIONES CLÍNICAS PARA EL FUTURO

IMPLICACIONES CLÍNICAS PARA EL FUTURO

El primer artículo nos da una visión amplia de la importancia del infarto agudo de miocardio en las diferentes franjas de edad y su evolución en las dos últimas décadas. Queda claramente demostrado que la incidencia en el IAM aumenta exponencialmente con la edad aunque se consigue reducirla en el segundo periodo en hombres entre los 65 y los 84 años. La letalidad sigue siendo alta, sobre todo, en edades más allá de los 74 años con un porcentaje muy elevado de letalidad extrahospitalaria sobre la que no se ha conseguido incidir positivamente respecto al primer periodo 1996-1997. Además en la segunda década se detecta un aumento en la carga de pacientes con hipertensión y diabetes respecto a la primera franja estudiada. Las mejoras en el manejo y tratamiento del infarto se han aplicado pero quedan todavía limitadas a edades por debajo de los 84 años.

Por todo lo dicho, son necesarias políticas sanitarias muy intensas para reducir la carga del IAM entre la población mayor a los 64 años y en las mujeres donde se aprecian escasos logros. En este sentido la política anti-tabaco ha demostrado ser muy eficaz. Sin embargo, se advierte también en este trabajo, un aumento de la prevalencia de la hipertensión y diabetes probablemente ligado al sedentarismo. Por tanto, son necesarias acciones y campañas para mejorar el tratamiento y control de las cifras de tensión arterial así como campañas para conseguir un freno en el aumento de la obesidad y diabetes de nuestra población ya desde la infancia.

Nuestro estudio apunta otro claro objetivo, conseguir reducir el peso de la letalidad extrahospitalaria. El artículo demuestra que en nuestra población son prácticamente nulos los cambios en los dos periodos analizados. Se debería implementar campañas poblacionales para el conocimiento de los signos y síntomas que lleven al paciente a un rápido contacto con el sistema sanitario. Además de crear o incrementar la red de desfibriladores automáticos móviles

que permitan a toda la población un rápido acceso a una exitosa desfibrilación ventricular en un tiempo adecuado, aunque su eficacia en nuestro territorio todavía no está demostrada²⁰⁰.

Son necesarios también esfuerzos sostenidos en aplicar los tratamientos basados en la evidencia científica a los pacientes con IAM con edades más avanzadas dado que en estas franjas de edad no se advierten mejoras francas en la letalidad.

El segundo artículo analiza la aportación de tres parámetros bioquímicos a la predicción del riesgo coronario. La principal aportación como hemos remarcado previamente es como la concentración plasmática de albúmina se asocia de forma inversa e independiente con el riesgo de presentar un acontecimiento coronario durante el seguimiento.

Además, los resultados apuntan la posibilidad de que la determinación de la albúmina plasmática ayude a una mejor clasificación de los individuos de riesgo coronario bajo e intermedio aplicando así las medidas preventivas más costosas a los individuos con más riesgo de presentar un acontecimiento coronario en el futuro.

Aunque hay evidencias previas en grandes cohortes de individuos que apoyan la evidencia demostrada en nuestro artículo, en nuestro conocimiento, éste es el primero en aplicar los valores de la albúmina plasmática en el análisis de reclasificación de una función de riesgo clásica y demostrar una significativa y nada despreciable reclasificación en el grupo de riesgo intermedio. Son muy necesarios nuevos estudios poblacionales de mayor envergadura para refutar nuestros hallazgos. Si se confirmaran nuestras observaciones, sería de fácil aplicabilidad en la prevención primaria añadir el valor de dicha proteína plasmática para reclasificar a los individuos en las distintas categorías de riesgo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Primer artículo

1. La tasa de incidencia del infarto agudo de miocardio en mayores de 74 años en la población masculina fue de 3249 en los años 1996-1997 y de 3417 entre los años 2007-2008, si bien es menor en este periodo en la franja de edad entre 75 y 84 años. En mujeres mayores de 74 años la tasa de incidencia del infarto agudo de miocardio en el primer periodo fue de 2070 y de 1960 para los años 2007-2008.
2. La tasa de mortalidad del infarto agudo de miocardio en mayores de 74 años en hombres fue 2516 en los años 1996-1997 y de 2529 en los años 2007-2008, aunque es significativamente menor en el segundo periodo en la franja de 75 a 84 años. En mujeres mayores de 74 años la tasa de mortalidad del infarto agudo de miocardio fue de 1645 en los años 1996-1997 y de 1506 en los años 2007-2008.
3. Las tasas de incidencia del infarto agudo de miocardio son siempre superiores en hombres que en mujeres en todas las franjas de edad pero pasan de un ratio de 5,1-6 a 1,2-1,7.
4. La letalidad poblacional en hombres en el primer periodo fue del 70% en mayores de 74 años y del 82% en la franja de 85 a 94 años y del 58% y 82% en la franja de 85-94 años en el segundo periodo. La letalidad hospitalaria fue del 43% en mayores de 74 años y del 50% en la franja de 85 a 94 años en el primer periodo y del 21% en mayores de 74 años y del 49% en la franja de mayor edad. En mujeres mayores de 74 años la letalidad poblacional fue del 64% y del 85% en la franja de 85 a 94 años en el primer periodo y del 60% y 84% en el segundo periodo. La letalidad hospitalaria fue del 36% en mayores de 74 años y 51% para la franja de más de 85 años, en el primer periodo, y del 27% y 48% en el segundo periodo, respectivamente.

