

PREDICCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓN DE 75 O MÁS AÑOS DEL MEDITERRÁNEO

Lidia Elizabeth Guzmán Heras

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

**Predicción del riesgo cardiovascular en
población de 75 o más años del
Mediterráneo**

Lidia Elizabeth Guzmán Heras

2023



TESIS DOCTORAL

**Predicción del riesgo cardiovascular en
población de 75 o más años del
Mediterráneo**

Lidia Elizabeth Guzmán Heras

2023

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA

MOLECULAR, BIOMEDICINA Y SALUD

Director y tutor: Dr. Rafel Ramos Blanes

Memoria presentada para obtener el título de doctora por la Universitat de Girona



El Dr. Rafel Ramos Blanes, catedràtic de Medicina de Família de la Universitat de Girona i coordinador de la Unitat de Recerca D'Atenció Primària de Girona,

DECLARO:

Que el treball titulat “**Predicción del riesgo cardiovascular en población de 75 o más años del Mediterráneo**”, que presenta Lidia Elizabeth Guzmán Heras per a l'obtenció del títol de doctora, ha estat realitzat sota la meva direcció.

I, perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signo aquest document.

Dr. Rafel Ramos Blanes

Girona, 21 de abril del 2023

Dedicatoria

A todas las mujeres ecuatorianas que tengan o hayan tenido el sueño de cursar un doctorado en el extranjero y que por algún motivo no pueden o no pudieron.

Agradecimientos

“He tenido la suerte de vivir en dos países. Hace cuatro años llegué llena de ilusiones al segundo, y para regocijo de mi familia en el primero, me he mantenido, sana y salva. Gracias a mi equipo Maluquer por guiarme en este viaje de descubrimiento”.

A Rafel, a mi director de tesis per a donar-me l'oportunitat de treballar en aquest projecte i pels seus coneixements i professionalitat.

A Jordi i Marc, per fer possible el impossible en aquesta tesi.

A Ruth, per la seva confiança, accessibilitat i per totes les abraçades i encara més d'aquells que ens permetia el grup bombolla en la pandèmia.

A Lía i María, per la seva proximitat, ajuda i les tantes tertúlies de ciència i de la vida.

Als companys de feina, Lluís, Anna, Cesc, Gina, Joseph Maria, Eric, Nurí per la seva espontaneïtat de fer un dia a dia d'oficina més alegre.

A Anní, la meua companya de run-run a la feina, de caminades per les muntanyes catalanes i pels molts vermutats d'empoderament femení.

A Francesc, per la teua companyia incondicional en aquest procés i perquè sense tu no hauria conegut la vida a Girona de la mateixa manera.

A Saúl, por tu amistad, ayuda desinteresada y confianza para emprender proyectos de ciencia con nuestro Ecuador.

A mis mejores amigas, María José y Kerly, las mejores compañeras y amigas virtuales posibles. A mis buenas amigas Aleja y Alexa, gracias por aparecer en mi vida y por todas las experiencias vividas juntas en Girona.

A mi gente de Terrassa, por levantarme el ánimo y darme las fuerzas necesarias para empear una siguiente semana con optimismo y alegría.

A mi familia, por su amor incondicional y por los momentos que esta tesis nos haya podido robar. Especialmente a mi madre, tu que eres el pilar de mi vida, el amor sin condiciones, gracias infinitas.

Finalment, a tots els altres amics que m'han acompanyat durant el desenvolupament d'aquesta tesi.

Finalmente, a todos los amigos que me acompañaron durante el desarrollo de esta tesis.

A tots vostès, el meu més sincer agraïment.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Trabajos científicos derivados del contenido de esta tesis hasta la actualidad:

Comunicación Oral 1:

V Jornades d'Investigadors Predoctorals de la UdG (2021)

Lidia Guzmán, Lía Alves-Cabratosa, Marc Comas-Cufí, Anna Ponjoan, Ruth Martí-Lluch, Jordi Blanch, Rafel Ramos. **The role of lipid levels in the incidence of coronary and cerebrovascular diseases in a low coronary risk population.** Girona, 14-17 de junio del 2021.

Comunicación Oral 2:

Conference paper, Congreso de la Sociedad Española de Cardiología (2021)

Lidia Elizabeth Guzmán, Jordi Blanch i Font, Marc Comas Cufí, Anna Ponjoan Thans, Lía Alves Cabratosa, Ruth Martí Lluch y Rafael Ramos Blanes. **Asociación entre los niveles de lípidos y la incidencia de enfermedad cardiovascular en población mediterránea de 75 o más años.** Rev. Española de Cardiología. 2021;74 (Supl 1):74–6. Zaragoza, 28-30 de octubre del 2021

Comunicación Oral 3:

V Congreso Internacional de Ciencia y Tecnología, CTEC (2022)

Lidia Elizabeth Guzmán, Saúl Lema y Santiago Zamora Larreategui. **Implicación clínica de la utilización de la nueva calculadora de riesgo cardiovascular SCORE2-OP en población ecuatoriana de 70 o más años.** Machala-El Oro-Ecuador, 14-18 de noviembre del 2022.

ABREVIATURAS

AHA, American Health Association.
ARA-II, Antagonistas del Receptor de Angiotensina II.
ATC, anatómico, terapéutico y químico

CT, Colesterol total.
cHDL, Colesterol de lipoproteína de alta densidad.
cLDL, Colesterol de lipoproteína de baja densidad.
cVLDL, Lipoproteína de muy baja densidad

DM, Diabetes mellitus.
DS, Desviación estándar

ECA, Ensayo clínico aleatorizado.
ECV, Enfermedad cardiovascular.
EPOC, Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica.
ERC, Enfermedad renal crónica.
ESC, *European Society of Cardiology*.
ESH, *European Society of Hypertension*.

FG, Filtrado glomerular.
FRCV, Factor de riesgo cardiovascular.

GND, prueba Greenwood-Nam-D'Agostino

HF, Hipercolesterolemia familiar.
HTA, Hipertensión arterial.
HSA, Hipertensión sistólica aislada.
HR, Hazard ratio.

IAM, Infarto agudo de miocardio.
IC, Intervalo de confianza.
ICC, Índice de comorbilidad de Charlson.
ICD, Clasificación internacional de enfermedades.
IECA, Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.
IMC, Índice de masa corporal.
ln, Logaritmo natural.
INE, Instituto Nacional de Estadística.

PA, Presión arterial.
PP, Prevención primaria.

SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation.

SCORE2-OP, Systematic COronary Risk Evaluation 2 Older Persons.

SIDIAP, Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria.

SRA, Agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina.

TFG, Tasa de filtrado glomerular.

TSN, Terapia de sustitución de nicotina.

NNT, Número (de personas que es) necesario tratar.

REGICOR, Registre Gironí del Cor

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Lista de Tablas:

Tabla 1. Clasificación de la presión arterial clínica (en consulta).	8
Tabla 2. Estratificación del riesgo cardiovascular del paciente hipertenso	9
Tabla 3. Ecuaciones de predicción de riesgo cardiovascular disponibles para la población de edad avanzada en España.	14
Tabla 4. Método paso a paso para estimar el riesgo de ECV a 10 años	30
Tabla 5. Características basales de la población del estudio del cLDL y la incidencia de eventos de ECV	33
Tabla 6. Características basales de la población del estudio de la validación de la función SCORE2-OP	40
Tabla 7. Coeficientes y cocientes de riesgo de subdistribución para eventos de ECV a 10 años de los modelos SCORE2-OP y best Fine-Gray model. Hombres	41
Tabla 8. Coeficientes y cocientes de riesgo de subdistribución para eventos de ECV a 10 años de los modelos SCORE2-OP y best Fine-Gray model. Mujeres	42
Tabla 9. Valores basales de la cohorte de derivación de la función CARDIORISK.CAT	44
Tabla 10. Coeficientes y cocientes de riesgo del modelo multiestado de la función de riesgo cardiovascular para la incidencia de enfermedad cardiovascular mortal o no mortal a 10 años ajustado por las variables predictoras.....	45
Tabla 11. Valores basales de la cohorte de validación de la función CARDIORISK.CAT.	47

Lista de Figuras:

Figura 1. Proyección de la población española de 2014 a 2035 según el sexo.....	2
Figura 2. Principales complicaciones clínicas de la ECV ateroesclerótica.....	3
Figura 3. Factores modificadores del riesgo cardiovascular en la población española de edad avanzada.	6
Figura 4. Recomendaciones de las guías de ESC y ESH respecto al tratamiento antihipertensivo en combinación.....	10
Figura 5. Desarrollo, calibración y validación de la función de riesgo SCORE2-OP La limitación de la validez del modelo SCORE2-OP en la región de bajo riesgo cardiovascular, como España, radica en que una de las cohortes de estudio utilizadas para su validación externa (HYVET) contribuye con 86 pacientes hipertensos mayores de 80 años, un número de participantes poco representativo de esta región.	17
Figura 6. Representación gráfica de los modelos multiestado	30
Figura 7. Diagrama de flujo del estudio de la asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de enfermedad cardiovascular.....	32
Figura 8. Tasa de incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico por cada 1,000 personas-año según el sexo.	34
Figura 9. Tasa de incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico por cada 1,000 personas-año según la edad.....	35
Figura 10. Tasa de incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico por cada 1,000 personas-año según la edad y el sexo.....	35
Figura 11. Hazard ratios para enfermedad coronaria e ictus isquémico con el incremento de 1 mmol/L de cLDL según la edad y el sexo.....	36
Figura 12. Diferencia absoluta del riesgo de incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico por cada 1,000 personas-año por cada incremento de 1mmol/L de cLDL según la edad, el sexo y edad y sexo combinados.	37
Figura 13. Diferencia absoluta acumulada de la incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico por cada 1,000 personas-año según los grupos de edad y el sexo....	38
Figura 14. Diagrama de flujo de los participantes para los estudios del objetivo 2 (validación de la función de riesgo SCORE2-OP) y 3 (derivación y validación de una función de riesgo cardiovascular).....	39
Figura 15. Gráfico de calibración de la función de riesgo SCORE2-OP en la predicción de eventos de ECV a 10 años.	43
Figura 16. Riesgo relativo de los factores de riesgo según la edad y el sexo.....	46
Figura 17. Gráficos de calibración de la función de riesgo CARDIORISK.CAT en la predicción de eventos de ECV a 10 años: eventos predichos y observados por 20 grupos de riesgo.....	48

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN

RESUM

SUMMARY

1	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	Esperanza de vida.....	1
1.2	Multimorbilidad	2
1.3	Enfermedad cardiovascular	3
1.3.1	Definición y clasificación	3
1.3.2	Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en personas de edad avanzada.....	4
1.3.3	Factores de riesgo cardiovascular en personas de edad avanzada.....	5
1.3.4	Evaluación del riesgo cardiovascular en personas mayores: ecuaciones de riesgo cardiovascular	12
2	JUSTIFICACIÓN.....	19
2.1	Justificación de la población de estudio	19
2.2	Justificación del estudio de la asociación entre el cLDL y la incidencia de enfermedad cardiovascular en una población de 75 o más años	19
2.3	Calibración y validación del modelo SCORE2-OP para la estimación del riesgo de eventos de ECV en la población de edad avanzada del mediterráneo.....	20
3	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	22
3.1	Hipótesis.....	22
3.2	Objetivos	22
4	MÉTODOS	23
4.1	Métodos del estudio de la asociación entre el cLDL y la incidencia de enfermedad cardiovascular en una población de 75 o más años.	23
4.1.1	Diseño del estudio	23
4.1.2	Fuente de datos.....	23
4.1.3	Definición de la población	23
4.1.4	Periodo de estudio.....	24
4.1.5	Definición de variables.....	24
4.1.6	Análisis estadístico	25
4.2	Métodos de los objetivos 2 y 3.....	27
4.2.1	Diseño del estudio	27
4.2.2	Fuente de datos.....	27
4.2.3	Definición de la población.....	27
4.2.4	Periodo de estudio.....	27
4.2.5	Definición de variables.....	27

4.2.6	Análisis estadístico	28
5	RESULTADOS	32
5.1	Objetivo 1: Estudiar la asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de enfermedad cardiovascular en una población del Mediterráneo de 75 o más años según la edad y el sexo.....	32
5.1.1	Población de estudio	32
5.1.2	Tasa de incidencia de la enfermedad coronaria y cerebrovascular isquémica en la población de estudio	34
5.1.3	Estudio de la asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL e incidencia de enfermedad cardiovascular en una población del Mediterráneo de 75 o más años.	36
5.2	Objetivos 2 y 3.....	39
5.2.1	Descriptiva de la población de estudio.....	39
5.3	Objetivo 2: Validación del modelo SCORE2-OP en la población mediterránea de 75 o más años.....	41
5.3.1	Comparación de los coeficientes específicos para sexo y cocientes de riesgo de subdistribución para eventos de ECV de los modelos <i>best Fine-Gray model</i> y SCORE2-OP	41
5.3.2	Estudio de la validez del modelo SCORE2-OP en la población de estudio	43
5.4	Objetivo 3: Derivación y validación de una función de riesgo cardiovascular en la población mediterránea de 75 o más años.	44
5.4.1	Derivación de la función de riesgo cardiovascular CARDIORISK.CAT ..	44
5.4.2	Validación de la función CARDIORISK.CAT	47
6	DISCUSIÓN.....	50
6.1	Asociación entre el cLDL y la incidencia de enfermedad cardiovascular en una población de 75 o más años.....	50
6.1.1	Principales hallazgos.....	50
6.1.2	Estudios previos sobre la asociación entre el cLDL y la incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico.....	51
6.1.3	Implicaciones clínicas	53
6.2	Validación del modelo SCORE2-OP	54
6.2.1	Principales hallazgos	54
6.2.2	Estudios previos sobre la validación del modelo SCORE2-OP	54
6.2.3	Implicaciones clínicas	55
6.3	Derivación y validación de la función de riesgo CARDIORISK.CAT.....	56
6.3.1	Principales hallazgos	56
6.3.2	Tasa de incidencia de eventos de ECV	56
6.3.3	Comparación de la función de riesgo CARDIORISK.CAT con las funciones de riesgo españolas.....	57

6.3.4	Variables del modelo de predicción de riesgo cardiovascular CARDIORISK.CAT	59
6.3.5	Implicaciones clínicas	60
6.4	Discusión conjunta de los resultados e implicaciones clínicas	61
6.5	Limitaciones y fortalezas de esta tesis.....	64
7	CONCLUSIONES.....	65
8	REFERENCIAS	66
9	Anexos: Objetivo 1.....	76
9.1	Códigos de las enfermedades	76
9.2	Descriptiva de la población de estudio.....	77
9.3	Diferencia absoluta acumulada de las tasas de incidencia de eventos de ECV 79	
10	Anexos: Objetivo 2.....	81
10.1	Códigos de las enfermedades	81
10.2	Análisis de sensibilidad: Casos completos (sin imputar)	81

Introducción

El aumento de la población de edad avanzada en España constituye uno de los retos más importantes para los cuidadores, los profesionales sanitarios y la sociedad. La población de edad avanzada presenta una mayor tasa de incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) y alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Entre los principales factores causales y modificables del riesgo cardiovascular se encuentra la dislipemia (niveles de lípidos alterados). La reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es el objetivo principal en la reducción del riesgo de ECV. Además, el cLDL es uno de los indicadores principales en la evaluación del riesgo cardiovascular y objetivo de intervención en prevención primaria (PP) en población general (incluida la población de edad avanzada). Sin embargo, el rol del cLDL en la incidencia de eventos de ECV no está bien definido en estos pacientes en PP. Por lo tanto, debido al gran impacto que el cLDL presenta en la prevención de estas enfermedades, cobra importancia el estudio del cLDL en la incidencia de eventos de ECV en la población de edad avanzada.

El abordaje del paciente de edad avanzada en PP debe incluir una evaluación clínica y una estimación de su riesgo cardiovascular. La estimación del riesgo cardiovascular se realiza mediante funciones de riesgo. La última guía de prevención cardiovascular de Europa recomienda el uso del modelo Systemic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE2 Older Persons, SCORE2-OP) para estimar los riesgos de eventos de ECV mortales y no mortales a 5 y 10 años en adultos >70 años. Esta escala está adaptada al riesgo cardiovascular de cada país, como la función SCORE2-OP recalibrada para la región de bajo riesgo cardiovascular disponible para España. Actualmente, disponemos de REGICOR, la única ecuación validada en nuestro entorno para PP en población general hasta los 74 años. Por lo tanto, un paso pendiente sería la validación de la función SCORE2-OP recalibrada para la región de bajo riesgo cardiovascular en la población de nuestra región ≥ 75 años.

En el caso que el modelo SCORE2-OP no demostrara una buena capacidad predictiva, sería necesario derivar un modelo con las tasas de incidencia de los eventos de ECV y la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular de nuestra población de 75 o más años.

Objetivos

- Estudiar la asociación entre el incremento de 1 mmol/L en los niveles de cLDL y la incidencia de enfermedad cardiovascular en una población del Mediterráneo de 75 o más años según la edad y el sexo.
- Analizar la validez de la función de riesgo cardiovascular SCORE2-OP en la población mediterránea de 75 o más años.
- Derivar y validar una función de riesgo cardiovascular en la población mediterránea de 75 o más años.

Metodología

Se diseñaron dos cohortes retrospectivas con los datos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP). SIDIAP es una gran base de datos pseudoanonimizados del 80% de la población catalana generados en la práctica clínica diaria. Se estudió a la población de 75 o más años sin antecedentes cardiovasculares. Se imputaron los valores perdidos de las variables en el periodo basal.

Para el primer objetivo elegimos a la población con una medida de cLDL y sin tratamiento hipolipemiante. Utilizamos el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Calculamos las incidencias y los cocientes de riesgo (HR) asociados con un incremento de 1 mmol/l (39 mg/dl) en los niveles de cLDL para la enfermedad coronaria y cerebrovascular isquémica, según la edad (75-84; ≥ 85 años) y el sexo. Además, utilizamos los modelos de regresión de riesgos aditivos de Aalen para calcular la diferencia absoluta de las tasas de incidencia de eventos de ECV por cada 1,000 personas-año por el incremento de 1 mmol/L de cLDL.

La validez de la función SCORE2-OP se evaluó en términos de calibración y discriminación. La calibración se representó gráficamente la proporción de eventos esperados y la proporción de eventos observados a los 10 años de seguimiento en 20 grupos de riesgo. Se comprobó estadísticamente la calibración mediante la prueba Greenwood-Nam-D'Agostino (GND). La discriminación se evaluó mediante el cálculo (por estimación puntual y por intervalo de confianza al 95%) del AUC o *estadístico c*.

Para desarrollar la función de riesgo CARDIORISK.CAT, ocupamos el 90% de los participantes para la derivación y el 10% restante para la validación. Utilizamos modelos multiestado para estimar los coeficientes β y cocientes de riesgo asociados con edad, tabaquismo actual, presión arterial sistólico (PAS), colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y diabetes para el primer evento de enfermedad cardiovascular. La validez interna de la función CARDIORISK.CAT se expresó en términos de calibración y discriminación (descritos en el párrafo anterior).