5. En mayores de 74 años comparando los dos periodos analizados se observa una tendencia a una menor incidencia del infarto agudo de miocardio en hombres entre 75 a 84 años, pero no en hombres de más edad, ni en mujeres. En mortalidad la tendencia es a una reducción de la mortalidad en hombres de 75 a 84 años, pero no en hombres de más edad, ni en mujeres. En letalidad poblacional vemos como hay una reducción en hombres de 75 a 84 años, pero no en mayores a 84 años, ni en mujeres. En letalidad hospitalaria también se aprecia una reducción en hombres de 75 a 84 años, pero no en mayores de 84 años, ni en mujeres.
6. El uso de estrategias invasivas y fármacos basados en la evidencia en el manejo de pacientes con IAM disminuyó con la edad. Sin embargo esta diferencia relacionada con la edad desapareció en el periodo 2007 a 2008 para los antiagregantes plaquetarios, los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y estrategias invasivas a excepción de la franja extrema de 85 a 94 años.

Segundo artículo

1. Los niveles bajos de la vitamina D no se asocian de forma independiente a un aumento del riesgo de presentar un acontecimiento coronario.
2. Los valores de ApoB, ApoA1, el cociente ApoA1/ApoB no se asocian de forma independiente con el riesgo de presentar un acontecimiento coronario.
3. Los niveles bajos de albúmina plasmática se asocian de forma independiente a un aumento del riesgo de presentar un acontecimiento coronario.
4. Las concentraciones de albúmina plasmática mejora la capacidad predictiva de la función REGICOR, mejorando la clasificación de la población en las categorías de riesgo, especialmente de los individuos con riesgo moderado.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Fuster V, Ross R, Topol, E J. (1997). *Atherosclerosis y enfermedad arterial coronaria*. Philadelphia. Pennsylvania. USA: Springer-Verlag Ibérica.
- ² Lucena J, Garamendi PM, Nombela L. (2013). Enfermedad coronaria aterosclerótica. En Lucena J (Ed.), *Atlas clínnico-patológico de enfermedades cardiovasculares* (pp. 109). Barcelona, España: Esmon Publicidad.
- ³ Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis as a systemic disease. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:184-95.
- ⁴ Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med*. 2015;278:483-93
- ⁵ Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. 2004; 25:1197-207.
- ⁶ Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011; 473:317–325.
- ⁷ Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6:21A-30A.
- ⁸ Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002; 90:40L-48L.
- ⁹ Skålén K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, Borén J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002; 417:750–754.
- ¹⁰ Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994; 89:2462-78.
- ¹¹ Komaroff AL. The Microbiome and Risk for Atherosclerosis. *JAMA*. Published online May 14, 2018. doi:10.1001/jama.2018.5240.
- ¹² Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-26.
- ¹³ Hansson GK, Holm J, Jonasson L. Detection of activated t lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol*. 1989; 135:169–175.
- ¹⁴ Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15:1512-31.
- ¹⁵ Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371–5.
- ¹⁶ Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2011; 12:204–212.
- ¹⁷ Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2014; 114:1867–1879.