Resultados

El incremento de 1 mmol/L de cLDL se asoció a un incremento relativo del riesgo del 16% de enfermedad coronaria con un HR de 1.16 (1.12-1.20). La diferencia absoluta de la incidencia de enfermedad coronaria por el incremento de 1 mmol/L de cLDL fue de 1 evento por cada 1,000 personas-año. Según el sexo; el incremento de 1 mmol/L de cLDL se asoció a un mayor riesgo de enfermedad coronaria en los hombres en comparación con las mujeres con HR de 1.25 (1.18-1.32) y 1.10 (1.04-1.15), respectivamente. En las mujeres, la diferencia absoluta fue cerca de 1 evento de enfermedad coronaria por cada 1,000 personas-año. En comparación con los hombres, se observó una diferencia absoluta de incidencia de enfermedad coronaria de 2 eventos por cada 1,000 personas-año. Sin embargo, el incremento de 1 mmol/l de cLDL no se asoció con incremento de riesgo relativo ni diferencia absoluta del riesgo de ictus isquémico en la mayoría de los modelos estratificados, a excepción del modelo que incluyó a los hombres de ≥ 85 años.

En el estudio de la validación de la función SCORE2-OP calibrada para la región de bajo riesgo cardiovascular se observó una ausencia de ajuste de calibración con la prueba GND ($p < 0.001$). La discriminación fue baja con un valor del *estadístico c* de 0.57 (± 0.001).

La función de riesgo CARDIORISK.CAT se compuso por las variables como la edad, tabaquismo actual, PAS, colesterol total, cHDL y diabetes. Esta función estima el riesgo de eventos de ECV mortal y no mortal en hombres y mujeres a 10 años. La prueba GND indicó ausencia de ajuste de calibración ($p < 0.001$ para la derivación y validación). Sin embargo, la discriminación fue moderada con un valor del *estadístico c* de 0.682 (0.674-0.690) en la cohorte de validación. Según el sexo, la discriminación fue levemente más baja en hombres 0.65 (0.59-0.71) que en las mujeres 0.68 (0.67-0.69).

Conclusiones

-La asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de ECV varía según el tipo de ECV, el sexo y la edad. Considerando que el incremento de 1 mmol/L de cLDL se asoció con un incremento relativo del 16% de riesgo de enfermedad coronaria, la diferencia absoluta de riesgo de esta enfermedad fue baja con 1 evento por cada 1,000 personas-año. La interacción de la edad y el sexo en las asociaciones estratificadas según el tipo de ECV desvelaron: un mayor incremento relativo y de diferencia absoluta del riesgo de enfermedad coronaria en hombres que en mujeres. Con la edad, ese incremento del riesgo relativo y absoluto de enfermedad coronaria sólo se mantuvo en los hombres. Mientras que, sólo los hombres ≥ 85 años presentaron la

asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y el riesgo relativo y la diferencia absoluta del riesgo de ictus isquémico.

-Las predicciones de la función de riesgo SCORE2-OP calibrada para una región de bajo riesgo cardiovascular no se ajustaron a lo observado en nuestra población de estudio. Además, esta función presentó una capacidad de discriminación modesta con un valor del *estadístico c* de 0.57 (± 0.001).

-Desarrollamos una función de riesgo cardiovascular específica para hombres y mujeres para estimar el riesgo de eventos de ECV mortal o no mortal a 10 años. Las predicciones de CARDIORISK.CAT se ajustaron en los grupos de riesgo bajo y moderado y presentó una discriminación moderada con un valor del *estadístico c* de 0.682 (0.674-0.690). Por lo tanto, esta función de riesgo podría representar una herramienta útil en la predicción del riesgo de eventos de ECV en la práctica clínica en PP.

Introducció

L'augment de la població d'edat avançada a Espanya constitueix un dels reptes més importants per als cuidadors, els professionals sanitaris i la societat. La població d'edat avançada presenta una major taxa d'incidència de malaltia cardiovascular (ECV) i alta prevalença de factors de risc cardiovascular. Entre els principals factors causals i modificables del risc cardiovascular es troba la dislipèmia (nivells de lípids alterats). La reducció del colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat (cLDL) és l'objectiu principal en la reducció del risc d'ECV. A més, el cLDL és un dels indicadors principals en l'avaluació del risc cardiovascular i objectiu d'intervenció en prevenció primària (PP) en població general (inclosa la població d'edat avançada). No obstant això, el rol del cLDL en la incidència d'esdeveniments d'ECV no està ben definit en aquests pacients en PP. Per tant, a causa del gran impacte que el cLDL presenta en la prevenció d'aquestes malalties, cobra importància l'estudi del cLDL en la incidència d'esdeveniments d'ECV en la població d'edat avançada.

S'ha de realitzar una avaluació clínica i una estimació del risc cardiovascular en els pacients d'edat avançada en PP. L'estimació del risc cardiovascular es realitza mitjançant funcions de risc. L'última guia de prevenció cardiovascular d'Europa recomana l'ús del model Systemic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE2 Older Persons, SCORE2-OP) per a estimar els riscos d'esdeveniments de ECV mortals i no mortals a 5 i 10 anys en adults >70 anys. Aquesta escala està adaptada al risc cardiovascular de cada país, com la funció SCORE2-OP recalibrada per a la regió de baix risc cardiovascular disponible per a Espanya. Actualment, disposem de REGICOR, l'única equació validada en el nostre entorn per a PP en població general fins als 74 anys. Per tant, un pas pendent seria la validació de la funció SCORE2-OP recalibrada per a la regió de baix risc cardiovascular en la població de la nostra regió >75 anys.

En el cas que el model SCORE2-OP no demostrés una bona capacitat predictiva, seria necessari derivar un model amb les taxes d'incidència dels esdeveniments d'ECV i la prevalença dels factors de risc cardiovascular de la nostra població de 75 o més anys.

Objectius

-Estudiar l'associació entre l'increment d'1 mmol/L en els nivells de cLDL i la incidència de malaltia cardiovascular en una població del Mediterrani de 75 o més anys segons l'edat i el sexe.

-Analitzar la validesa de la funció de risc cardiovascular SCORE2-OP en la població mediterrània de 75 o més anys.

-Derivar i validar una funció de risc cardiovascular en la població mediterrània de 75 o més anys.

Metodologia

Es van dissenyar dues cohorts retrospectives amb les dades del Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Recerca en Atenció Primària (SIDIAP). SIDIAP és una gran base de dades pseudoanonimitzats del 80% de la població catalana generat en la pràctica clínica diària. Es va estudiar a la població de 75 o més anys sense antecedents cardiovasculars. Es van imputar els valors perduts de les variables en el període basal.

Per al primer objectiu triem a la població amb una mesura de cLDL i sense tractament amb hipolipemians. Utilitzem el model de riscos proporcionals de Cox. Calculem les incidències i els quocients de risc (HR) associats amb un increment d'1 mmol/l (39 mg/dl) en els nivells de cLDL per a la malaltia coronària i cerebrovascular isquèmica, segons l'edat (75-84; >85 anys) i el sexe. A més, fem servir els models de regressió de riscos additius d'Aalen per a calcular la diferència absoluta de les taxes d'incidència d'esdeveniments d'ECV per cada 1,000 persones-any per l'increment d'1 mmol/L de cLDL.

La validesa de la funció SCORE2-OP es va avaluar en termes de calibratge i discriminació. El calibratge es va representar gràficament la proporció d'esdeveniments esperats i la proporció d'esdeveniments observats al cap de 10 anys de seguiment en 20 grups de risc. Es va comprovar estadísticament el calibratge mitjançant la prova Greenwood-Nam-D'Agostino (GND). La discriminació es va avaluar mitjançant el càlcul (per estimació puntual i per interval de confiança al 95%) del AUC o estadístic c.

Per a desenvolupar la funció de risc CARDIORISK.CAT, ocupem el 90% dels participants per a la derivació i el 10% restant per a la validació. Utilitzem models multiestat per a estimar els coeficients β i quocients de risc associats amb edat, tabaquisme actual, pressió arterial sistòlica (PAS), colesterol total, colesterol de lipoproteïnes d'alta densitat (cHDL) i diabetis per al primer esdeveniment de malaltia cardiovascular. La validesa interna de la funció CARDIORISK.CAT es va expressar en termes de calibratge i discriminació (descrits en el paràgraf anterior).

Resultats

L'increment d'1 mmol/L de cLDL es va associar a un increment relatiu del risc del 16% de malaltia coronària amb un HR d'1.16 (1.12-1.20). La diferència absoluta de la incidència de malaltia coronària per l'increment d'1 mmol/L de cLDL va ser d'1 esdeveniment per cada 1,000 persones-any. Segons el sexe; l'increment d'1 mmol/L de cLDL es va associar a un major risc de malaltia coronària en els homes en comparació amb les dones amb HR d'1.25 (1.18-1.32) i 1.10 (1.04-1.15), respectivament. En les dones, la diferència absoluta va ser prop d'1 esdeveniment de malaltia coronària per cada 1,000 persones-any. En comparació amb els homes, es va observar una diferència absoluta d'incidència de malaltia coronària de 2 esdeveniments per cada 1,000 persones-any. No obstant això, l'increment d'1 mmol/l de cLDL no es va associar amb increment de risc relatiu ni diferència absoluta del risc d'ictus isquèmic en la majoria dels models estratificats, a excepció del model que va incloure en els homes de >85 anys. En l'estudi de la validació de la funció SCORE2-OP calibrada per a la regió de baix risc cardiovascular es va veure una absència d'ajust de calibratge amb la prova GND ($p < 0.001$). La discriminació va ser baixa amb un valor de l'estadístic c de 0.57 (+ 0.001). La funció de risc CARDIORISK.CAT es va compondre per les variables com l'edat, tabaquisme actual, PAS, colesterol total, cHDL i diabetis. Aquesta funció estima el risc d'esdeveniments d'ECV mortal i no mortal en homes i dones a 10 anys. La prova GND va indicar absència d'ajust de calibratge ($p < 0.001$ per a la derivació i validació). No obstant això, en la discriminació va ser moderada amb un valor de l'estadístic c de 0.682 (0.674-0.690) en la cohort de validació. Segons el sexe, la discriminació va ser lleument més baixa en homes 0.65 (0.59-0.71) que en les dones 0.68 (0.67-0.69).

Conclusions

-L'associació entre l'increment d'1 mmol/L de cLDL i la incidència d'ECV varia segons el tipus d'ECV, el sexe i l'edat. Considerant que l'increment d'1 mmol/L de cLDL es va associar amb un increment relatiu del 16% de risc de malaltia coronària, la diferència absoluta de risc d'aquesta malaltia va ser baixa amb 1 esdeveniment per cada 1,000 persones-any. La interacció de l'edat i el sexe en les associacions estratificades segons el tipus de ECV van revelar: un major increment relatiu i de diferència absoluta del risc de malaltia coronària en homes que en dones. Amb l'edat, aquest increment del risc relatiu i absolut de malaltia coronària només es va mantenir en els homes. Mentre que, només els homes >85 anys van presentar l'associació entre l'increment d'1 mmol/L de cLDL i el risc relatiu i la diferència absoluta del risc d'ictus isquèmic.

-Les prediccions de la funció de risc SCORE2-OP calibrada per a una regió de baix risc cardiovascular no es van ajustar a l'observat en la nostra població d'estudi. A més, aquesta funció va presentar una capacitat de discriminació modesta amb un valor de l'estadístic c de 0.57 (+0.001).

-Desenvolupem una funció de risc cardiovascular específica per a homes i dones per a estimar el risc d'esdeveniments d'ECV mortal o no mortal a 10 anys. Les prediccions de CARDIORISK.CAT es van ajustar en els grups de risc baix i moderat i va presentar una discriminació moderada amb un valor de l'estadístic c de 0.682 (0.674-0.690). Per tant, aquesta funció de risc podria representar una eina útil en la predicció del risc d'esdeveniments d'ECV en la pràctica clínica en PP.

SUMMARY

Introduction

The increase in the elderly population in Spain is one of the most critical challenges for caregivers, healthcare professionals and society. The elderly population has a higher incidence rate of cardiovascular disease (CVD) and a high prevalence of cardiovascular risk factors. Among the main causal and modifiable cardiovascular risk factors is dyslipidaemia (altered lipid levels). Reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is the main target in CVD risk reduction. Furthermore, LDL-C is one of the leading indicators in cardiovascular risk assessment and a target for primary prevention (PP) intervention in the general population (including the elderly). However, the role of LDL-C in the incidence of CVD events is not well defined in these patients in PP. Therefore, due to the significant impact of LDL-C in preventing these diseases, the study of LDL-C in the incidence of CVD events in the elderly population becomes essential.

The approach to the elderly PP patient should include a clinical assessment and a cardiovascular risk estimation. Cardiovascular risk estimation is performed using risk functions. The latest European cardiovascular prevention guideline recommends using the Systemic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE2 Older Persons, SCORE2-OP) model to estimate the 5- and 10-year risks of fatal and non-fatal CVD events in adults >70 years. This scale is adapted to the cardiovascular risk of each country, like the recalibrated SCORE2-OP function for the low cardiovascular risk region available for Spain. Currently, we have REGICOR, the only equation validated in our setting for PP in the general population up to 74 years of age. Therefore, a pending step would be validating the recalibrated SCORE2-OP function for the low cardiovascular-risk region in our region's population >75 years of age.

In the scenario where the SCORE2-OP model does not demonstrate a good predictive ability, it would be necessary to derive a model based on the incidence rates of CVD events and the prevalence of cardiovascular risk factors in our population aged 75 years and older.

Objectives

- To study the association between a 1 mmol/L increase in LDL-C levels and the incidence of cardiovascular disease in a Mediterranean population aged 75 years and older by age and sex.
- To analyse the validity of the SCORE2-OP cardiovascular risk function in the Mediterranean population aged 75 years and older.

-To derive and validate a cardiovascular risk function in the Mediterranean population aged 75 years and over.

Methodology

Two retrospective cohorts were designed using data from the Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP). SIDIAP is an extensive pseudo-anonymised database of 80% of the Catalan population generated in daily clinical practice. We studied the population aged 75 years or older without a history of cardiovascular disease. We imputed the missing values of variables in the baseline period.

For the first objective, we chose the population with a measure of LDL- and no lipid-lowering treatment. We used the Cox proportional hazards model. We calculated the incidences and hazard ratios (HR) associated with a 1 mmol/l (39 mg/dl) increase in LDL-C levels for coronary heart disease and ischaemic cerebrovascular disease, according to age (75-84; >85 years) and sex. In addition, we used Aalen's additive risk regression models to calculate the absolute difference in incidence rates of CVD events per 1,000 person-years per 1 mmol/L increase in LDL-C.

We studied the validity of the SCORE2-OP function in terms of calibration and discrimination. Calibration was plotted as the proportion of expected events and observed events at 10 years of follow-up in 20 risk groups. We statistically tested the calibration using the Greenwood-Nam-D'Agostino (GND) test. Discrimination was assessed by calculating (by point estimate and 95% confidence interval) the AUC or c-statistic.

To develop the CARDIORISK.CAT risk function, we used 90% of participants for derivation and the remaining 10% for validation. We used multistate models to estimate β coefficients and hazard ratios associated with age, current smoking, systolic blood pressure (SBP), total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and diabetes for the first cardiovascular disease event. The internal validity of the CARDIORISK.CAT function was expressed in calibration and discrimination (described in the previous paragraph).

Results

The 1 mmol/L increase in LDL-C was associated with a 16% relative increased risk of coronary heart disease with an HR of 1.16 (1.12-1.20). The absolute difference in the incidence of coronary heart disease by 1 mmol/L increase in LDL-C was 1 event per 1,000 person-years. According to sex, the 1 mmol/L increase in LDL-C was associated

with an increased risk of CHD in men compared to women with HRs of 1.25 (1.18-1.32) and 1.10 (1.04-1.15), respectively. In women, the absolute difference was about 1 CHD event per 1,000 person-years. An absolute difference in coronary heart disease incidence of 2 events per 1,000 person-years was observed compared to men. However, a 1 mmol/l increase in LDL-C was not associated with an increase in relative risk or absolute difference in ischaemic stroke risk in most stratified models, except for the model that included men aged >85 years.

In the validation study of the SCORE2-OP function calibrated to the low cardiovascular risk region, there was a lack of calibration fit with the GND test ($p < 0.001$). Discrimination was low, with a c-statistic value of 0.57 (+0.001).

The CARDIORISK.CAT risk function was composed of age, current smoking, SBP, total cholesterol, HDL-C and diabetes. This function estimates the 10-year risk of fatal and non-fatal CVD events in men and women. The GND test indicated no calibration adjustment ($p < 0.001$ for derivation and validation). However, discrimination was moderate, with a c-statistic value of 0.682 (0.674-0.690) in the validation cohort. According to sex, discrimination was slightly lower in males 0.65 (0.59-0.71) than in females 0.68 (0.67-0.69).

Conclusions

-The association between 1 mmol/L increase in LDL-C and CVD incidence varies by type of CVD, sex and age. Considering that a 1 mmol/L increase in LDL-C was associated with a 16% relative increase in the risk of CHD, the absolute difference in CHD risk was low at 1 event per 1,000 person-years. The interaction of age and sex in the associations stratified by type of CVD revealed: a more significant relative increase and absolute difference in CHD risk in men than in women. Only men showed this increase in relative and absolute risk of CHD with age. Only men >85 years had an association between the 1 mmol/L increase in LDL-C and the relative risk and absolute difference in the risk of ischaemic stroke.

-Predictions of the SCORE2-OP risk function calibrated to a region of low cardiovascular risk did not match that observed in our study population. Furthermore, this function had a modest discriminatory ability with a c-statistic value of 0.57 (+0.001).

-We developed a male- and female-specific cardiovascular risk function to estimate the 10-year risk of fatal or non-fatal CVD events. The CARDIORISK.CAT predictions were adjusted in the low and moderate risk groups and showed moderate discrimination with a c-statistic value of 0.682 (0.674-0.690). Therefore, this risk function could help predict the risk of CVD events in clinical practice in PP.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Esperanza de vida

En las últimas décadas, ha habido un aumento significativo en la esperanza de vida, lo que ha causado un aumento de la población de edad avanzada proporcionalmente mayor con respecto a la población total (1). A nivel mundial, el aumento de la esperanza de vida fue de 19.8 años para los hombres y 20.5 años para las mujeres entre 1960 y 2022; en los hombres aumentó a 70.6 años de los 50.7 años iniciales y en las mujeres a 75.1 años de los 54.6 años iniciales (2). De acuerdo a las proyecciones de las Naciones Unidas, se espera que el incremento de la proporción de la población de edad avanzada continúe en las próximas décadas. Para el año 2050, se estima que la población mayor de 60 años represente el 22% del total de la población, lo que le convierte en el grupo poblacional de más rápido crecimiento (3). En Europa, la población mayor de 65 años fue del 20.3% en 2019, del cual, el 5.8% correspondió a la población mayor de 80 años y se prevé que este último grupo se triplique (14.6%) para el año 2100 (4).