-
- ¹⁸ Tabas, I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nature Rev. Immunol.* 2010; 10:36–46.
- ¹⁹ Badimon L, Suades R, Arderiu G, Peña E, Chiva-Blanch G, Padró T. Microvesicles in Atherosclerosis and Angiogenesis: From Bench to Bedside and Reverse. *Front Cardiovasc Med.* 2017; 4:77.
- ²⁰ Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, Farb A, Guerrero LJ, Hayase M, Kutys R, Narula J, Finn AV, Virmani R. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003; 349:2316–2325.
- ²¹ Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation.* 1996; 93:1354–1363.
- ²² Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J.* 2013; 34:719–728
- ²³ Sugiyama T, Yamamoto E, Bryniarski K, Xing L, Lee H, Isobe M, Libby P, Jang IK. Nonculprit Plaque Characteristics in Patients With Acute Coronary Syndrome Caused by Plaque Erosion vs Plaque Rupture: A 3-Vessel Optical Coherence Tomography Study. *JAMA Cardiol.* 2018; 3:207-214.
- ²⁴ Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. *Eur Heart J.* 2015; 36:2984-7.
- ²⁵ Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262–1275.
- ²⁶ Libby P. Molecular and cellular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2009; 50: S352-7.
- ²⁷ Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989; 86:2839–2843.
- ²⁸ O'Donnell CJ, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:299-310.
- ²⁹ Kannel WB, Sorlie P, Gordon T. Labile hypertension: a faulty concept? The Framingham study. *Circulation.* 1980;61:1183-7
- ³⁰ Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham study. *Circulation.* 1980; 61:1179-82.
- ³¹ Curmi PA, Juan L, Tedgui A. Effect of transmural pressure on low density lipoprotein and albumin transport and distribution across the intact arterial wall. *Circ Res.* 1990; 66:1692-702.
- ³² Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int J Inflamm.* 2014; 2014:689360.
- ³³ Williams PT, Fortmann SP, Terry RB, Garay SC, Vranizan KM, Ellsworth N, Wood PD. Associations of dietary fat, regional adiposity, and blood pressure in men. *JAMA.* 1987; 257:3251-6.
- ³⁴ Reaven GM, Hoffman BB. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension? *Lancet.* 1987; 2:435-7.
- ³⁵ Boulanger CM, Tanner FC, Béa ML, Hahn AW, Werner A, Lüscher TF. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res.* 1992; 70:1191-7.

-
- ³⁶ Varadharaj S, Kelly OJ, Khayat RN, Kumar PS, Ahmed N, Zweier JL. Role of Dietary Antioxidants in the Preservation of Vascular Function and the Modulation of Health and Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2017; 4:64.
- ³⁷ Michael Pittilo R. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *Int J Exp Pathol*. 2000; 81:219-30.
- ³⁸ Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med*. 2016; 26:515-23.
- ³⁹ Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989; 298:784-788.
- ⁴⁰ Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375:2215–22.
- ⁴¹ Oronson D, Rayfield EJ. (1997). Diabetes y obesidad. En Fuster V, Ross R, Topol, E J. (Ed) *Atherosclerosis y enfermedad arterial coronaria*. (pp. 347-348) Philadelphia. Pennsylvania. USA. Springer-Verlag Ibérica.
- ⁴² Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007; 357:2109-22.
- ⁴³ Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012; 380:572-80.
- ⁴⁴ Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010; 375(9726):1634-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60545-4. Erratum in: *Lancet*. 2010; 376(9735):90. Kastelein, J J [added].
- ⁴⁵ Bosch X. (2012). Cardiopatía isquémica. En Farreras P, Rozman C. (Ed.) *Medicina Interna XVII*. (pp. 471-492). Barcelona, España. Elsevier.
- ⁴⁶ http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/
- ⁴⁷ Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, Naghavi M. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;1 29:1483-92.
- ⁴⁸ Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016; 4:256.
- ⁴⁹ European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Disponible en: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>
- ⁵⁰ Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics–2014 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 1 29: e28–292.

-
- ⁵¹ Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, Quesada M, Martí R, Sala J, Marrugat J, Capewell S. [Analyzing the coronary heart disease mortality decline in a Mediterranean population: Spain 1988-2005]. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:988-96.
- ⁵² Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137:e67-e492.
- ⁵³ Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol*. 2013; 168:934-45.
- ⁵⁴ Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013; 66:472-81.
- ⁵⁵ Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2016. Disponible en: http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf.
- ⁵⁶ Tsao CW, Vasan RS. Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2015; 44:1800-13.
- ⁵⁷ Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mähönen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, Keil U. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000; 355:688-700.
- ⁵⁸ Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A, Fiol M, Moreno-Iribas C, Pérez G, Arteagoitia JM, Cirera L, Cabadés A, Vega G, Ayestarán JI, García V, Hurtado-de-Saracho I, García J, Zurriaga O, Muñoz J, Sala J; Investigación Búsqueda Específica y Registro de; Isquemia Coronaria Aguda Investigators. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19:831-9.
- ⁵⁹ Sans S, Puigdefábregas A, Paluzie G, Monterde D, Balaguer-Vintró I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J*. 2005; 26:505-15.
- ⁶⁰ Gil M, Martí H, Elosúa R, Grau M, Sala J, Masiá R, Pérez G, Roset P, Bielsa O, Vila J, Marrugat J. [Analysis of trends in myocardial infarction case-fatality, incidence and mortality rates in Girona, Spain, 1990-1999]. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:349-56.
- ⁶¹ Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferrières J, Kirchberger I, Laks T, Havulinna AS, Ruidavets JB, Ferrario MM, Meisinger C, Elosua R, Marrugat J; Acute Myocardial Infarction Trends in Europe (AMITIE) Study Investigators. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart*. 2015; 101:1413-21.
- ⁶² Ferreira-González I. The epidemiology of coronary heart disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014; 67:139-44.

-
- ⁶³ Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:948-54.
- ⁶⁴ Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986; 111:383-90.
- ⁶⁵ Marrugat J, Sala J, Manresa JM, Gil M, Elosua R, Pérez G, Albert X, Pena A, Masiá R; REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction population incidence and in-hospital management factors associated to 28-day case-fatality in the 65 year and older. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19:231-7.
- ⁶⁶ Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016; 4:256.
- ⁶⁷ Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:e38-360.
- ⁶⁸ Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010; 362:2155–2165.
- ⁶⁹ Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016; 37:3232-3245.
- ⁷⁰ López-Bescós L, Cosín J, Elosua R, Cabadés A, de los Reyes M, Arós F, Diago JL, Asín E, Castro-Beiras A, Marrugat J. The prevalence of angina and cardiovascular risk factors in the different autonomous communities of Spain: the PANES Study. *Prevalencia de Angina en España*. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52:1045-56.
- ⁷¹ Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006; 27:1610-9.
- ⁷² Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. European Heart Network, Brussels. Disponible en: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.
- ⁷³ Sicras-Mainar A, Fernández de Bobadilla J, Navarro-Artieda R, Martín I, Varela-Moreno C. [Morbi-mortality and use of recourses after acute coronary syndrome in a Spanish population]. *Rev Clin Esp*. 2011; 211:560-71.
- ⁷⁴ Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006; 27:1610-9.
- ⁷⁵ Lang K, Korn JR, Simko RJ, Zachry WM, Patel NV, Nair R, et al. Development of an interactive model of the burden of future coronary heart disease from an employer perspective. *JOEM*. 2010; 52: 851.
- ⁷⁶ Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ*. 2012; 344:d8059.
- ⁷⁷ McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011; 124:40–47.

⁷⁸ Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, Arós F, Rodríguez JJ, Sánchez PL, Bueno H; MASCARA study research team. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61:803-16.

⁷⁹ Arós F, Heras M, Vila J, Sanz H, Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Cuñat J, López-Bescós L, Cabadés A, Loma-Osorio A, Marrugat J; en representación de los investigadores de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. [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*. 2011; 64:972-80.

⁸⁰ Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, Marco E, Melgares R, Cuñat de la Hoz J, Fernández-Ortiz A; investigators of DIOCLES study. Prognosis and management of acute coronary syndrome in Spain in 2012: the DIOCLES study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015; 68:98-106.

⁸¹ A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article/154/1/93/117432>.

⁸² Elosua R. Cardiovascular risk functions: usefulness and limitations. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67:77-9.

⁸³ Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 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*. 2016;37:2315-81.

⁸⁴ Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1987; 59:G91-4 [fe de errores en: *Am J Cardiol*. 1987; 60:A11].

⁸⁵ Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47.

⁸⁶ D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117:743-53.

⁸⁷ Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, Solanas P, Cerdón F, Ramos R, Sala J, Masiá R, Kannel WB. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003; 57:634-8.

⁸⁸ Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, Jorgensen T. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 2002; 31:817-22.

⁸⁹ 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 Münster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002; 105:310-5. Erratum in: *Circulation* 2002; 105:900.

⁹⁰ Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, DeBacker G, De Bacquer D, Tell GS, Njolstad I, Graham IM; SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23:1093-103.