En España, en este sentido, el escenario es preocupante ya que, la esperanza de vida al nacer para ambos sexos en 2019 fue superior a la esperada en 5 años, alcanzando los 83.58 años (5). De hecho, a los 80 años, la esperanza de vida es de aproximadamente 8 años para los hombres y 10 para las mujeres (6). Según el Instituto Nacional de Estadística (INE) en 2050 más del 30% de la población total será mayor de 65 años, con casi 13 millones, mientras que los octogenarios llegarán a ser más de 4 millones (7). Por ejemplo, el grupo de edad mayor de 65 años, que en 2020 representó al 18.2% de la población total se prevé que aumente a 24.9% en 2029 y el 38.7% en 2064 y en este mismo año el grupo de edad de entre 85 y 89 años será el más numeroso.

La Figura 1 compara la estructura de los grupos de edad según el sexo de los años 2021, 2025, 2030 y 2035. La transición de la pirámide del 2021 al 2035 muestra el cambio de la estructura poblacional si se mantienen las tasas de fecundidad y mortalidad actuales: las generaciones del *baby boom* empezaron a jubilarse en enero del 2023, mientras que las generaciones anteriores representarán a la población de edad avanzada.

El fenómeno de envejecimiento en España supone una presión sobre los sistemas sociales y de salud en la actualidad, sin embargo, se prevé que seguirá aumentando y ésta empezará a ser aún más notable para el año 2035.

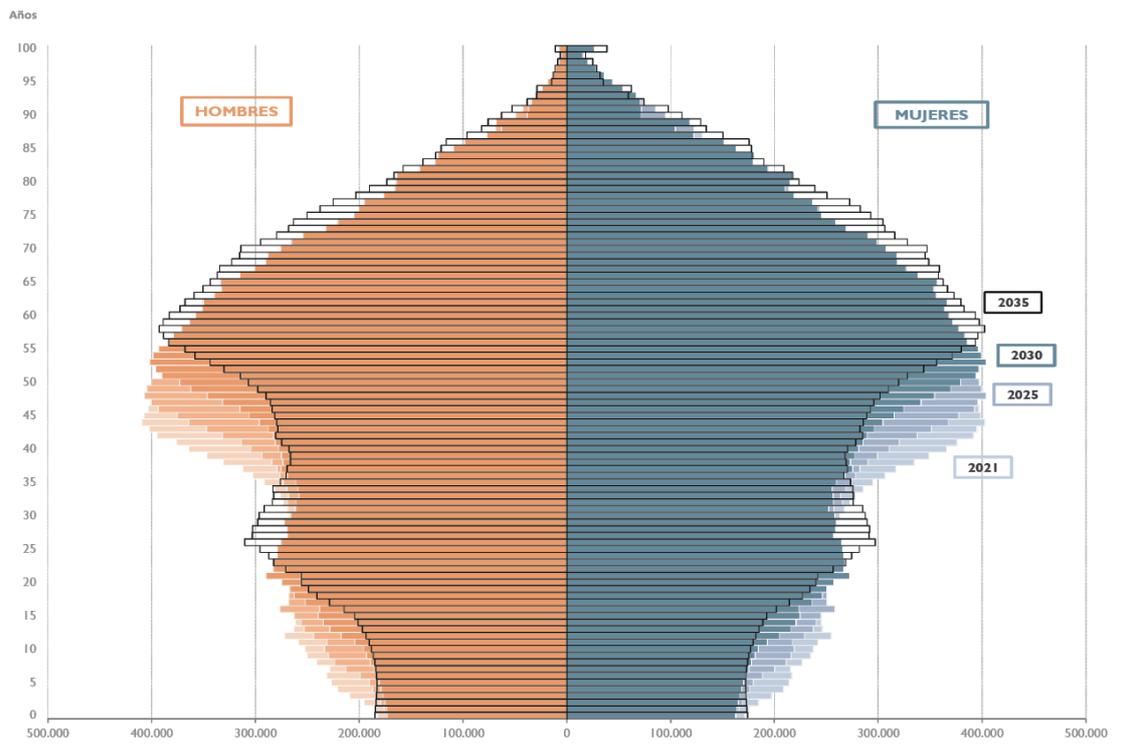


Figura 1. Proyección de la población española de 2021 a 2035 según el sexo.

Fuente: Informe de indicadores demográficos del Instituto Nacional de Estadística (8)

1.2 Multimorbilidad

El envejecimiento está relacionado con el deterioro celular y fisiológico y, por consiguiente, un descenso gradual de las capacidades físicas y cognitivas. Sin embargo, es importante señalar que estos cambios no afectan a todas las personas, por lo que, su vinculación con el envejecimiento es de forma relativa. En este sentido, a partir de una cierta edad, es más frecuente que se presenten ciertas enfermedades crónicas y la muerte (9). Por consiguiente, la multimorbilidad es la característica principal del paciente de edad avanzada, la probabilidad de padecer al menos una enfermedad crónica es del 80%, mientras que la probabilidad de presentar un mínimo de dos a cinco complicaciones simultáneamente es del 68% (10). La coexistencia de estas enfermedades condiciona la evolución clínica del paciente geriátrico, si además se considera la carga de estrés que la comorbilidad conlleva (11,12).

Las diez enfermedades más comunes en las personas mayores de 65 años según los datos del National Council on Aging (13) son: hipertensión (HTA) con un 58%, colesterol total alto 47%, artritis 31%, enfermedad coronaria 29%, diabetes 27%, enfermedad renal crónica (ERC) 18%, insuficiencia cardíaca 14%, depresión 14%, enfermedad del Alzheimer y demencia 11% y la enfermedad pulmonar crónica (EPOC) 11%. Sin embargo, el conjunto de estas enfermedades más prevalentes son las precursoras de

la enfermedad cardiovascular (ECV), la cual representa la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo y en España (14).

1.3 Enfermedad cardiovascular

1.3.1 Definición y clasificación

La ECV es causada por la aterosclerosis, esta afección es un proceso inflamatorio de la pared arterial caracterizado por el engrosamiento de la túnica íntima debido a la formación progresiva de la placa de ateroma. La placa de ateroma está compuesta principalmente por sustancias grasas, colesterol, residuos celulares, calcio y fibrina (15). El proceso patogénico de la aterosclerosis, causante de la ECV, empieza con la niñez y la adolescencia, y el grado de su presencia se ha relacionado con los comportamientos de riesgo (factores de riesgo cardiovascular), contribuyendo al riesgo de la enfermedad unas décadas más tarde (16).

La acumulación de la placa de ateroma en las arterias causa diversas complicaciones clínicas que generalmente se pueden agrupar como trastornos del corazón, de los vasos sanguíneos y otras ECV: enfermedad cardíaca reumática, cardiopatía congénita, cardiomiopatías y arritmias cardíacas, entre otras (17). La Figura 2 presenta la clasificación de las principales complicaciones de la ECV.

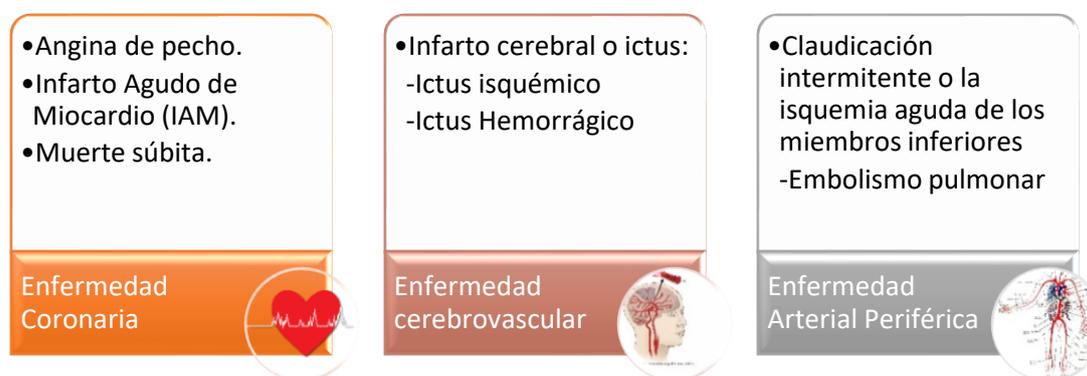


Figura 2. Principales complicaciones clínicas de la ECV aterosclerótica. Fuente: Elaboración propia

El diagnóstico y tratamiento temprano de las ECV es una de las principales estrategias de los sistemas de salud. No obstante, en la población geriátrica, las acciones preventivas suponen un desafío para el sistema actual, ya que pueden ser confundidas con los cambios normales del envejecimiento, dificultando la distinción entre enfermedad y cambio normal por envejecimiento.

Los cambios por envejecimiento comprenden alteraciones a nivel estructural y funcional del corazón y los vasos sanguíneos. Las paredes de los capilares se engruesan ligeramente con la edad y los cambios se manifiestan principalmente en el músculo

cardíaco con la alteración de sus propiedades contráctiles (grosor de las paredes del ventrículo izquierdo y la acumulación de depósitos de calcio, fosfolípidos y esteroides de colesterol en su íntima) (18).

Por ejemplo, entre los cambios más comunes está la hipertensión arterial, los valores de presión arterial sistólica (PAS) a partir de los 50 años y hasta los 75 años aproximadamente tiende a aumentar, mientras que las cifras de presión arterial diastólica (PAD) apenas aumentan a partir de los 50 años. Por lo tanto, la forma más común de hipertensión en el paciente geriátrico es la hipertensión sistólica aislada (HSA). La HSA se define como PAS >140 mmHg y PAD <90 mmHg, así como el aumento de la presión del pulso >53 mmHg (19).

1.3.2 Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en personas de edad avanzada

La ECV sigue siendo la primera causa de muerte en el mundo, en 2019 fue la causa de muerte de al menos 17.9 millones y de 35.4 millones de años de vida ajustados por discapacidad; de estas cifras, más de las tres cuartas partes correspondieron a poblaciones de mayor edad (14).

En el contexto de la pandemia de la COVID-19, se produjo un aumento de las muertes por ECV. En España, según las estadísticas del Instituto Nacional de Estadística (INE), se registraron 119.853 defunciones por ECV en 2020, un 2.4% más con respecto al año anterior (2019), cuando las ECV cobraron la vida de 116.215 personas (20). La enfermedad isquémica del corazón es la forma más común de la ECV y ha sido la principal causa de mortalidad desde hace dos décadas en España, totalizando el 38 % de todas las defunciones (40% en mujeres y 30% en varones) (21).

En la población mayor de 75 años se concentran las tres cuartas partes de la mortalidad del Infarto Agudo de Miocardio (IAM); las tasas de incidencia acumulada de IAM correspondientes a los hombres de los grupos de edad de 75-84 años y 85-94 años fueron de 1,111 (1,001-1,230) y 2,306 (1,988-2,659), respectivamente. Mientras que, las tasas de incidencia acumulada de IAM en las mujeres de los grupos de edad de 75-84 años y 85-94 años fueron de 1,576 (1,509-1,650) y 1,384 (1,211-1,574), respectivamente (22).

La segunda causa de muerte de las ECV es la enfermedad cerebrovascular, totaliza el 29% de todas las causas de muertes (31% en mujeres y 27% en hombres) (23). Sin embargo, aunque la incidencia y la prevalencia se incrementa con la edad, este fenómeno se observa especialmente entre las mujeres (24). El estudio IBERICTUS reportó una incidencia de enfermedad cardiovascular de 187.4 casos por cada 100,000

habitantes. Estas cifras, según las predicciones incrementarán a un 35% entre 2015 y 2035 debido, en gran parte, al aumento de la esperanza de vida de la población española (25).

1.3.3 Factores de riesgo cardiovascular en personas de edad avanzada

Los factores de riesgo se clasifican en aquellos que se pueden controlar y los que no; entre los que se pueden controlar están la hipertensión, dislipidemia, diabetes, hábito tabáquico, síndrome metabólico, y los no convencionales como la contaminación ambiental, estrés, trastornos del sueño y la situación socioeconómica. La prevalencia de estos factores de riesgo en la población de edad avanzada es alta, la hipertensión está presente con una prevalencia del 70%, seguida de la obesidad con un 20% - 40%, la dislipemia con el 35%, el síndrome metabólico (SM) con el 32.8%, la diabetes con el 15% y el tabaquismo con el 6.7% (26–29). Entre los factores de riesgo no modificables, está la edad, el sexo, los antecedentes familiares y factores genéticos.

El manejo de la salud cardiovascular en población de edad avanzada a nivel de factores modificadores del riesgo cardiovascular está limitado principalmente por la edad, ya que los criterios de diagnóstico no están ajustados a las condiciones de calidad de vida, estado funcional y supervivencia de esta población.

Por lo que, se realizó una revisión de las guías de práctica clínica sobre la prevención cardiovascular (30,31) y de estudios (28,32) sobre el diagnóstico, prevención y tratamiento de los factores de riesgo más prevalentes, información que se resume en la Figura 3.

1.3.3.1 Hábito de fumar

En general, el riesgo de ECV en los fumadores es de 2 a 4 veces mayor que en los no fumadores, el riesgo se triplica para la muerte súbita y duplica para ictus (33). La relación causal entre el hábito de fumar y la mortalidad y morbilidad cardiovascular ha sido ampliamente investigada y confirmada en personas adultas, pero en población de edad avanzada, esta asociación ha sido menos abordada (34). El riesgo es relativamente proporcional al tiempo de exposición al consumo de tabaco (es decir, el riesgo de EVC es mayor si el hábito de fumar persiste a lo largo de toda la vida en comparación con el consumo de tabaco en periodos específicos) (35). Aunque, esta relación puede ser modulada por un comportamiento saludable simultáneo. Se encontró que en las mujeres de mediana edad (45 y 65 años) y en las ancianas que fumaban, los factores de riesgo cardiovascular modificables como la actividad física en tiempos libres y caminar se asociaron con un menor riesgo de incidencia general de ECV (enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular), mortalidad por ECV y por todas las causas (36).

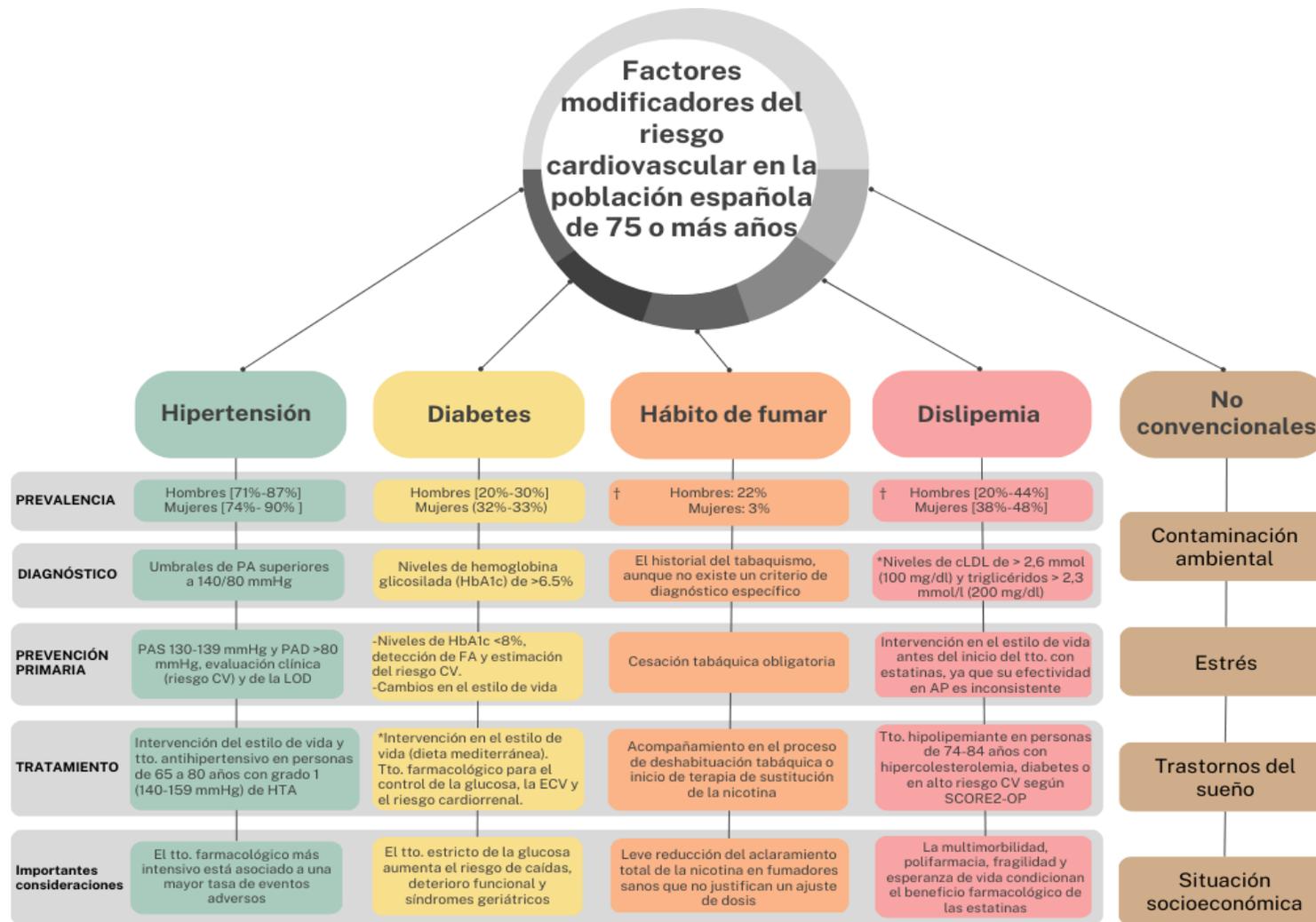


Figura 3. Factores modificadores del riesgo cardiovascular en la población española de edad avanzada.

Prevalencia [rango] y † en población >65 años; *no se dispone de suficiente evidencia científica; presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD); LOD: lesión de órgano diana; hipertensión arterial (HTA); enfermedad cardiovascular (ECV); tratamiento (tto.); atención primaria (AP); cardiovascular (CV). Fuente: Elaboración propia

En el manejo de la ECV, el consejo sobre el estilo de vida saludable es en todos los niveles (primaria y secundaria), pero con respecto a la cesación tabáquica es una obligación aún en edad avanzada. Las estrategias más eficaces son las intervenciones asistenciales combinadas con el tratamiento farmacológico (terapia de sustitución de nicotina (TSN) (37). Un estudio realizado en población de edad avanzada, encontró que la relación dosis-respuesta del tiempo transcurrido desde que se dejó de fumar con la mortalidad cardiovascular parece algo más débil en las personas de 70 años o más que en las de 60 a 69 años. Sin embargo, se observó un claro descenso del riesgo con el tiempo transcurrido desde que se dejó de fumar, incluso en el grupo de mayor edad (38). Además, la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares a los 5-10 años de la cesación tabáquica fue de un 46%, con lo que se reafirma la importancia de los programas de cesación tabáquica aún en población de edad muy avanzada (39).