-
- ⁹¹ Brotons C, Moral I, Soriano N, Cuixart L, Osorio D, Bottaro D, Puig M, Joaniquet X, Marcos A, Casasa A. Impact of using different SCORE tables for estimating cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014; 67:94-100.
- ⁹² Baena-Díez JM, Subirana I, Ramos R, Gómez de la Cámara A, Elosua R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, Rigo F, Tormo-Díaz MJ, Moreno-Iribas C, Cabré JJ, Segura A, Lapetra J, Quesada M, Medrano MJ, González-Diego P, Frontera G, Gavrilá D, Ardanaz E, Basora J, García JM, García-Lareo M, Gutiérrez-Fuentes JA, Mayoral E, Sala J, R Degano I, Francès A, Castell C, Grau M, Marrugat J. Validity Assessment of Low-risk SCORE Function and SCORE Function Calibrated to the Spanish Population in the FRESCO Cohorts. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017. pii: S1885-5857(17)30259-1. doi: 10.1016/j.rec.2017.03.030. [Epub ahead of print].
- ⁹³ Mortensen MB, Falk E. Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2017; 38:2259-2263.
- ⁹⁴ Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, Carbayo JA, Gavrilá D, Moral I, Tuomilehto J, Muñoz J; ERICE study group. The ERICE-score: the new native cardiovascular score for the low-risk and aged Mediterranean population of Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015; 68:205-15.
- ⁹⁵ Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, Nam BH, Ramos R, Sala J, Solanas P, Cordon F, Gené-Badia J, D'Agostino RB; VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007; 61:40-7. Erratum in: *J Epidemiol Community Health*. 2007; 61:655.
- ⁹⁶ Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, Rigo F, Tormo Díaz MJ, Moreno-Iribas C, Cabré JJ, Segura A, Baena-Díez JM, de la Cámara AG, Lapetra J, Grau M, Quesada M, Medrano MJ, González Diego P, Frontera G, Gavrilá D, Aicua EA, Basora J, García JM, García-Lareo M, Gutierrez JA, Mayoral E, Sala J, D'Agostino R, Elosua R; FRESCO Investigators. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESCO Study. *Prev Med*. 2014; 61:66-74.
- ⁹⁷ Lauer MS. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: the high public burden of low individual risk. *JAMA* 2007; 297:1376–1378.
- ⁹⁸ Marrugat J, Elosua R, Icaza G, Morales-Salinas A, Dégano I. Practicality of cardiovascular risk functions. *Medwave* 2016; 16(Suppl 4):e6792.
- ⁹⁹ Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89 –95.
- ¹⁰⁰ Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007; 115:949 –52.
- ¹⁰¹ Koenig W. Cardiovascular biomarkers: added value with an integrated approach? *Circulation* 2007; 116:3–5.
- ¹⁰² Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clin Chem*. 2012; 58:72-82.
- ¹⁰³ Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2011; 123:551– 65.
- ¹⁰⁴ Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157–72.
- ¹⁰⁵ Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006; 355:2631-9.

-
- ¹⁰⁶ Onda T, Inoue K, Suwa S, Nishizaki Y, Kasai T, Kimura Y, Fukuda K, Okai I, Fujiwara Y, Matsuoka J, Sumiyoshi M, Daida H. Reevaluation of cardiac risk scores and multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death in the drug-eluting stent era. *Int J Cardiol.* 2016; 219:180-5.
- ¹⁰⁷ Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/ American Heart Association Cholesterol Management Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66:1657-1668.
- ¹⁰⁸ Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis.* 2012; 225:444-9.
- ¹⁰⁹ Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Is the superiority of apoB over non-HDL-C as a marker of cardiovascular risk in the INTERHEART study due to confounding by related variables? *J Clin Lipidol* 2013; 7:626–31.
- ¹¹⁰ Sniderman AD, Islam S, McQueen M, Pencina M, Furberg CD, Thanassoulis G, Yusuf S. Age and Cardiovascular Risk Attributable to Apolipoprotein B, Low-Density Lipoprotein Cholesterol or Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5 (10).
- ¹¹¹ Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017; 38:2459-2472.
- ¹¹² Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med.* 2004; 42:1355-63.
- ¹¹³ Milazzo V, De Metrio M, Cosentino N, Marenzi G, Tremoli E. Vitamin D and acute myocardial infarction. *World J Cardiol.* 2017; 9:14-20.
- ¹¹⁴ Lund B, Badskjaer J, Lund B, Soerensen OH. Vitamin D and ischaemic heart disease. *Horm Metab Res* 1978; 10: 553-556.
- ¹¹⁵ Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 559-563.
- ¹¹⁶ Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-511.
- ¹¹⁷ Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, Boehm BO, Dobnig H. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3927-3935.
- ¹¹⁸ Muller K, Haahr PM, Diamant M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine.* 1992; 4:506–512.
- ¹¹⁹ Canning MO, Grotenhuis K, de Wit H, et al. 1-alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)(2)D(3)) hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes. *Eur J Endocrinol.* 2001; 145:351–357.