1.3.3.2 Diabetes Mellitus

En España, la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) en población >70 años es mayor en los hombres con el 33.5% frente al 28.1% en las mujeres (40). En esta población, el estudio SIMETAP-DM realizado con 6,631 adultos de atención primaria muestra una prevalencia estandarizada por edad y sexo de la DM Tipo 2 (DMT2) del 30.3%.

La DM es un trastorno metabólico y está asociada a un riesgo alto o muy alto de ECV, lo que contribuye a que se incrementen las tasas de mortalidad relacionadas sobre todo en los pacientes diabéticos en comparación de los que no la padecen (41). Aunque la asociación entre la enfermedad coronaria y la diabetes no es tan fuerte en las poblaciones de mayor edad con respecto a las más jóvenes, es un factor de riesgo importante para la insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente en las mujeres, así como para la enfermedad arterial periférica y la claudicación (42).

La diabetes se clasifica en diabetes mellitus de tipo 1 y 2, a diferencia de la diabetes mellitus de tipo 1 (afección autoinmune que en gran medida no está relacionada con los factores del estilo de vida), el desarrollo y la progresión de DMT2 está muy influida por el plan dietético, la actividad física y el peso corporal.

La prevención cardiovascular en los pacientes diabéticos, salvo por el control de la glucosa, son los mismos que para las personas sin DMT2 como es la consecución de objetivos de PA y al colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Las recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con DM para reducir el riesgo cardiovascular comprende cambios en el estilo de vida (deshabitación tabáquica, una dieta baja en grasas saturadas y alta en fibra), objetivos de los niveles de glucemia

[HbA1c <7,0% (53mmol/mol)] y tratamiento farmacológico para la hiperglucemia, la ECV y el riesgo cardiorenal (43)

1.3.3.3 Hipertensión

La hipertensión arterial (HTA) se vuelve progresivamente más común con la edad, su prevalencia alcanza más del 60% en personas mayores de 60 años (44). La hipertensión, además de ser una enfermedad en sí misma, incrementa el riesgo de ECV tanto en hombres como en mujeres y en todas las edades (45,46). Se ha observado que la relación entre la presión arterial (PA) y el desarrollo de ECV es continua y lineal a partir de valores de >115/75 mmHg (47). Por lo que, la PA es un factor de riesgo cardiovascular y de muerte cuando los niveles son superiores a 120/80 mmHg (48).

En el contexto de la hipertensión, el daño cardiovascular se sustancia a través de las lesiones en las arterias y la sobrecarga cardíaca que ésta supone al paciente a lo largo del tiempo. El impacto de las altas presiones alcanza a todas las arterias y arteriolas y representa importantes complicaciones clínicas, a nivel cerebral (trombosis con infartos o hemorragias), también denominados *ictus*; a nivel de las arterias coronarias con miocardiopatías (angor e IAM); a nivel renal con las nefropatías crónicas (nefroangioesclerosis); y, a nivel de grandes vasos con las aneurismas o lesiones que impliquen rigidez o estenosis en arterias más periféricas (49). En la mayoría de los casos (95%) se desconoce la causa y pueden atribuirse diversos factores genéticos, adquiridos o ambientales; mientras que el 5% restante suele estar asociado a la alimentación inadecuada (dieta alta en sal) (50).

Los umbrales para el diagnóstico de HTA y los objetivos de control se describen en la **TABLA 1**. Según la evidencia más reciente, particularmente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en personas >75 años tratados con antihipertensivos, los niveles objetivo de la PA debería ser menor a 140/80 mmHg, pero no menos de 130 mmHg (51).

Tabla 1. Clasificación de la presión arterial clínica (en consulta).

Categoría de PA ^{a, b}	PA clínica (en consulta)		
	PAS		PAD
PA óptima	< 120 mmHg	y	< 80 mmHg
PA normal	120-129 mmHg	y	80-84 mmHg
PA normal-alta	130-139 mmHg	o	85-89 mmHg
HTA grado 1	140-159 mmHg	o	90-99 mmHg
HTA grado 2	160-179 mmHg	o	100-109 mmHg
HTA grado 3	≥ 180 mmHg	o	≥ 110 mmHg
HTA sistólica aislada	≥ 140 mmHg	y	< 90 mmHg
PA fuera de la consulta			
<i>Monitorización ambulatoria de la PA (MAPA)</i>			
Media diurna (actividad)	≥ 135 mmHg	o	≥ 85 mmHg
Media nocturna (sueño)	≥ 120 mmHg	o	≥ 70 mmHg
Media 24 horas	≥ 130 mmHg	o	≥ 80 mmHg
<i>Automedida de la PA (AMPA)</i>			
Automedida domiciliaria ^c	≥ 135 mmHg	o	≥ 85 mmHg

^a Las definiciones se basan en la PA medida en sedestación en la consulta. La PA para la clasificación se basará en la media de dos o más lecturas, en dos o más ocasiones, separadas 1-2 semanas, siguiendo las recomendaciones estandarizadas para medidas de calidad.

Los sujetos con PAS y PAD en categorías diferentes se clasificarán en la categoría más alta.

^b La PA clínica (en consulta) se refiere a la medida convencional estandarizada, no a la medida no atendida (medida en ámbito sanitario no presenciada por personal asistencial).

^c Las cifras de la automedida serán la media de una serie de lecturas protocolizadas durante siete días, tres medidas por la mañana y tres medidas por la noche, descartando las del primer día y la primera de cada serie de tres medidas. PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial.

Referencia: Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022 (52).

Tabla 2. Estratificación del riesgo cardiovascular del paciente hipertenso

Estadio de enfermedad hipertensiva	Otros factores de riesgo, lesión de órgano diana (LOD) o enfermedad cardiovascular	Grado de presión arterial (mmHg)			
		Normal-alta PAS 130–139 PAD 85–89	Grado 1 PAS 140–159 PAD 90–99	Grado 2 PAS 160–179 PAD 100–109	Grado 3 PAS ≥ 180 PAD ≥ 110
Estadio 1 (no complicada)	Sin otros factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
	1 o 2 factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado-alto	Riesgo alto
	≥ 3 factores de riesgo	Riesgo bajo-moderado	Riesgo moderado-alto	Riesgo alto	Riesgo alto
Estadio 2 (enfermedad asintomática)	LOD, ERC estadio 3 o diabetes sin daño orgánico	Riesgo moderado-alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto-muy alto
Estadio 3 (enfermedad sintomática)	Enfermedad cardiovascular sintomática, ERC estadio ≥ 4, o diabetes con daño orgánico	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

Clasificación de los estadios de hipertensión y del riesgo cardiovascular según los niveles de PA, la presencia de factores de riesgo cardiovascular, daño de órgano diana o enfermedades cardiovasculares y renales establecidas. Riesgo bajo: riesgo de mortalidad cardiovascular en 10 años < 1% o riesgo de morbimortalidad cardiovascular < 10%; riesgo moderado: riesgo de mortalidad cardiovascular en 10 años 1-4% o riesgo de morbimortalidad cardiovascular 10-20%; riesgo alto: riesgo de mortalidad cardiovascular en 10 años 5-9% o riesgo de morbimortalidad cardiovascular 20-30%; y riesgo muy alto: riesgo de mortalidad cardiovascular en 10 años ≥ 10% o riesgo de morbimortalidad cardiovascular ≥ 30%. LOD: lesión de órgano diana (o *HMOD*, *hypertension-mediated organ damage*); PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; ERC: enfermedad renal crónica.

Referencia: Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022 (52).

Para una evaluación más avanzada de riesgo cardiovascular, en la Tabla 2 se expone la estratificación del riesgo con los factores de riesgo clásicos que incluye el *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)* y en la que además se valoran factores de riesgo adicionales como el daño orgánico a nivel cardíaco, renal, cerebral, retiniano y vascular.

1.3.3.3.1 Terapia hipertensiva como prevención primaria

El tratamiento de la hipertensión siempre debe incluir terapia no farmacológica como hábitos saludables (es decir, dieta baja en sal, ejercicio físico, cesación tabáquica entre otros). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con diagnóstico de hipertensión requerirán en algún momento de un tratamiento farmacológico según la guía para el

manejo de la hipertensión arterial del 2018 (53). El grado de hipertensión, el riesgo cardiovascular y el daño orgánico debido a la HTA definirá la necesidad de terapia farmacológica. Por lo que, cuanto mayor sea el riesgo cardiovascular, más probable será que el paciente necesite medicación más agresiva para alcanzar objetivos de PAS recomendados. El tratamiento farmacológico consta de fármacos antihipertensivos, entre ellos, los bloqueadores de canales de calcio de larga acción, diuréticos, tiazídico, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII). Las combinaciones farmacológicas recomendadas por las guías europeas de HTA se muestran en la (Figura 4); se mantiene a los bloqueadores beta como antihipertensivos de primera línea y desaconsejan como prioritaria su combinación con diuréticos tiazídicos.

Los meta-análisis de ECA demuestran que una reducción de 10 mmHg en la PAS o una reducción de 5 mmHg en la PAD se asocia con reducciones significativas de los eventos cardiovasculares mayores en un 20%, la mortalidad por todas las causas en un 10-15%, de accidente cerebrovascular en un 35%, de eventos coronarios en un 20% e insuficiencia cardíaca en un 40% (54,55).

La capacidad hipotensora entre las distintas familias de fármacos no difieren en gran medida, en cambio su eficacia depende de la dosis, así como los efectos adversos dependen del tipo de fármaco empleado y su dosis. El meta-análisis (56) realizado con 354 ensayos clínicos aleatorizados observaron que los fármacos más eficaces en la reducción de la PAS y PAD son los ARA-II y los bloqueadores de los canales de calcio, mientras que los bloqueadores beta son eficaces con la reducción solo de PAD.

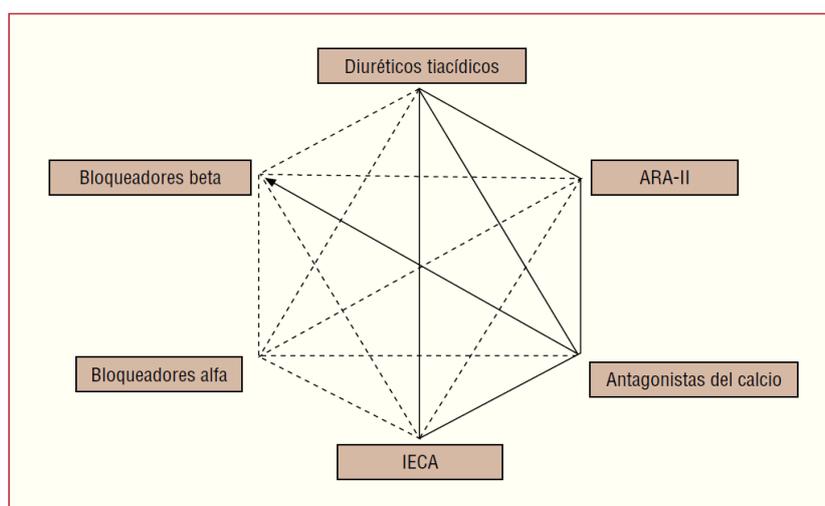


Figura 4. Recomendaciones de las guías de ESC y ESH respecto al tratamiento antihipertensivo en combinación.

Las combinaciones preferidas para la población general de hipertensos se representan con líneas gruesas. Los recuadros indican los grupos farmacológicos de eficacia probada en ensayos clínicos controlados. Fuente: (57).

Sin embargo, aunque el beneficio de la terapia antihipertensiva es claro en la mayoría de los pacientes, existen ciertas controversias con subgrupos poblacionales como las personas mayores de 75 años con movilidad limitada o que viven en residencias para ancianos (58). Por lo que la guía de hipertensión del 2018 limita el inicio de monoterapia antihipertensiva a pacientes frágiles de edad avanzada.

1.3.3.4 Dislipemias: enfermedad cardiovascular atribuible al colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL)

La incidencia de la dislipemia en la población de edad avanzada es elevada, el rango de los porcentajes reportados en estudios poblacionales van desde un 40% hasta un 60% en población mayor de 65 años (46).

De los niveles de lípidos alterados, el cLDL aumentado es el principal agente causal de la arterosclerosis y la evidencia científica lo sustenta con resultados de estudios genéticos, experimentales, de intervención y epidemiológicos (59). Sin embargo, varios estudios observacionales han reportado que el riesgo relativo de eventos cardiovasculares asociados a niveles elevados de cLDL, en prevención primaria, disminuye o se atenúa con la edad (envejecimiento) (60–62). Por ejemplo, los niveles elevados de cLDL se asociaron de forma más fuerte e independiente con **cardiopatía isquémica** en edad adulta joven que en la edad adulta mayor (63). Estudios realizados en población general, reportaron una asociación no significativa entre el incremento de los niveles de cLDL y la incidencia de **enfermedad coronaria** e **ictus isquémico** en personas mayores de 70 años (64,65).

Por el contrario, un reciente estudio en prevención primaria con datos de cohortes contemporáneas reportó asociación positiva entre los niveles aumentados de cLDL y la incidencia de eventos cardiovasculares en población mayor de 70 años. En el análisis del Número (de personas que es) necesario tratar (NNT) a 5 años para prevenir eventos cardiovasculares como el infarto de miocardio fue más bajo en población de edad avanzada que en la población más joven (66).

Por otra parte, el riesgo cardiovascular absoluto aumenta con la edad, lo que respalda la reciente premisa sobre la exposición acumulada al cLDL a lo largo del tiempo, la cual sería mejor indicador de ECV que una medida única del cLDL (67). En prevención primaria sería recomendable una mayor efectividad de las intervenciones en la reducción del cLDL deberían a una edad adulta temprana que en edad adulta tardía (68).

Los resultados de los ensayos clínicos sobre el tratamiento para reducir el colesterol no son concluyentes, a continuación, se detallan los principales meta-análisis.

1.3.3.4.1 Terapia hipolipemiente como prevención primaria

Las estatinas son la piedra angular del tratamiento para la hipercolesterolemia y han demostrado una reducción de aproximadamente un 20% en el riesgo de eventos cardiovasculares por cada mmol/dL de reducción de los niveles de cLDL (69). Además de las estatinas existen otros medicamentos como el ácido bempedoico que inhibe la biosíntesis del colesterol en el hígado, y otras moléculas que actúan como inhibidores de la absorción de colesterol en el intestino (ezetimiba), inhibidores de la síntesis de lipoproteínas en el hígado y el intestino (lomitapida), y los que promueven el catabolismo de las lipoproteínas (inhibidores de la PCSK9 o de la ANGPTL3).

Sin embargo, en población de edad avanzada en prevención primaria, por ejemplo, un meta-análisis que incluyó 28 ensayos clínicos reportó una evidencia menos clara de beneficio de la reducción de los niveles de cLDL en pacientes mayores de 75 años sin enfermedad vascular establecida (70), mientras que otro meta-análisis no observó diferencias en el efecto protector del tratamiento con estatinas en pacientes de 75 o más años (71). En este sentido, los expertos sugieren que antes de una intervención farmacológica dirigida a controlar los niveles de cLDL en pacientes mayores de 75 años se consideren los riesgos-beneficios, así como las preferencias individuales para que la intervención se adapte a las necesidades del paciente ya que la presencia de comorbilidades en estas personas es más frecuente y los tratamientos farmacológicos concomitantes pueden aumentar las posibilidades de interacciones farmacológicas o efectos secundarios y en consecuencia pueden limitar la esperanza de vida o su calidad.

1.3.4 Evaluación del riesgo cardiovascular en personas mayores: ecuaciones de riesgo cardiovascular

Evaluar el riesgo individual de los pacientes en la consulta médica es parte integral de las pautas para la prevención primaria de la ECV (30). En la mayoría de las personas sanas, el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en el futuro no está claro, pero es cada vez está más claro cuando se usan las funciones de riesgo. Las ecuaciones de riesgo integran información sobre varios factores de riesgo cardiovascular para estimar el riesgo que una persona sufra un evento cardiovascular durante los próximos 5 y 10 años. Las estimaciones del riesgo se utilizan para identificar a las personas con mayor riesgo de un evento y que podrían beneficiarse más de la acción preventiva. En las personas de alto riesgo cardiovascular de edad avanzada, el control de los factores de riesgo cardiovascular se ha de considerar además el riesgo cardiovascular absoluto, la esperanza de vida, los riesgos concurrentes (no cardiovasculares) y los beneficios-riesgo de los tratamientos farmacológicos (42).

Existen varias herramientas de evaluación del riesgo cardiovascular en todo el mundo, pero en esta tesis se abordarán las funciones de riesgo disponibles para la población española de 75 o más años, en términos de desarrollo y validación (Tabla 3).

1.3.4.1 FRESCO

Estima el riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular a 10 años para hombres y mujeres de entre 35 y 79 años (72).

Desarrollo

Esta función proviene de 7 regiones de España con un total de 10,233,348 personas que representan al 41% de la población española de entre 35 y 79 años sin enfermedad cardiovascular previa y sin tratamiento hipolipemiante. La cohorte de derivación incluyó a 14,090 hombres y 16,180 mujeres. El modelo incluyó las variables clásicas y no clásicas y de laboratorio como la edad, hábito de fumar, índice de masa corporal (IMC), diabetes, PAS, colesterol total, cHDL y el tratamiento para la hipertensión. El riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular a 10 fue estimado mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustados por edad, tabaquismo, diabetes, PAS, colesterol total y cHDL. El rendimiento de la función fue bueno, los valores del *estadístico C* fueron de 71.0 (68.1-74.0) para los hombres y de 73.8 (70.2-77.5) para las mujeres.

Validación

La cohorte de validación incluyó a 9,199 hombres y 10,939 mujeres. La discriminación del modelo fue buena, los valores del *estadístico C* fueron de 70.6 (68.3-72.9) para los hombres y de 75.0 (72.2-77.8) para las mujeres.

Limitación del modelo: El límite de edad superior excluye del cálculo del riesgo cardiovascular a la población de edad muy avanzada (>80 años) y no cuenta con validaciones externas. Además, la variabilidad de las fuentes de información de los eventos cardiovasculares sobre todo en los estudios que reportaron auto información de parte de los participantes de posibles eventos de angina.

1.3.4.2 ERICE

Predice el riesgo cardiovascular total (mortal y no mortal) en personas mayores de 30 años según el sexo (73).

Tabla 3. Ecuaciones de predicción de riesgo cardiovascular disponibles para la población de edad avanzada en España.