-
- ¹²⁰ Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002; 110:229–238.
- ¹²¹ Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner DG. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest*. 1996; 97:1577-88.
- ¹²² Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279:1477-82.
- ¹²³ Halliwell B. Albumin--an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol*. 1988; 37:569-71.
- ¹²⁴ Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett*. 2008; 582:1783-7.
- ¹²⁵ Zhang WJ, Frei B. Albumin selectively inhibits TNF alpha-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human aortic endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2002; 55:820-9.
- ¹²⁶ He P, Curry FE. Albumin modulation of capillary permeability: role of endothelial cell [Ca²⁺]_i. *Am J Physiol*. 1993; 265:H74-82.
- ¹²⁷ Jørgensen KA, Stoffersen E. On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res*. 1980; 17:13-8.
- ¹²⁸ Djoussé L, Rothman KJ, Cupples LA, Levy D, Ellison RC. Serum albumin and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2002; 106:2919-24.
- ¹²⁹ Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *Lancet*. 1989; 2:1434-6. Erratum in: *Lancet* 1990; 335(8682):180.
- ¹³⁰ Wada H, Dohi T, Miyauchi K, Shitara J, Endo H, Doi S, Naito R, Konishi H, Tsuboi S, Ogita M, Kasai T, Okazaki S, Isoda K, Suwa S, Daida H. Impact of serum albumin levels on long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2017; 32:1085-1092.
- ¹³¹ Kubo S, Kitamura A, Imano H, et al. Serum Albumin and High-Sensitivity C-reactive Protein are Independent Risk Factors of Chronic Kidney Disease in Middle-Aged Japanese Individuals: the Circulatory Risk in Communities Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2016; 23:1089-1098. doi:10.5551/jat.33530.
- ¹³² Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, Subirana I, Fitó M, Elosua R. [Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study]. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:385-94.
- ¹³³ Marrugat J, Sala J, Manresa JM, et al. Acute myocardial infarction population incidence and in-hospital management factors associated to 28-day case-fatality in the 65 year and older. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19:231–237.
- ¹³⁴ Rosengren A, Spetz CL, Köster M, Hammar N, Alfredsson L, Rosén M. Sex differences in survival after myocardial infarction in Sweden; data from the Swedish National Acute Myocardial Infarction Register. *Eur Heart J*. 2001; 22:314–322.
- ¹³⁵ Salomaa V, Ketonen M, Koukkunen H, et al. The effect of correcting for troponins on trends in coronary heart disease events in Finland during 1993-2002: the FINAMI study. *Eur Heart J*. 2006; 27:2394–2399.

-
- ¹³⁶ Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ*. 2012; 344:d8059.
- ¹³⁷ Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, Cordón F, Sala J, Juvinyà D, Cerezo C, Fitó M, Vila J, Covas MI, Marrugat J. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14:653-9. Erratum in: *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008; 15:502.
- ¹³⁸ Tziomalos K, Giampatzis V, Baltatzi M, Efthymiou E, Psianou K, Papastergiou N, Magkou D, Bougatsa V, Savopoulos C, Hatzitolios AI. Sex-specific differences in cardiovascular risk factors and blood pressure control in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16:309-12.
- ¹³⁹ Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, Lindley KJ, Vaccarino V, Wang TY, Watson KE, Wenger NK; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:916-47.
- ¹⁴⁰ Valero Juan LF. [Gender differences according to cardiovascular diseases]. *Rev Clin Esp*. 2012; 212:471-2.
- ¹⁴¹ Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015; 116:1887–1906.
- ¹⁴² Dudas K, Lappas G, Stewart S, Rosengren A. Trends in out-of-hospital deaths due to coronary heart disease in Sweden (1991 to 2006). *Circulation*. 2011; 123:46–52.
- ¹⁴³ De la Torre Hernández JM, Brugaletta S, Gómez Hospital JA, et al. Primary Angioplasty in Patients Older Than 75 Years. Profile of Patients and Procedures, Outcomes, and Predictors of Prognosis in the ESTROFA IM + 75 Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70:81–87.
- ¹⁴⁴ Pagé M, Doucet M, Eisenberg MJ, Behloul H, Pilote L. Temporal trends in revascularization and outcomes after acute myocardial infarction among the very elderly. *CMAJ*. 2010; 182:1415-20.
- ¹⁴⁵ Gnani R, Rusciani R, Dalmaso M, Giammaria M, Anselmino M, Roggeri DP, Roggeri A. Gender, socioeconomic position, revascularization procedures and mortality in patients presenting with STEMI and NSTEMI in the era of primary PCI. Differences or inequities? *Int J Cardiol*. 2014; 176:724-30.
- ¹⁴⁶ Chandrasekhar J, Baber U, Sartori S, Faggioni M, Aquino M, Kini A, Weintraub W, Rao S, Kapadia S, Weiss S, Strauss C, Toma C, Muhlestein B, DeFranco A, Efron M, Keller S, Baker B, Pocock S, Henry T, Mehran R. Sex-related differences in outcomes among men and women under 55 years of age with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: Results from the PROMETHEUS study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011; 89:629-637.
- ¹⁴⁷ Weaver WD, White HD, Wilcox RG, Aylward PE, Morris D, Guerci A, Ohman EM, Barbash GI, Betriu A, Sadowski Z, Topol EJ, Califf RM. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: GUSTO-I investigators. *JAMA*. 1996; 275:777–782.
- ¹⁴⁸ McGovern PG, Jacobs Jr DR, Shahar E, et al. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation*. 2001; 104:19–24.

¹⁴⁹ Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD, Blaxill J, Greenwood DC, Fox KA, West RM. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003-2010. *Eur Heart J*. 2012; 33:630-9.

¹⁵⁰ Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2005; 149:67–73.

¹⁵¹ Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010; 362:2155–2165.

¹⁵² Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res*. 2016;118: 535-46.

¹⁵³ Bueno H, Betriu A, Heras M, Alonso JJ, Cequier A, García EJ, López-Sendón JL, Macaya C, Hernández-Antolín R; TRIANA Investigators. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J*. 2011; 32:51-60.

¹⁵⁴ Wasser J, Goldberg R, Spencer F, et al. Multidecade-long trends (1986–2005) in the utilization of coronary reperfusion and revascularization treatment strategies in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Coron Artery Dis* 2009; 20:71-80.

¹⁵⁵ Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. BOE núm. 309 Martes 27 diciembre 2005: 42241. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2005-21261>.

¹⁵⁶ Reglament de l'impost sobre begudes ensucrades envasades. DOGC el Decret 73/2017, de 20 de juny. Disponible en: <https://atc.gencat.cat/ca/agencia/noticies/detall-noticia/Publica-DOGC-Reglament-IBEE>.

¹⁵⁷ A Clean Air Programme for Europe. Disponible en: http://ec.europa.eu/environment/air/clean_air/index.htm.

¹⁵⁸ Richard JL, Warnet JM, Ducimetière P. [Decreased levels of the albumin-alpha-1-globulin fraction of serum proteins, risk factor for ischemic cardiopathy]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1985; 33:347-51.

¹⁵⁹ Gillum RF, Makuc DM. Serum albumin, coronary heart disease, and death. *Am Heart J*. 1992; 123:507-13.

¹⁶⁰ Gillum RF. Assessment of serum albumin concentration as a risk factor for stroke and coronary disease in African Americans and whites. *J Natl Med Assoc*. 2000; 92:3-9.

¹⁶¹ Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR, et al. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2000; 151:468-77.

¹⁶² Djousse L, Rothman KJ, Cupples LA, et al. Serum albumin and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2002; 106:2919-24.

¹⁶³ Yang Q, He YM, Cai DP, Yang XJ, Xu HF. Risk burdens of modifiable risk factors incorporating lipoprotein (a) and low serum albumin concentrations for first incident acute myocardial infarction. *Sci. Rep*. 2016; 6:35463.

-
- ¹⁶⁴ González-Pacheco H, Amezcua-Guerra LM, Sandoval J, et al. Prognostic implications of serum albumin levels in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2017; 119: 951–8.
- ¹⁶⁵ Plakht Y, Gilutz H, Shiyovich A. Decreased admission serum albumin level is an independent predictor of long-term mortality in hospital survivors of acute myocardial infarction. Soroka Acute Myocardial Infarction II (SAMI-II) project. *Int J Cardiol*. 2016; 219: 20-4.
- ¹⁶⁶ Wada H, Dohi T, Miyauchi K, Doi S, Naito R, Konishi H, Tsuboi S, Ogita M, Kasai T, Okazaki S, Isoda K, Suwa S, Daida H. Independent and Combined Effects of Serum Albumin and C-Reactive Protein on Long-Term Outcomes of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J*. 2017; 81:1293-1300.
- ¹⁶⁷ Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. Relation between serum albumin concentration and stroke incidence and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1994; 140:876-88.
- ¹⁶⁸ Law MR, Morris JK, Wald NJ, Hale AK. Serum Albumin and Mortality in the BUPA Study. *Int J Epidemiol* 1994; 23:38-41.
- ¹⁶⁹ Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation*. 2010; 121:2388-97.
- ¹⁷⁰ Iribarren C, Lu M, Jorgenson E, et al. Clinical Utility of Multimarker Genetic Risk Scores for Prediction of Incident Coronary Heart Disease: A Cohort Study Among Over 51 Thousand Individuals of European Ancestry. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016; 9:531-540.
- ¹⁷¹ Gepner AD, Young R, Delaney JA, Budoff MJ, Polak JF, Blaha MJ, Post WS, Michos ED, Kaufman J, Stein JH. Comparison of Carotid Plaque Score and Coronary Artery Calcium Score for Predicting Cardiovascular Disease Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(2).
- ¹⁷² Neuzil J, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient antioxidants for ascorbic acid, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1994; 269:16712-16719.
- ¹⁷³ Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med* 2016;9; 229-255.
- ¹⁷⁴ Sankaranarayanan S, de la Llera-Moya M, Drazul-Schrader D, Phillips MC, Kellner-Weibel G, Rothblat GH. Serum albumin acts as a shuttle to enhance cholesterol efflux from cells. *J Lipid Res*. 2013; 54:671-6.
- ¹⁷⁵ Zoellner H, Höfler M, Beckmann R, et al. Serum albumin is a specific inhibitor of apoptosis in human endothelial cells. *J Cell Sci*. 1996; 109:2571-80.
- ¹⁷⁶ Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med*. 2018; 52:8-12.
- ¹⁷⁷ Paar M, Rossmann C, Nussold C, et al. Anticoagulant action of low, physiologic, and high albumin levels in whole blood. Hagemeyer CE, ed. *PLoS ONE*. 2017; 12:e0182997. doi:10.1371/journal.pone.0182997.
- ¹⁷⁸ Fagyas M, Uri K, Siket IM, Fülöp GÁ, Csató V, Daragó A, Boczán J, Bányai E, Szentkirályi IE, Maros TM, Szerafin T, Édes I, Papp Z, Tóth A. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) II: albumin suppresses angiotensin converting enzyme (ACE) activity in human. *PLoS One*. 2014; 9:e87844.