Modelo (Período de estudio)	Pacientes (edad)	Región geográfica	Variables (factores de riesgo)	Resultado de predicción	Derivación del modelo	Tipo de validación (<i>estadístico C</i>)
FRESCO (1992-2005)	Personas saludables de entre 35-79 años	España: Islas Baleares, Andalucía, Murcia, Cataluña, Navarra, Castilla-La Mancha, Aragón	Edad, hábito de fumar, IMC, diabetes, PAS, colesterol total, cHDL y tratamiento para la hipertensión	-Enfermedad coronaria -Ictus isquémico	Modelos de riesgos proporcionales de Cox por sexos a 10 años.	V. interna Hombres 70.6 (68.3-72.9) Mujeres 75.0 (72.2.4-77.8)
ERICE Varios estudios: media de 9.1 (±3.1) años.	Personas saludables >30 años	España: Madrid, Lugo, Ávila, Barcelona, Girona, Mallorca, Toledo, Albacete, Murcia.	Edad, hábito de fumar, PAS, colesterol total, diabetes y el tratamiento antihipertensivo.	-Riesgo cardiovascular total (mortal y no mortal)	Modelos de riesgos proporcionales de Cox por sexos a 10 años.	V. Interna Hombres 0,789 Mujeres 0,816
EPICARDIAN (1994-2004)	Personas saludables de 64 o más años	España: Madrid, Lugo, Avila	Edad, diabetes, hábito de fumar, PAS, colesterol total, tratamiento antihipertensivo	-ECV mortal/no mortal: primer episodio coronario (infarto de miocardio definido mortal o no mortal e infarto de miocardio mortal posible)	Modelos de riesgos proporcionales de Cox por sexos a 10 años.	V. Interna Hombres 0,656 (0,601-0,701) Mujeres 0,702 (0,669-0,723)

SCORE2-OP (1994-2003)	Personas saludables >70 años	Europa Derivación: Noruega	Edad, diabetes, hábito de fumar, PAS, colesterol total y cHDL	-ECV mortal y no mortal (infarto de miocardio no mortal, stroke no mortal y mortalidad cardiovascular). Mortalidad cardiovascular (mortalidad por enfermedad coronaria, Insuficiencia cardíaca, stroke y la muerte súbita.	Modelos de riesgos de subdistribución proporcional de Fine y Gray ajustados al riesgo competitivo por sexos a 5 y 10 años.	V. Interna 0.66 (0.65-0.66) V. externa De 0,63 (0,61- 0,65) a 0,67 (0,61-0,65)
--------------------------	------------------------------------	----------------------------------	---	--	--	---

IMC: índice de masa corporal; cLDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. Fuente: elaboración propia.

Desarrollo

Esta función proviene de 7 cohortes españolas de participantes mayores de 30 años y sin ECV. El riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años fue estimado mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las variables que incluye el modelo son la edad, hábito de fumar, PAS, colesterol total, diabetes y el tratamiento antihipertensivo. Esta función clasifica el riesgo cardiovascular en 6 categorías de riesgo; bajo (< 5%), leve (5-9%), moderado (10-14%), moderado-alto (15-19%), alto (20-29%) y muy alto (\geq 30%).

Validación

El modelo mostró un buen poder discriminatorio, de hecho, mejor en las mujeres que en los hombres (*estadístico C* = 0,816 en mujeres y *C* = 0,789 en varones).

Limitaciones del modelo: Aunque la estimación del riesgo cardiovascular es total y es una función local que permite estimar el riesgo cardiovascular en población de edad avanzada porque que no tiene límite superior de edad, el modelo carece de validación externa.

1.3.4.3 EPICARDIAN

Predice el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años en hombres y mujeres mayores de 65 años según el sexo (74).

Desarrollo

El modelo se desarrolló con 3,729 personas de España mayores de 64 años sin ECV. El riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años fue estimado mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por edad, diabetes, tabaquismo, PAS, colesterol total y el tratamiento antihipertensivo.

Validación

El poder discriminatorio del modelo fue mejor en las mujeres que en los hombres, el *estadístico C* fue de 0.702 (0.669-0.723) y 0.656 (0.601-0.701), respectivamente.

Limitaciones del modelo: Aunque no presenta límite superior de edad, no cuenta con validaciones externas. Además, el criterio de valoración de ECV que se definió como una combinación de primer episodio coronario (infarto de miocardio definido mortal o no mortal e infarto de miocardio mortal posible) con lo que excluye otro tipo de eventos cardiovasculares como el ictus isquémico.

1.3.4.4 SCORE2-OP

Esta herramienta permite el cálculo del riesgo de (1) morbimortalidad vascular (infarto de miocardio, ictus y mortalidad vascular) y de (2) hospitalización por insuficiencia cardíaca + morbimortalidad vascular en los próximos 5 y 10 años en hombres y mujeres de entre 70 y 89 años. Para su cálculo integra; la región geográfica de riesgo y de los factores de riesgo (PAS, edad, sexo, tabaco y colesterol no HDL) (75).

Desarrollo, calibración y validación externa del modelo SCORE2-OP

El resumen del proceso de Desarrollo, calibración y validación del modelo SCORE2 Older persons (SCORE2-OP) se presenta en la **Figura 5**.

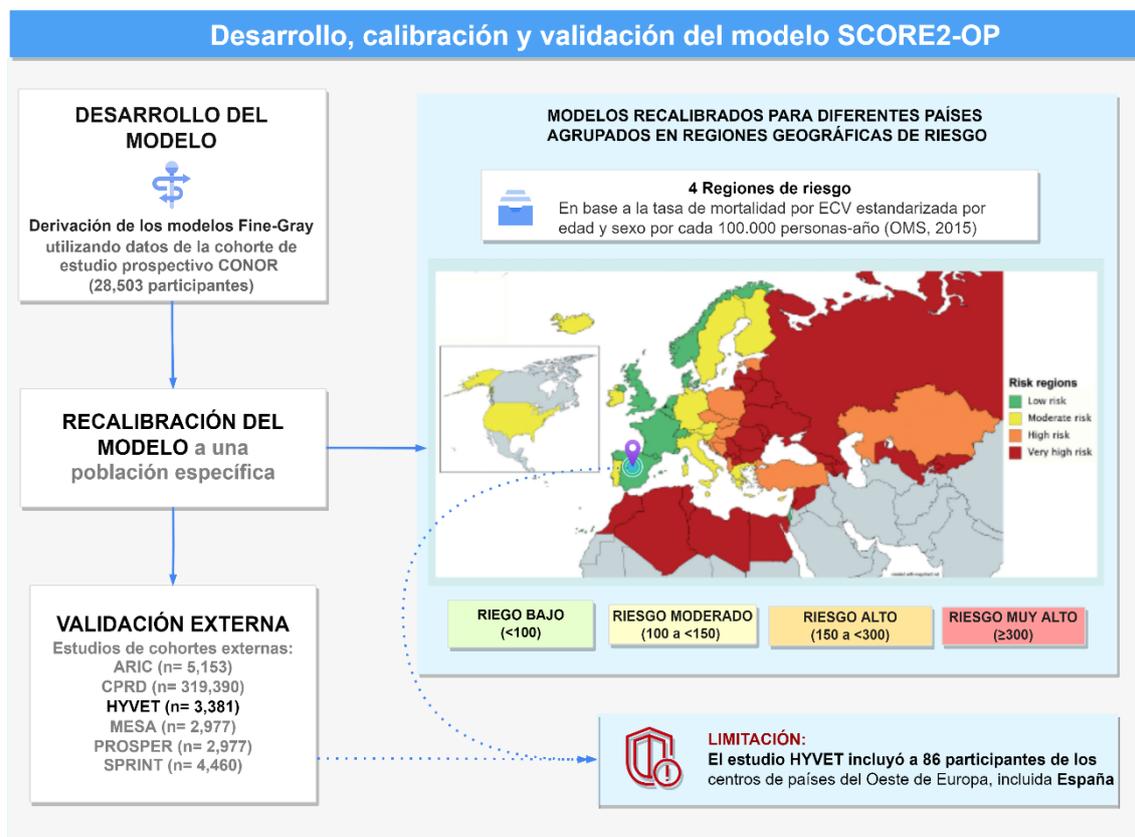


Figura 5. Desarrollo, calibración y validación de la función de riesgo SCORE2-OP

La limitación de la validez del modelo SCORE2-OP en la región de bajo riesgo cardiovascular, como España, radica en que una de las cohortes de estudio utilizadas para su validación externa (HYVET) contribuye con 86 pacientes hipertensos mayores de 80 años, un número de participantes poco representativo de esta región. Fuente: elaboración propia.

Desarrollo del modelo SCORE2-OP: SCORE2-OP es una función para población mayor de 70 o más años, sin embargo, los modelos de riesgo se derivaron de los participantes de 65 o más años de Noruega (CONOR) sin antecedentes cardiovasculares (es decir, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) para maximizar la potencia estadística en la estimación de las interacciones con la edad.

Los coeficientes específicos por sexo se estimaron mediante modelos de riesgos de subdistribución proporcional de Fine y Grey ajustados al riesgo. Los modelos incluyeron predictores basales preespecificados: edad, tabaquismo actual, diabetes mellitus, PAS, colesterol total (CT) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Además, añadieron términos de interacción con la edad, ya que el efecto de estos factores de riesgo puede cambiar con la edad. Los factores de riesgo indican que fueron seleccionados en función de su capacidad predictiva, disponibilidad en el conjunto de datos de derivación y de las estadísticas poblacionales empleadas para la recalibración del modelo.

Recalibración de la función SCORE2-O: Utilizaron tasas de incidencia representativas y valores de factores de riesgo específicos de la edad y el sexo de cada población objetivo. Los valores de los factores de riesgo específicos de la edad y el sexo provenientes de datos de la *Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration*. Mientras que, las tasas globales de mortalidad por ECV específicas de cada país y estandarizadas por edad y sexo obtuvieron de las publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) entre los años 2007-2016. Las tasas de mortalidad (ICD-10 capítulo IX, I00-I99) estandarizadas por edad fueron categorizadas para clasificar las regiones de riesgo: <100 muertes por ECV por 100,000 (riesgo bajo), 100-149 muertes por ECV por 100,000 (riesgo moderado), 150-299 muertes por ECV por 100,000 (riesgo alto) y ≥ 300 muertes por ECV por 100,000 (riesgo muy alto).

Validación del modelo SCORE2-OP: En la validación externa del modelo utilizaron 6 conjuntos de datos contemporáneos, tres de los cuales eran cohortes prospectivas: MESA (blancos no hispanos, afroamericanos, hispanos o chinoamericanos), ARIC (norteamericanos) y el estudio CPRD (ingleses), además, utilizaron tres ensayos internacionales el HIVET (europeos hipertensos >80 años), PROSPER (europeos con antecedentes cardiovasculares o de alto riesgo cardiovascular de 70–82 años) y SPRINT (estadounidenses de alto riesgo cardiovascular >75 años). En total incluyeron más de 300,000 individuos y observaron más de 2 millones de personas-año, en ese tiempo observaron más de 30,000 eventos cardiovasculares mortales y no mortales. La validación externa del modelo muestra una discriminación adecuada en todos los estudios de validación externa, la discriminación osciló entre 0.63 (0.61-0.65) en la población combinada de todos los ensayos hasta 0.67 (0.64-0.69) en el estudio ARIC.

Limitación del modelo: El aspecto limitante más relevante para su aplicación en nuestro medio es la baja representatividad de los países mediterráneos y la falta de validación del modelo en esta región.

2 JUSTIFICACIÓN

2.1 Justificación de la población de estudio

Durante las últimas décadas, la población mundial ha envejecido progresivamente, entre otros factores, debido al aumento de la esperanza de vida y los avances en la investigación y la atención médica (3,5). Este fenómeno global tiene importantes implicaciones en nuestra sociedad porque una vida más larga está estrechamente relacionada con la probabilidad de sufrir más enfermedades crónicas y en consecuencia con la necesidad de más atención médica (10). El aumento de la supervivencia en las enfermedades crónicas como las ECV ha causado un aumento en la población de edad avanzada (9). En España la proporción de la población de edad avanzada (>65 años) que en 2022 fue un 18.2% de la población total, se prevé que aumente a un 24.9% en 2029 (7). Consecuentemente, el aumento de las tasas de incidencia y mortalidad por ECV (Bank, 2019). Por lo tanto, en el contexto de una población que envejece rápidamente y el impacto de las ECV que ya suponen para el sistema sanitario, el desarrollo de nuevas estrategias de prevención cardiovascular en este grupo poblacional se convierten en una prioridad inmediata (76).

A pesar de las altas tasas de incidencia de ECV, de prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y de las múltiples comorbilidades relacionadas a las ECV en la población de edad avanzada. Las estrategias de prevención y tratamiento de las ECV en esta población siguen siendo insuficientemente estudiadas. La falta de criterios específicos para el manejo de las ECV en pacientes de edad avanzada, con fragilidad y la falta de la reevaluación de resultados de tratamientos para las ECV (por ejemplo, falta estudiar la seguridad y eficacia de las estatinas en personas >70 años). La falta de estudios específicos para este grupo de pacientes subraya la necesidad de incluir tamaños muestrales representativos del conjunto de la población de edad avanzada en los ensayos clínicos cardiovasculares y estudios poblacionales.

Por lo tanto, nos propusimos estudiar a la población mediterránea de 75 o más años de prevención primaria ya que una de las principales estrategias en prevención cardiovascular es intervenir en la población sana con alto riesgo cardiovascular.

2.2 Justificación del estudio de la asociación entre el cLDL y la incidencia de enfermedad cardiovascular en una población de 75 o más años

Como se mencionó en el apartado anterior, la población de edad avanzada es especialmente vulnerable a las ECV y generalmente presentan uno o más factores de riesgo cardiovascular. De los cuales el que tiene, probablemente, mayor peso es la

dislipemia (niveles de lípidos alterados) (77). De los cuales, la reducción de los niveles de cLDL es el objetivo principal para la reducción del riesgo cardiovascular (59,77).

En prevención primaria, el cLDL constituye uno de los indicadores principales en la evaluación del riesgo cardiovascular y objetivo de intervención (30,31). Sin embargo, en población de edad avanzada, el rol del cLDL en la incidencia de eventos de ECV no está completamente claro. Algunos estudios observacionales que analizaron la asociación del cLDL en la incidencia de ECV y que provienen de estudiar a la población general (incluida la población de edad avanzada) (66). Por ejemplo, algunos estudios reportaron que el efecto de esa relación se atenúa con la edad e incluso desaparece en personas mayores de 70 años (60,61). Otros estudios reportaron que la asociación del cLDL era diferente según la respuesta cardiovascular como la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular de tipo isquémica (64,65). Por lo tanto, nos propusimos estudiar el efecto del cLDL en la incidencia de eventos específicos de ECV en la población de edad avanzada de prevención primaria. Para después evaluar si la inclusión del cLDL influye en la mejora de la capacidad predictiva de los modelos de predicción de ECV en este grupo poblacional.

2.3 Calibración y validación del modelo SCORE2-OP para la estimación del riesgo de eventos de ECV en la población de edad avanzada del mediterráneo

En la práctica clínica, el riesgo individual de ECV se evalúa mediante funciones de riesgo cardiovascular (43). Las funciones del riesgo, generalmente a 10 años, suelen ser herramientas útiles para identificar a las personas en alto riesgo cardiovascular y que podrían beneficiarse de los tratamientos (78). La mayoría de las funciones de riesgo integran los factores clásicos de riesgo cardiovascular como la edad, el colesterol total, la diabetes, el hábito de fumar y la PAS

La guía de práctica clínica europea recomienda el uso del modelo *Systemic Coronary Risk Estimation 2* (SCORE2 *Older Persons*, SCORE2-OP) para estimar los riesgos de eventos de ECV mortales como no mortales ECV a 5 y 10 años en adultos de 70 o más años (30). SCORE2-OP es un algoritmo mejorado que tiene en cuenta el riesgo competitivo de mortalidad por ECV y las interacciones de los factores de riesgo con la edad, términos que son relevantes en la población de edad avanzada (75).

Sin embargo, todas las funciones de predicción de riesgo de ECV deberían adaptarse a las zonas geográficas específicas si se dispone de información de las tasas de incidencia de los eventos cardiovasculares y la prevalencia de los factores de riesgo

cardiovascular para asegurar su validez en el entorno en el que se pretende utilizar. Pero, SCORE2-OP ya está recalibrada para 4 regiones geográficas basándose en el riesgo cardiovascular; bajo, medio y alto. La función SCORE2-OP recalibrada para la población de bajo riesgo cardiovascular es recomendada para su uso en España. Sin embargo, observamos una infra representación de la población española en los estudios en los que se probó la validez de la función SCORE2-OP. De los 6 estudios en los que se validó la función, sólo uno (estudio HYVET) contenía participantes españoles de edad avanzada. El estudio HYVET incluyó a 3,381 pacientes hipertensos mayores de 80 años, de los cuales, la participación de españoles fue parte de 86 pacientes de los países del Oeste de Europa, los demás fueron reclutados en 195 centros de 13 países de Europa, China, Australasia y Túnez (79). Por lo tanto, SCORE2-OP debería ser validada en nuestra región para su uso en la población de 75 o más años, ya que para la población de menor edad (<74 años) se dispone de la función de riesgo adaptada y validada a las características de la población española. La función Framingham-REGICOR que estima el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años en la población de entre 35 y 74 años.

La necesidad de validar SCORE2-OP en nuestra región es porque existe la preocupación de que SCORE2-OP presente una de las limitaciones más importantes de las funciones de riesgo. Como es la baja sensibilidad (es decir, una baja capacidad para distinguir entre los pacientes que desarrollan el outcome de los que no lo hacen). De ser así, sería necesario derivar un modelo basándose en las tasas de incidencia de los eventos cardiovasculares y la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular de nuestra población de 75 o más años.

En respuesta a estas necesidades, nos hemos planteado las siguientes hipótesis y objetivos.

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

-En prevención primaria, en población de edad avanzada, el incremento de 1 mmol/L en los niveles de cLDL se asociará con una mayor incidencia de ECV, y esta asociación variará según el sexo, la edad y el tipo de ECV. Por lo que, la integración del cLDL a las ecuaciones de riesgo de riesgo cardiovascular podría mejorar su capacidad predictiva.

-La validez de la función de riesgo cardiovascular a 10 años (SCORE2-OP) propuesta para su uso en España aplicada la población mediterránea de 75 o más años presentará una baja discriminación. Por lo que, será necesario desarrollar una función que estime el riesgo cardiovascular a 10 años de forma precisa, fiable y válida en esta región.

3.2 Objetivos

1. Estudiar la asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de enfermedad cardiovascular en una población del Mediterráneo de 75 o más años según la edad y el sexo.
 - 1.1 Estudiar la asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de enfermedad coronaria según la edad y el sexo.
 - 1.2 Estudiar la asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de enfermedad cerebrovascular isquémica según la edad y el sexo.
2. Analizar la validez de la función de riesgo cardiovascular SCORE2-OP en la población mediterránea de 75 o más años.
3. Derivar y validar una función de riesgo cardiovascular en la población mediterránea de 75 o más años.

4 MÉTODOS

4.1 Métodos del estudio de la asociación entre el cLDL y la incidencia de enfermedad cardiovascular en una población de 75 o más años.