-
- ¹⁷⁹ Chen X, Lu H, Zhao M, Tashiro K, Cassis LA, Daugherty A. Contributions of leukocyte angiotensin-converting enzyme to development of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33:2075-80.
- ¹⁸⁰ Chobanian AV, Dzau VJ. Renin angiotensin system and atherosclerotic vascular disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease.* Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:237-42
- ¹⁸¹ Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia: autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992; 90: 456-61.
- ¹⁸² Charlton KE, Lambert EV, Kreft J. Physical activity, change in blood pressure and predictors of mortality in older South Africans--a 2-year follow-up study. *S Afr Med J.* 1997;87:1124-30.
- ¹⁸³ Deme D, Telekes A. [Prognostic importance of albumin in oncology]. *Orv Hetil.* 2018;159:96-106.
- ¹⁸⁴ Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA.* 2012; 307:2499-506.
- ¹⁸⁵ Parish S, Offer A, Clarke R, et al. Lipids and Lipoproteins and Risk of Different Vascular Events in the MRC/BHF Heart Protection Study. *Circulation.* 2012; 125:2469-2478.
- ¹⁸⁶ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364:937-52.
- ¹⁸⁷ Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis.* 2012; 225:444-9.
- ¹⁸⁸ Kappelle PJ, Gansevoort RT, Hillege JL, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP; PREVEND study group. Apolipoprotein B/A-I and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratios both predict cardiovascular events in the general population independently of nonlipid risk factors, albuminuria and C-reactive protein. *J Intern Med.* 2011; 269:232-42.
- ¹⁸⁹ Graversen P, Abildstrøm SZ, Jespersen L, Borglykke A, Prescott E. Cardiovascular risk prediction: Can Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) be improved by adding simple risk markers? Results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23:1546-56.
- ¹⁹⁰ Gianfagna F, Veronesi G, Guasti L, Chambless LE, Brambilla P, Corrao G, Mancia G, Cesana G, Ferrario MM. Do apolipoproteins improve coronary risk prediction in subjects with metabolic syndrome? Insights from the North Italian Brianza cohort study. *Atherosclerosis.* 2014; 236:175-81.
- ¹⁹¹ Baz-Hecht M, Goldfine AB. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17:113-9.
- ¹⁹² Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1159-65.
- ¹⁹³ Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49:1063-9.

¹⁹⁴ Perna L, Schöttker B, Holleccek B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events: a prospective study with repeated measurements. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:4908-15.

¹⁹⁵ Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Hughes M, Anderson A, Kennedy G, Belch J, Kuulasmaa K; MORGAM Investigators. Prime mover or fellow traveller: 25-hydroxy vitamin D's seasonal variation, cardiovascular disease and death in the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Int J Epidemiol.* 2015; 44:1602-12.

¹⁹⁶ Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70:89-100.

¹⁹⁷ Makariou SE, Elisaf M, Challa A, Tentolouris N, Liberopoulos EN. No effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk factors in subjects with metabolic syndrome: a pilot randomised study. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2017; 2:e52-e60.

¹⁹⁸ Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, Murphy J, Khaw KT, Camargo CA Jr. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017; 2:608-616.

¹⁹⁹ Zittermann A, Pilz S. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risk. *JAMA Cardiol.* 2017; 2:1280-1281.

²⁰⁰ Loma-Osorio P, Nuñez M, Aboal J, Bosch D, Batlle P, Ruiz de Morales E, Ramos R, Brugada J, Onaga H, Morales A, Olivet J, Brugada R. The Girona Territori Cardioprotegit Project: Performance Evaluation of Public Defibrillators. *Rev Esp Cardiol* 2018; 71:79-85.