4.1.1 Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectivo

4.1.2 Fuente de datos

La información se ha obtenido del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) (80,81). SIDIAP es una base de datos clínica (válida y confiable) que contiene el registro pseudoanonimizados de 5,7 millones de personas activas en 2019 (82). La información surge de los datos de historia clínica electrónica desde el 1 de enero de 2006 registrados por más de 30.000 profesionales sanitarios en visitas de rutina en los 328 centros de atención primaria pertenecientes al Instituto Catalá de la Salut en Cataluña, España. La información consta de datos demográficos, diagnósticos clínicos basados en la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), derivaciones y altas hospitalarias basadas en la 9ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9), test de laboratorio y tratamientos (prescripción de fármacos y de los fármacos dispensados en la farmacia).

La alta calidad de la información de SIDIAP ha sido validada previamente (80) y la base de datos es representativa de la distribución geográfica, por edad y por sexo de la población de Cataluña, particularmente para los factores de riesgo cardiovascular y la ECV (83) y se ha utilizado ampliamente en investigación epidemiológica (84–86).

4.1.3 Definición de la población

Población de bajo riesgo cardiovascular; de 75 o más años sin antecedentes cardiovasculares.

4.1.3.1 Criterio de inclusión

Personas con registro de una medida de cLDL y sin tratamiento hipolipemiante.

4.1.3.2 Criterios de exclusión:

Se excluyó del análisis aquellos participantes con niveles de triglicéridos ≥ 4.52 mmol/L (400 mg/dL) por la limitación de la utilización de fórmula de Friedewald (87). También se excluyó a los participantes con niveles extremos de cLDL; niveles inferiores a 1.30 mmol/L (50 mg/dL) o superiores a 5.69 mmol/L (220 mg/dL). Los niveles muy bajos de cLDL se han asociado con mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (88,89), mientras

que niveles muy altos de cLDL (>220 mg/dl) se excluyen por sospecha de hipercolesterolemia familiar (HF) (31).

4.1.4 Periodo de estudio

El periodo de reclutamiento comprendió entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2008. La fecha de la primera medición de cLDL dentro de este período definió la entrada del participante al estudio. El seguimiento duró hasta la primera fecha de aparición de un evento de resultado, la transferencia del participante fuera de la base de datos del SIDIAP, o hasta el final del período de estudio (31 de diciembre de 2014).

4.1.5 Definición de variables

Las enfermedades se definieron con los códigos ICD-10 e ICD-9; y los tratamientos farmacológicos con los códigos ATC descritos en el **Anexo-1**.

4.1.5.1 Variables respuesta

- Enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio + angina de pecho)
- Enfermedad cerebrovascular isquémica (ictus isquémico)

4.1.5.2 Covariables

- Edad (años),
- colesterol total (mmol/L),
- cHDL (mmol/L),
- cLDL (mmol/L),
- triglicéridos (mmol/L),
- IMC (kg/m²),
- glucosa (mmol/L),
- creatinina (μmol/L),
- PAS (mmHg)
- PAD (mmHg)
- tabaquismo actual (si/no),
- consumo de alcohol (si/no),
- consumo de riesgo alto (si/no),
- riesgo cardiovascular a 10 años según SCORE2-OP (%),
- hipertensión (si/no),
- diabetes (si/no),
- obesidad (si/no),
- cáncer (si/no),
- EPOC (si/no),

- ERC (si/no),
- fragilidad (si/no),
- demencia (si/no),
- artritis (si/no)

Variables de ajuste:

- Edad (75-84; ≥ 85),
- cHDL (mmol/L),
- triglicéridos (mmol/L),
- sexo (hombre),
- hábito de fumar (si/no),
- hipertensión (si/no),
- consumo de alcohol de alto riesgo (si/no),
- obesidad (si/no)

4.1.6 Análisis estadístico

Las características basales se detallaron por sexo y grupos de edad: 75-84 y ≥ 85 años. Las variables continuas se presentaron como media y desviación estándar-DS-, y las categóricas como frecuencias y porcentajes. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson y la D de Sommer en el caso de variables ordinales. Para la comparación de grupos, se utilizó la prueba de la t de Student-Fisher en las variables de valoración binaria independientes, mientras que en las variables con más de dos categorías se realizó el análisis de la varianza. El riesgo cardiovascular se estimó mediante el modelo SCORE2-OP calibrado para la región de bajo riesgo cardiovascular (75).

Se calcularon los cocientes de riesgo HRs por el aumento de 1 mmol/L de los niveles de cLDL para enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular isquémica utilizando modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los modelos de riesgos proporcionales de Cox se ajustaron con la edad (75-84; ≥ 85), cHDL (mmol/L), triglicéridos (mmol/L), sexo (hombre), hábito de fumar (si/no), hipertensión (si/no), consumo de alcohol de alto riesgo (si/no), obesidad (si/no); y las interacciones correspondientes (90,91). El supuesto de linealidad del riesgo se verificó gráficamente, y la proporcionalidad de los riesgos se comprobó mediante el método de los residuos ponderados en todos los modelos.

Para estudiar el efecto del incremento del cLDL en la tasa de incidencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular isquémica por cada 1,000 personas-año, se utilizaron los modelos de regresión de riesgos aditivos de Aalen (92,93). Los modelos se ajustaron

con la edad (75-84; ≥ 85), cHDL colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), triglicéridos, sexo (hombre), hábito de fumar, hipertensión, diabetes, consumo de alcohol de alto riesgo, obesidad; y las interacciones con la edad y el sexo.

Los modelos de regresión de riesgos aditivos de Aalen permiten investigar el efecto de una covariable a lo largo del tiempo (94). La modelización de los efectos variables del tiempo sin tener que especificar una función efecto-tiempo (a diferencia de las extensiones de los modelos de Cox para casos de no proporcionalidad) simplificó los análisis de las diversas asociaciones abordadas en el presente estudio. Se ajustó el modelo con las covariables incluidas en el modelo de Cox, y el coeficiente acumulativo específico del tiempo para cada resultado se obtuvo con sus intervalos de confianza (IC) 95%. Bajo el supuesto de eventos raros, estos coeficientes pueden interpretarse como la diferencia absoluta de las tasas de eventos por unidad de cambio en la variable de exposición (95). En nuestro análisis se interpretó como la diferencia absoluta de las tasas de incidencia de eventos de ECV por cada 1,000 personas-año por el incremento de 1 mmol/L de cLDL.

Para determinar si la diferencia absoluta de las tasas de incidencias acumulativas entre los grupos estudiados variaba con el tiempo de seguimiento, comprobamos si las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Cramér-von Mises (96) para la hipótesis nula de los efectos constantes en el tiempo eran significativas al 95% de nivel de confianza. Además, también se calcularon las diferencias absolutas de las tasas de incidencias mediante los modelos aditivos de Lin (97) (suponiendo efectos constantes de la covariable a lo largo del tiempo).

4.2 Métodos de los objetivos 2 y 3

4.2.1 Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectivo

4.2.2 Fuente de datos

Se utilizó la base de datos SIDIAP descrita anteriormente (Ver apartado 4.1.2).

4.2.3 Definición de la población

Población de 75 o más años sin antecedentes cardiovasculares.

4.2.3.1 Criterio de inclusión:

Se incluyeron las personas a partir de 75 años sin antecedentes cardiovasculares que hayan tenido al menos un contacto con los centros de salud del Instituto Catalá de la Salut durante los dos años previos al inicio del estudio.

4.2.3.2 Criterios de exclusión:

Pacientes que hayan registrado antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, definidos como cualquiera de las siguientes afecciones; enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio o angina), enfermedad cerebrovascular (infarto cerebral hemorrágico o accidente isquémico transitorio) y arteriopatía periférica, intervención de revascularización, amputación o gangrena en extremidades inferiores. También se excluyeron los participantes con fragilidad, las personas con cáncer, demencia o parálisis, las que recibían diálisis, vivían en una residencia o tenían un trasplante de órganos.

4.2.4 Periodo de estudio

Se definió el 01/01/2009 como la fecha de entrada a la cohorte de estudio. El periodo de seguimiento fue de 10 años comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2019. Los pacientes se siguieron hasta la fecha del primer evento cardiovascular, muerte, la transferencia de SIDIAP a otro servicio de salud, o por finalización del período de estudio.

4.2.5 Definición de variables

4.2.5.1 Variable respuesta

La enfermedad cardiovascular fatal y no fatal, incluye infarto agudo de miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovascular isquémica e insuficiencia cardíaca.

4.2.5.2 Covariables

Las covariables corresponden a las variables de ajuste utilizadas en el modelo SCORE2-OP (75).

- Edad (años),
- tabaquismo (si/no),
- PAS (continua),
- colesterol total (mmol/L),
- cLDL (mmol/L),
- cHDL (mmol/L),
- diabetes (si/no).

4.2.6 Análisis estadístico

Para describir a la población de estudio, se detallaron las principales características según el sexo. Para las variables continuas se utilizó la media \pm desviación estándar y las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson. Para la comparación de medias entre grupos, se utilizó la prueba de la t de Student con las variables de valoración binaria independientes, mientras que en las variables con más de dos categorías se realizó el análisis de la varianza.

4.2.6.1 Imputación múltiple

En las variables continuas se examinó la normalidad, los valores extremos y los valores atípicos, así como la colinealidad y las correlaciones con las variables continuas que tenían valores perdidos y las variables candidatas a ser incluidas en los modelo de imputación múltiple.

Se realizaron 5 imputaciones múltiples por ecuaciones encadenadas para sustituir los valores perdidos de diversas variables al momento de entrar al estudio (98). Se imputaron los valores basales la presión arterial sistólica, el colesterol total, y la cHDL, cLDL y triglicéridos. Para la imputación se utilizaron las covariables: edad, sexo, fumador, diabetes, enfermedad crónica renal, el índice Charlson, la hipercolesterolemia, toma de medicación antihipertensiva, toma de medicación hipolipemiente y si tuvo el evento cardiovascular.

Se presentó las descriptivas de la población según el análisis de casos completos para compararlos con los resultados de la imputación múltiple.

4.2.6.2 Objetivo 2: validación del modelo SCORE2-OP en población mediterránea de 75 o más años

Para estudiar la validez y precisión del modelo SCORE2-OP en la población mediterránea de 75 o más años seguimos los siguientes pasos:

Primero, comparamos los coeficientes específicos para sexo y los cocientes de riesgo de subdistribución para eventos de EV con la muerte como evento competitivo en nuestra población de estudio, modelo al que denominamos (*best Fine-Gray model*), entre SCORE2-OP y el *best Fine-Gray model*. Los coeficientes específicos para sexo y cocientes de riesgo asociados con cada factor de riesgo de la función SCORE2-OP (edad, tabaquismo actual, PAS, colesterol total, cLDL, cHDL y diabetes) para el primer evento de ECV se calcularon con el modelo de Fine y Gray para el evento de ECV y con la muerte por cualquier cause como evento de riesgo competitivo (99). Se compararon los coeficientes β entre los modelos SCORE2-OP y el *best Fine-Gray model* con un t-test.

Segundo, evaluamos la calibración del modelo SCORE2-OP en nuestros datos. La calibración de un modelo hace referencia a la precisión de la estimación del riesgo absoluto comparándola con las tasas de incidencia observadas de eventos ECV. Para ello, se dividió a los participantes en 20 grupos de riesgo iguales según SCORE2-OP y se utilizó el estimador de Kaplan-Meier para obtener la incidencia observada de ECV. La prueba no paramétrica de Greenwood-Nam-D'Agostino (GND) (100) nos permite decidir si el modelo está bien calibrado. El test GND es una adaptación del test de buen ajuste de Hosmer-Lemeshow para modelos de supervivencia.

Tercero, evaluamos la discriminación de la función de riesgo SCORE2-OP. Para cuantificar la capacidad del modelo SCORE2-OP para diferenciar a los participantes que sufrirán un evento de ECV de los que no, a los 10 años de seguimiento, se utilizó el índice c de Harrell (101). El índice c de Harrell es una generalización del área bajo la curva (AUC) para modelos con datos censurados y se interpreta igual que el AUC. La idea principal es que las personas con un riesgo mayor tendrán un tiempo hasta la enfermedad más corto.

4.2.6.3 Objetivo 3: derivación y validación de la función CardioRisk.Cat en la población mediterránea de 75 o más años

1. Derivación del modelo CARDIORISK.CAT

Se utilizaron modelos multiestado en el conjunto de datos de derivación para estimar los coeficientes β y cocientes de riesgo asociados con cada factor de riesgo (edad,

tabaquismo actual, PAS, colesterol total, cLDL, cHDL y diabetes) para el primer evento de enfermedad cardiovascular y de muerte por cualquier causa.

Se utilizó el modelo multiestado (102) como alternativa al modelo de riesgos competitivos como el modelo de Fine y Gray (99,103). Se consideró los modelos multiestado (104), porque este modelo considera el tiempo transcurrido hasta el evento de ECV, hasta la muerte o el criterio de censura simultáneamente (Figura 6). El modelo fue ajustado con el paquete *survival* de R, disponible en <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/index.html>.

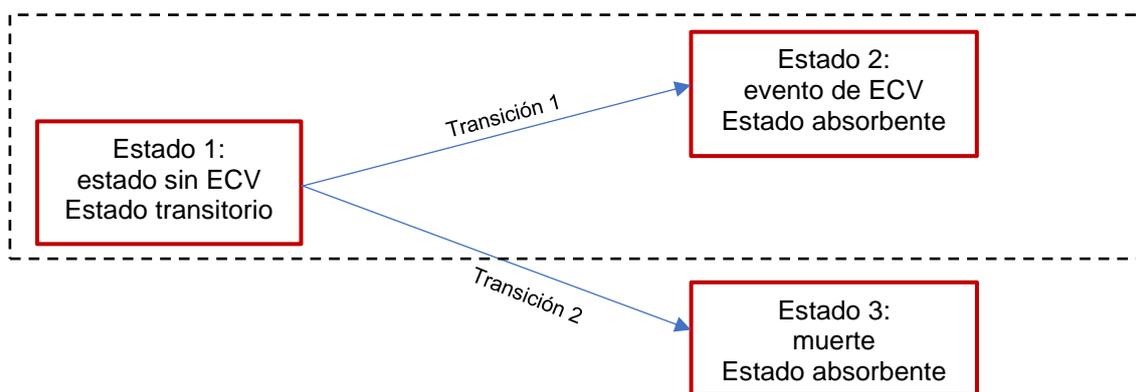


Figura 6. Representación gráfica de los modelos multiestado

Se presentan dos transiciones (1) para evento cardiovascular y (2) para la muerte por cualquier causa. El rectángulo con líneas entrecortadas muestra el modelo de supervivencia semiparamétrico utilizado para construir la función de riesgo CARDIORISK.CAT. Fuente: elaboración propia.

2. Construcción de la función de riesgo CARDIORISK.CAT

Los pasos para la estimación del riesgo de ECV a 10 años para cada paciente se describe en la siguiente tabla:

Tabla 4. Método paso a paso para estimar el riesgo de ECV a 10 años

Cálculo del riesgo de ECV a 10 años	
1. Calcular el predictor lineal del modelo individual (PL)	$PL = \sum \beta_{\text{específico de cada sexo}} * (x - x_{\text{basal}})$ Donde: $\beta_{\text{sexo específico}}$ son los coeficientes de hombres (Tabla 7) y mujeres (Tabla 7), x es el valor del predictor para cada persona x_{basal} es el valor en que se centró cada predictor: edad = 75, PAS = 150; colesterol total = 6; cHDL = 1.4.
2. Calcular el riesgo original a 10 años (θ_{original})	$\theta_{\text{original}} = 1 - \text{superviv}_{\text{basal}}^{\text{específico} * x_{\text{sexo}}} \exp(LP - \text{promedioPL}_{\text{sexo específico}})$ Donde:

	<p>supervivbasal_{especificoXsexo} es la supervivencia basal a 10 años específica por sexo para un paciente promedio: para los hombres, 0.825; para las mujeres, 0.861</p> <p>promedioPL_{sexo especifico} es el predictor lineal promedio específico por sexo: para hombres, -0.081; para mujeres, 0,157</p>
--	---

Fuente: Adaptada del estudio SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration (75).

4.2.6.4 Medidas del rendimiento del modelo CARDIORISK.CAT en términos de calibración y discriminación.

Estas medidas fueron descritas en el apartado 4.2.6.2

4.2.6.4.1 Calibración

El test de calibración, por sexo, analizó la precisión de la función mediante la comparación del riesgo estimado por el modelo CARDIORISK.CAT y el observado en 20 grupos de riesgo a 10 años mediante la prueba de bondad de ajuste de GND.

4.2.6.4.2 Discriminación

El rendimiento (poder de discriminación) de la función CARDIORISK.CAT se mostró mediante el índice c de Harrell.

5 RESULTADOS

5.1 Objetivo 1: Estudiar la asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de enfermedad cardiovascular en una población del Mediterráneo de 75 o más años según la edad y el sexo.

5.1.1 Población de estudio

En la base de datos del SIDIAP se registraron 236,101 pacientes con una medida de cLDL entre el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2008 (Figura 7).

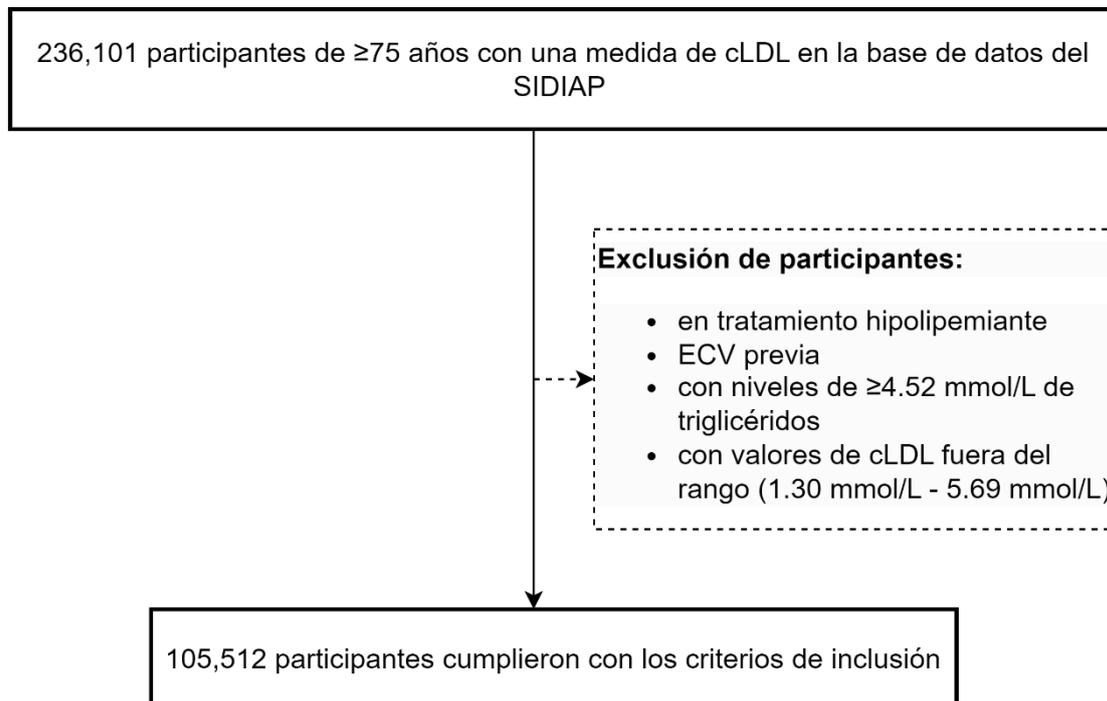


Figura 7. Diagrama de flujo del estudio de la asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de enfermedad cardiovascular.

SIDIAP= Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria; cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ECV=enfermedad cardiovascular.

Se incluyeron a 105,512 participantes (Figura 7), de los cuales 37,165 (35 %) fueron hombres. Al inicio del estudio, la media de edad para todos los participantes fue de 80.9 años (\pm desviación estándar 4.86 años).

La información clínica de los participantes respecto a las características basales según el sexo se muestra en la Tabla 5.

Según el sexo, los hombres presentaron los mayores porcentajes de consumo de tabaco y del consumo de alcohol de alto riesgo. Además, en los hombres se observó un mayor

porcentaje de EPOC y cáncer maligno que en las mujeres. Mientras que las mujeres presentaron un mayor porcentaje de demencia que los hombres.

Tabla 5. Características basales de la población del estudio del cLDL y la incidencia de eventos de ECV

Características	Todos	Hombres	Mujeres	P valor
Edad (años) ¹	81.38 (4.86)	80.73 (4.49)	81.73 (5.01)	<0.001
Colesterol total (mmol/L) ¹	5.29 (0.93)	5.04 (0.89)	5.43 (0.92)	<0.001
cHDL (mmol/L) ¹	1.46 (0.38)	1.34 (0.34)	1.53 (0.38)	<0.001
cLDL (mmol/L)	3.25 (0.78)	3.15 (0.77)	3.31 (0.79)	<0.001
Triglicéridos (mmol/L) ¹	1.27 (0.53)	1.21 (0.52)	1.30 (0.54)	<0.001
IMC (kg/m ²) ¹	28.50 (4.21)	27.91 (3.69)	28.85 (4.45)	<0.001
Glucosa (mmol/L) ¹	5.87 (1.74)	5.99 (1.78)	5.79 (1.71)	<0.001
PAS (mmHg) ¹	138.67 (18.17)	137.84 (18.24)	139.11 (18.11)	<0.001
PAD (mmHg) ¹	75.35 (11.10)	75.05 (10.98)	75.50 (10.98)	<0.001
Tabaquismo, n (%)	5,560 (5.27)	4,644 (12.50)	916 (1.34)	<0.001
Consumo de alcohol de alto riesgo, n (%)	1,161 (1.10)	888 (2.39)	273 (0.40)	<0.001
Riesgo cardiovascular a 10 años según SCORE2-OP, % ¹	19.88 (8.40)	21.09 (7.13)	19.23 (8.94)	<0.001
Comorbilidades, n (%)				
Hipertensión	78,730 (74.62)	25,425 (68.41)	53,305 (77.99)	<0.001
Diabetes	23,397 (22.17)	9,075 (24.42)	14,322 (20.95)	<0.001
Obesidad	26,874 (25.47)	7,155 (19.25)	19,719 (28.85)	<0.001
Cáncer maligno	9,928 (9.41)	5,301 (14.26)	8,819 (12.90)	<0.001
EPOC	10,471 (9.92)	6,935 (18.66)	3,536 (5.17)	<0.001
ERC	4,409 (4.18)	1,879 (5.06)	2,530 (3.70)	<0.001
Fragilidad	20,331 (19.27)	7,075 (19.04)	13,256 (19.40)	0.16
Demencia	4,015 (3.81)	989 (2.66)	3,06 (4.43)	<0.001

Los valores indicaron media (desviación estándar)¹ y recuento (proporción); IMC: índice de masa corporal; cLDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; EPOC: enfermedad pulmonar crónica; ERC: enfermedad renal crónica.

Según la edad (Tabla suplementaria 3, apartado 10.2), encontramos que el perfil lipídico (colesterol total, LDL-C, HDL-C y los triglicéridos) y los niveles de glucosa disminuyeron con la edad. Obesidad, diabetes, CKD y hábitos de fumar y beber fueron menos frecuentes con la edad. Por el contrario, la hipertensión, ERC, fragilidad y la demencia fueron más frecuentes con la edad.

Según la edad y el sexo (Tabla suplementaria 4, apartado 10.2), encontramos diferencias de sexo en la reducción del perfil lipídico con la edad. En los hombres se encontró una mayor reducción del colesterol total y los triglicéridos a diferencia de las mujeres que presentaron una mayor reducción de HDL-C y cLDL-C. Con la edad, la prevalencia de comorbilidades fue diferente entre hombres y mujeres. Encontramos más mujeres que hombres con hipertensión, obesidad y demencia y más hombres que mujeres con diabetes, CKD, COPD, fragilidad y cáncer maligno.

5.1.2 Tasa de incidencia de la enfermedad coronaria y cerebrovascular isquémica en la población de estudio

Durante 6.8 (± 2.13) años de seguimiento se registraron en total 4,655 eventos coronarios con una tasa de incidencia bruta de 7.61 (IC95% 7.39-7.83) por cada 1,000 personas-año y 8,243 eventos de ictus isquémicos con una tasa de incidencia bruta de 13.65 (IC95% 13.36-13.95) por cada 1,000 personas-año.

La Figura 8 presenta las incidencias no ajustadas por 1,000 personas-año de las variables respuesta según el sexo, la tasa de incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico fue mayor en los hombres que en las mujeres.

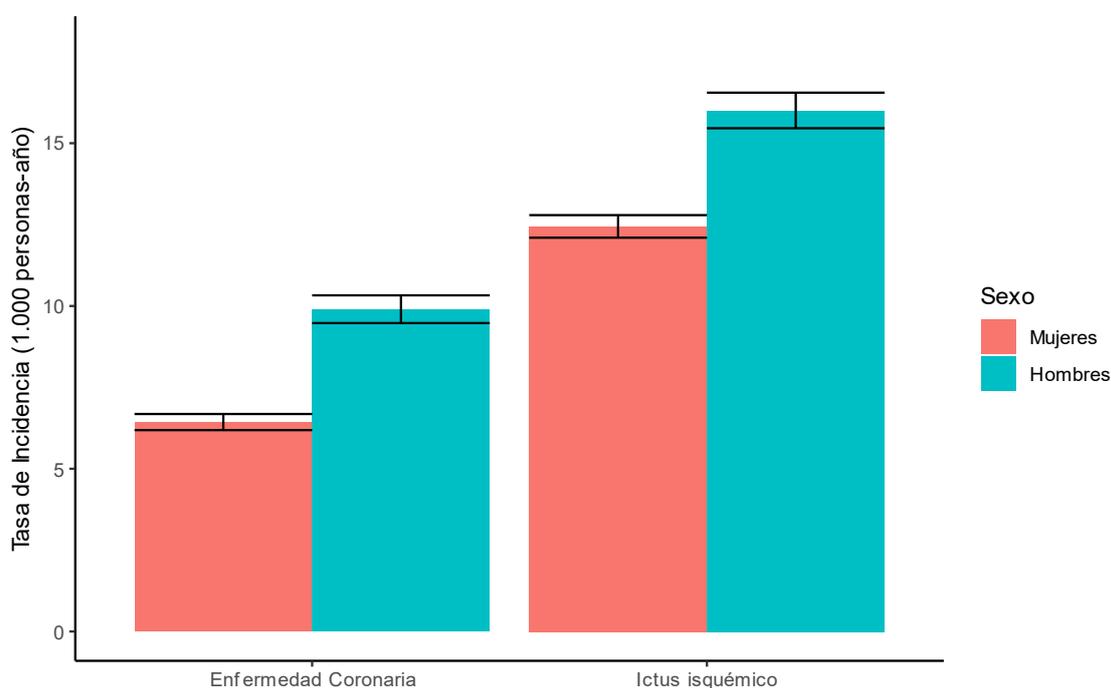


Figura 8. Tasa de incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico por cada 1,000 personas-año según el sexo.

Según la edad (Figura 9), se observa que la tasa de incidencia de eventos coronarios e ictus isquémico aumentó con la edad. Mientras que, la tasa de incidencia de enfermedad coronaria fue menor que la del ictus isquémico en todos los grupos de edad.

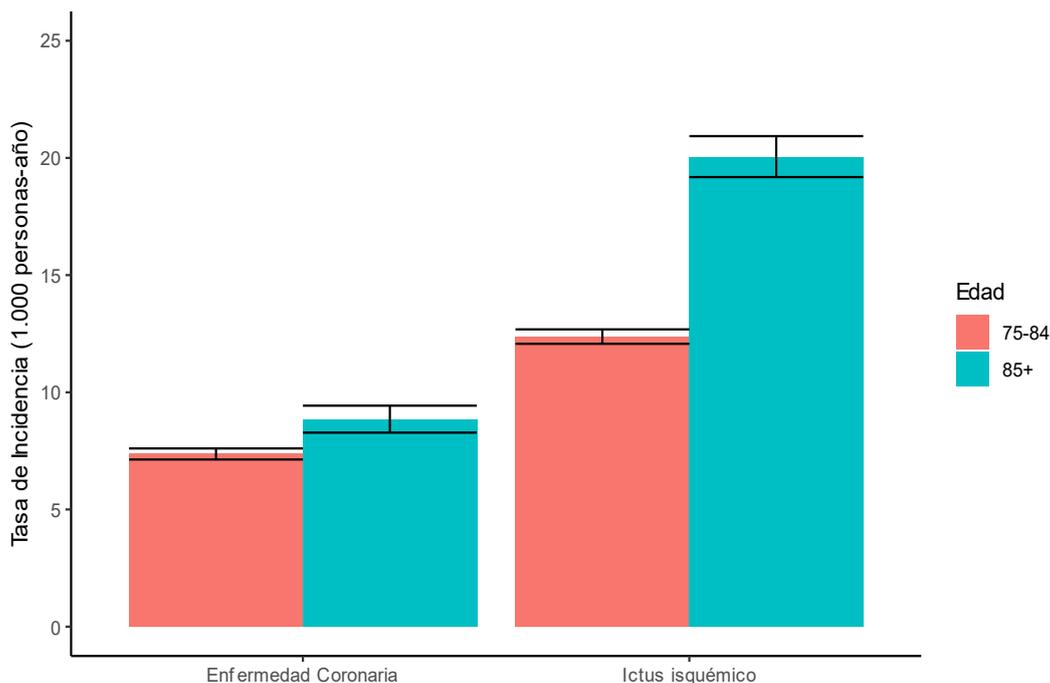


Figura 9. Tasa de incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico por cada 1,000 personas-año según la edad.

Según la edad y el sexo, las tasas de incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico se ilustran en la figura 10. Las tasas de incidencia de eventos coronarios aumentaron con la edad, pero sólo en las mujeres. La incidencia del ictus isquémico fue mayor en los hombres que en las mujeres en todos los grupos de edad.

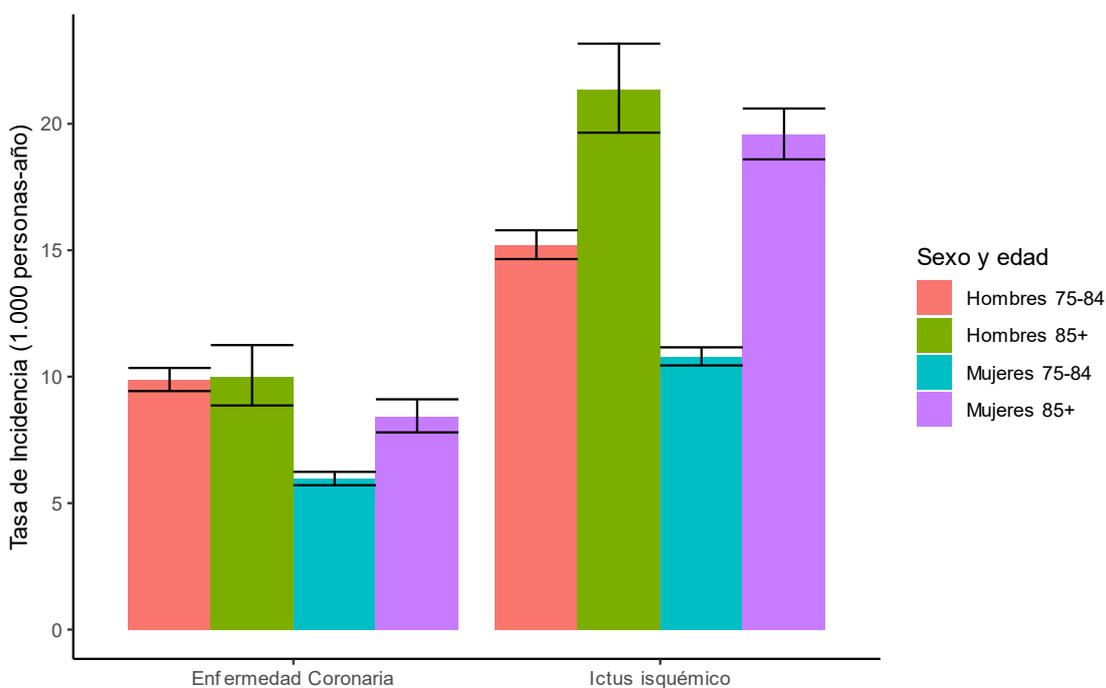


Figura 10. Tasa de incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico por cada 1,000 personas-año según la edad y el sexo.

5.1.3 Estudio de la asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL e incidencia de enfermedad cardiovascular en una población del Mediterráneo de 75 o más años.

5.1.3.1 Estudio de la asociación entre el incremento de 1 mmol/L en los niveles de cLDL y la incidencia de enfermedad coronaria.

El incremento de 1 mmol/L de cLDL se asoció a un incremento relativo del riesgo del 16% de enfermedad coronaria con un HR de 1.16 (1.12-1.20). Según el sexo; el incremento de 1 mmol/L de cLDL se asoció a un mayor incremento relativo del riesgo de enfermedad coronaria en los hombres en comparación con las mujeres (25% frente a 10%). En el análisis de la asociación entre el incremento de 1 mmol/l de cLDL y la incidencia de enfermedad coronaria según la edad, se encontró un riesgo aumentado de esta enfermedad en un 15% y 16% para los grupos de edad de 75-84 y ≥ 85 años, respectivamente. En el análisis de la asociación entre el aumento de 1 mmol/l de cLDL y la incidencia de enfermedad coronaria según la edad y el sexo, sólo en el grupo ≥ 85 años se observó diferencias entre hombres y mujeres; los hombres presentaron un mayor incremento relativo del riesgo de enfermedad coronaria en comparación a las mujeres (40% vs 7%) con HR de 1.40 (1.19-1.63) y 1.07 (0.97-1.19). La Figura 11 presenta los Hazard Ratios (HR) ajustados para cada variable respuesta.

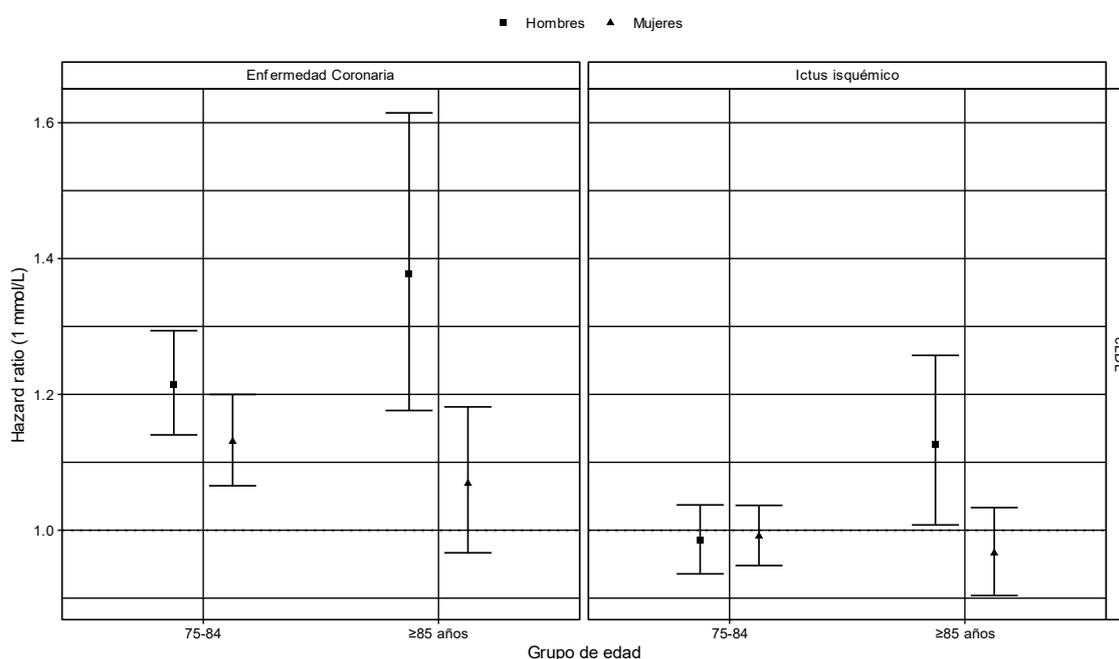


Figura 11. Hazard ratios para enfermedad coronaria e ictus isquémico con el incremento de 1 mmol/L de cLDL según la edad y el sexo. Variables de ajuste: edad, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos, sexo (hombre), hábito de fumar, hipertensión, consumo de alcohol de alto riesgo y obesidad.

Para todos los participantes, **la diferencia absoluta del riesgo de incidencia de enfermedad coronaria por el incremento de 1 mmol/L de cLDL fue de 1 evento por**

cada 1,000 personas-año (Figura 12). Según el sexo, en los hombres se observó una mayor diferencia absoluta de riesgo de enfermedad coronaria que en las mujeres. En las mujeres, la diferencia absoluta fue cerca de 1 evento de enfermedad coronaria por cada 1,000 personas-año. En comparación con los hombres, se observó una diferencia absoluta de riesgo de incidencia de enfermedad coronaria de 2 eventos por cada 1,000 personas-año. Según la edad, la diferencia absoluta del riesgo de incidencia de enfermedad por el incremento de 1 mmol/L de cLDL no fue estadísticamente diferente entre los grupos de edad estudiados (75-84 años y ≥ 85 años). Según la edad y el sexo, los hombres presentaron una mayor diferencia absoluta de riesgo de enfermedad coronaria que las mujeres en ambos grupos de edad. Sin embargo, en los hombres se observó un aumento de la diferencia absoluta de riesgo de incidencia de enfermedad coronaria por el incremento de 1 mmol/L de cLDL con la edad. Mientras que, en las mujeres, esta asociación disminuyó levemente con la edad.

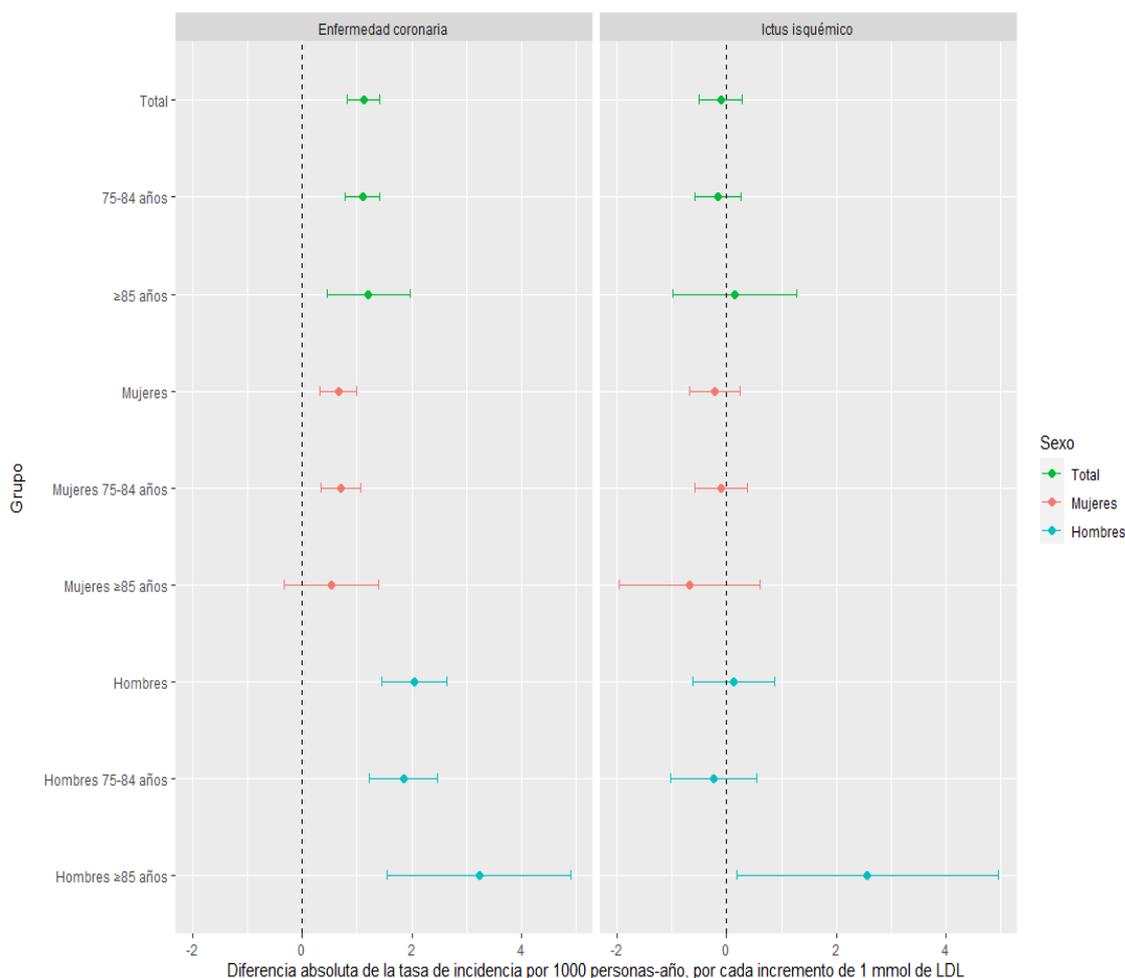


Figura 12. Diferencia absoluta del riesgo de incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico por cada 1,000 personas-año por cada incremento de 1 mmol/L de cLDL según la edad, el sexo y edad y sexo combinados.

5.1.3.2 Estudio de la asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de ictus isquémico

El incremento de 1 mmol/l de cLDL no se asoció con la incidencia de ictus isquémico en los modelos según la edad y el sexo. Los HR para ictus isquémico se presentan en la Figura 11. En el modelo que incluyó todos los participantes, el HR fue de 0.99 (0.96-1.02); en el modelo separado por sexo, el HR para los hombres fue de 1.02 (0.97-1.06) y para las mujeres fue de 0.97 (0.93-1.01). Sin embargo, en el modelo de la edad y el sexo, se observó asociación significativa sólo en el grupo de los hombres del grupo de 75-84 años con un HR de 1.12 (1.00-1.25). Además, sólo en este grupo encontramos una **diferencia absoluta de incidencia de ictus isquémico por el incremento de 1 mmol/L de cLDL, la cual fue de alrededor de 2 eventos** por cada 1,000 personas-año (Figura 12).

Por otra parte, presentamos la **diferencia absoluta acumulada de incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico por cada 1,000 personas según la edad y el sexo (Figura 13)**. A lo largo del periodo de seguimiento, los hombres presentaron una mayor diferencia absoluta acumulada de enfermedad coronaria e ictus isquémico que las mujeres. Mientras que, los hombres ≥ 85 años presentaron la mayor diferencia absoluta acumulada de riesgo de la incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico que los hombres del grupo de 75-84 años (Figura 13). También se presentó la diferencia absoluta acumulada de las incidencia de eventos de ECV por cada 1,000 personas por el incremento de 1 mmol/L de cLDL durante el tiempo de seguimiento (Figuras suplementarias 1 y 2)

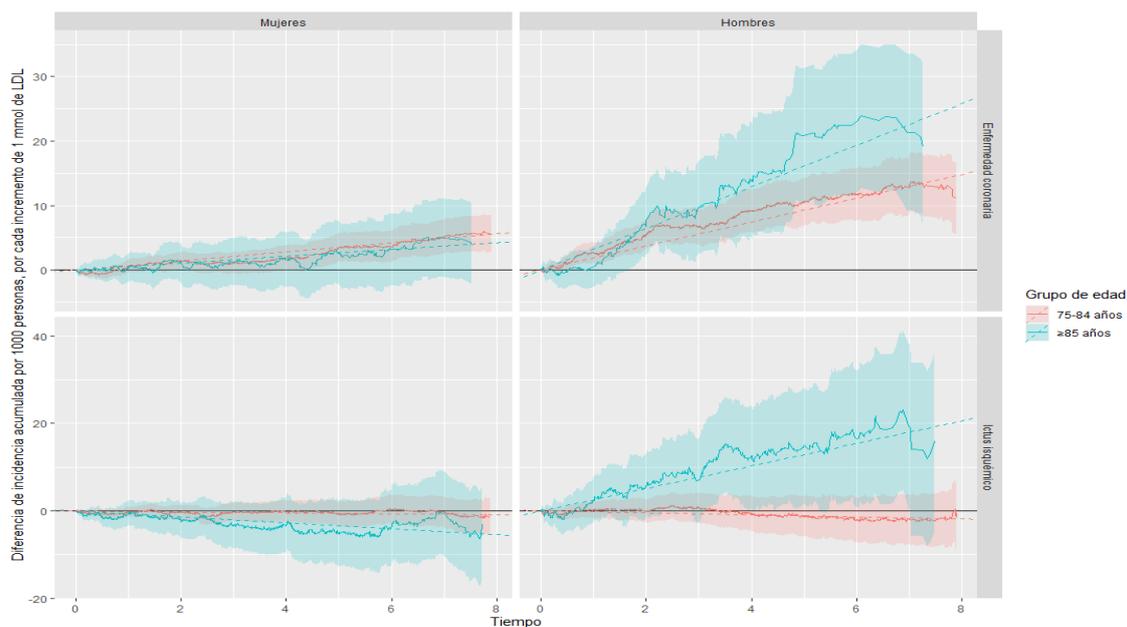


Figura 13. Diferencia absoluta acumulada de la incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico por cada 1,000 personas según la edad y el sexo.

5.2 Objetivos 2 y 3

5.2.1 Descriptiva de la población de estudio

5.2.1.1 Población de estudio

En la base de datos del SIDIAP se registraron 498,165 pacientes de ≥ 75 años el 1 de enero de 2009. Se incluyeron a 272,142 personas en el estudio para el análisis de los objetivos 2 y 3 (Figura 14).

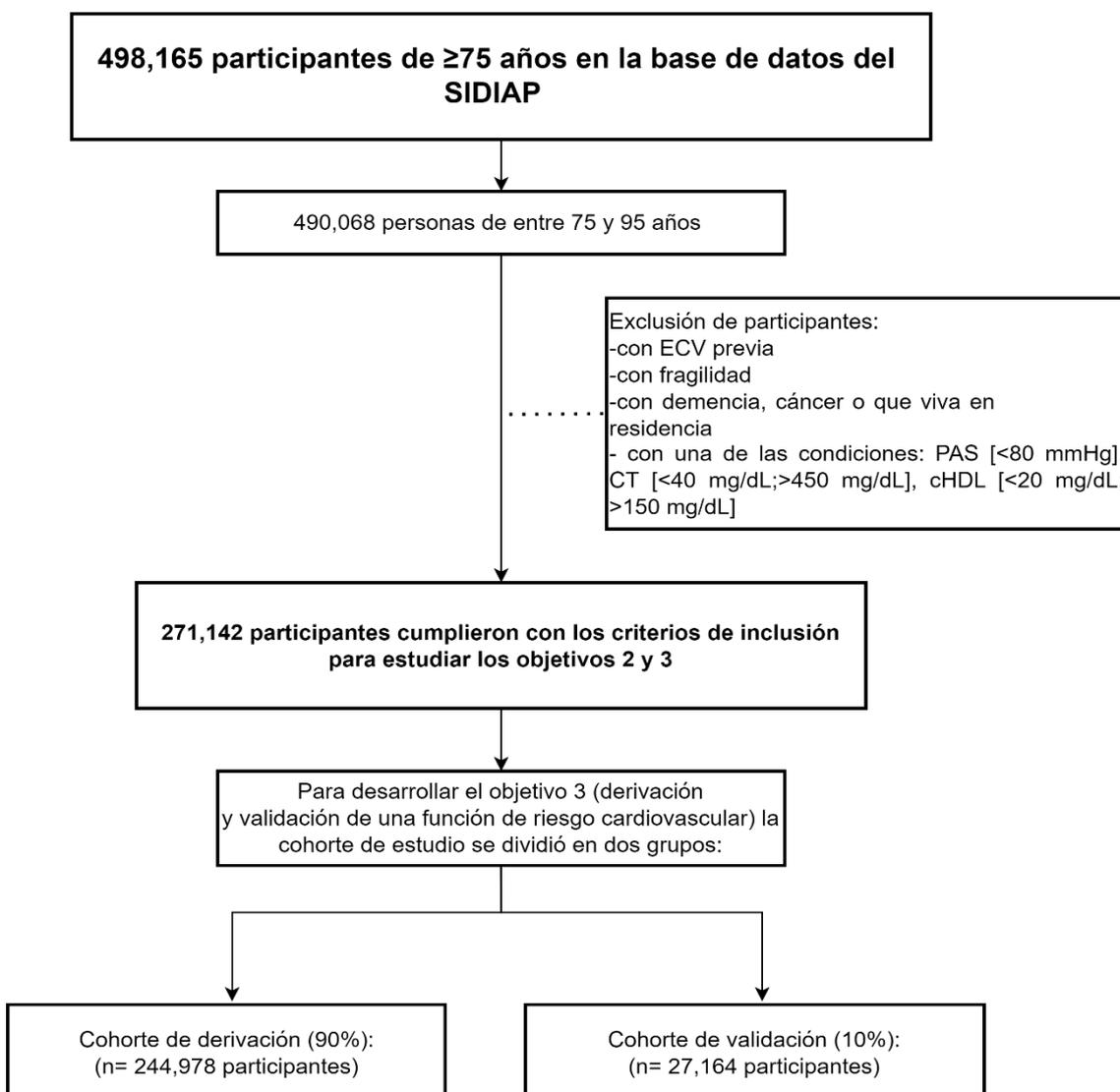


Figura 14. Diagrama de flujo de los participantes para los estudios del objetivo 2 (validación de la función de riesgo SCORE2-OP) y 3 (derivación y validación de una función de riesgo cardiovascular). Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP); enfermedad cardiovascular (ECV); presión arterial sistólica (PAS); colesterol total (CT); colesterol de lipoproteína de alta densidad (cHDL).

Al inicio del estudio, la media de edad para todos los participantes fue de 80.73 años (\pm desviación estándar 4.63 años). Los participantes presentaron niveles de colesterol total y de cHDL dentro de los rangos normales. Los tratamientos farmacológicos más prescritos fueron los hipolipemiantes (30.89%) seguido de los antihipertensivos (3.70%).

El riesgo cardiovascular a 10 años de la población de estudio fue alto según el modelo SCORE2-OP.

La información clínica de los participantes respecto a las características basales según el sexo se muestra en la Tabla 6. Observamos diferencias entre sexos; los hombres eran más fumadores y presentaron mayor prevalencia de comorbilidades como la hipertensión y la diabetes que las mujeres. Las mujeres presentaron mayor consumo del tratamiento hipolipemiente que los hombres, a diferencia del tratamiento antihipertensivo, el cual fue más prescrito en hombres.

Además, los hombres presentaron mayor riesgo cardiovascular según SCORE2-OP que las mujeres. Además, en los hombres se observó un mayor porcentaje de eventos cardiovasculares y de mortalidad total que las mujeres.

Tabla 6. Características basales de la población del estudio de validación de la función SCORE2-OP.

Los valores indicaron media (desviación estándar)¹, recuento (proporción), o ²mediana (rango intercuartílico); cLDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; colesterol de lipoproteína de alta densidad (cHDL), presión arterial sistólica (PAS)

Variables	Total n= 272,216	Hombres n= 94,489	Mujeres n= 177,727	P valor
Edad (años) ¹	80.73 (4.63)	80.27 (4.41)	80.98 (4.72)	<0.001
Fumador actual, n (%)	14983 (5.52)	12149 (12.89)	2834 (1.60)	<0.001
PAS (mmHg) ¹	137.20 (15.75)	136.60 (15.53)	137.52 (15.86)	<0.001
Colesterol total (mmol/L) ¹	5.18 (0.94)	4.92 (0.89)	5.31 (0.93)	<0.001
cHDL (mmol/L) ¹	1.48 (0.38)	1.33 (0.33)	1.56 (0.38)	<0.001
cLDL (mmol/L) ¹	3.12 (0.80)	3.04 (0.77)	3.17 (0.82)	<0.001
Diabetes, n (%) †	52123 (19.19)	19934 (21.15)	32189 (18.15)	<0.001
Hipolipemiantes, n (%)	84167 (30.98)	25635 (27.20)	58532 (33.00)	<0.001
Antihipertensivos, n (%)	177225 (65.24)	56974 (60.45)	120251 (67.79)	<0.001
Riesgo cardiovascular a 10 años según SCORE2-OP, % ¹	18.35 (7.70)	19.75 (6.83)	17.61 (8.03)	<0.001
Tiempo de seguimiento (años) ²	9.07 (4.94-10.00)			
Eventos cardiovasculares, n (%)	39315 (14.47)	15845 (16.81)	23470 (13.23)	
Mortalidad total, n (%)	92975 (34.23)	36978 (39.23)	55997 (31.57)	

†Diabetes mellitus tipo 1 y 2

Del total de 271,142 (Figura 14), 244,978 personas (90%) y 27,164 personas (10%) se emplearon para resolver el objetivo 3 (derivar y validar una función de riesgo cardiovascular en la población mediterránea de 75 o más años).

5.2.1.2 Tasa de incidencia de la enfermedad cardiovascular y mortalidad total

Se detectaron 50,281 eventos de ECV con una tasa de incidencia cruda de ECV de 25.29 por cada 1,000 personas-año. En los hombres, se observaron 21,219 eventos de ECV con una tasa de incidencia de 33.09 (IC 95% 33.65-33.54) por cada 1,000

personas-año. En las mujeres, se observaron 29,062 eventos con un tasa de incidencia de ECV de 21.57 (21.33-21.82) por cada 1,000 personas-año.

Además, aunque no se consideró el resultado **mortalidad total** en nuestro estudio, se detectaron 116,882 eventos con una tasa de incidencia de 53.87 (53.56-54.18) por cada 1,000 personas-año. En los hombres, se observaron 46,729 eventos con una tasa de incidencia de 64.89 (64.31-65.49). En las mujeres, se observaron 70,153 eventos con una tasa de incidencia de 48.39 (48.04-48.75) por cada 1,000 personas-año.

5.3 Objetivo 2: Validación del modelo SCORE2-OP en la población mediterránea de 75 o más años

5.3.1 Comparación de los coeficientes específicos para sexo y cocientes de riesgo de subdistribución para eventos de ECV de los modelos *best Fine-Gray model* y SCORE2-OP

Entre las características de las poblaciones estudiadas en los modelos *best Fine-Gray model* y SCORE2-OP, se encontró que la media de edad de la población incluida en este último modelo era 8 años más joven. Los coeficientes y cocientes de riesgo de subdistribución para eventos de ECV de los dos modelos se presentan para hombres (Tabla 7) y para mujeres (Tabla 8).

Tabla 7. Coeficientes y cocientes de riesgo de subdistribución para eventos de ECV a 10 años de los modelos SCORE2-OP y *best Fine-Gray model*. Hombres

	<i>Best Fine-Gray model</i>		SCORE2-OP		<i>P valor</i>
	β (IC 95%)	HR (IC 95%)	β (IC 95%)	HR	
Edad (por año)	0.015 [0.008;0.021]	1.015 [1.008;1.021]	0.063 [0.055;0.017]	1.07	<0.001
Diabetes ^{aa}	0.353 [0.299;0.408]	1.424 [1.348;1.504]	0.425 [0.305;0.544]	1.50	0.005
Diabetes ^{aa} x edad (por año)	-0.003 [-0.011;0.004]	0.996 [0.998;1.005]	-0.017 [-0.040;0.005]		<0.001
cHDL*	-0.187 [-0.283; -0.090]	0.828 [0.753;0.913]	-0.356 [-0.445; -0.268]	0.71	<0.001
cHDL* x edad (por año)	-0.002 [-0.016;0.011]	0.997 [0.983;1.011]	0.009 [-0.009;0.027]		0.053
Colesterol total*	0.059 [0.026;0.092]	1.060 [1.026;1.096]	0.085 [0.054;0.116]	1.10	0.063
Colesterol total* x edad (por año)	0.006 [0.001;0.011]	1.006 [1.001;1.011]	0.007 [0.002;0.013]		0.388
PAS*	0.037 [0.021;0.053]	1.037 [1.021;1.054]	0.094 [0.079;0.109]	1.09	<0.001
PAS* x edad (por año)	0.000 [-0.002; 0.002]	1.000 [0.997;1.002]	-0.005 [-0.008; -0.002]		<0.001
Fumador actual*	0.125 [0.059;0.191]	1.133 [1.061;1.210]	0.352 [0.279;0.426]	1.39	<0.001
Fumador actual* x edad (por año)	-0.013 [-0.024; -0.001]	0.986 [0.975;0.998]	-0.025 [-0.040; -0.009]		0.028

HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; cLDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), PAS: presión arterial sistólica.

Categorías de referencia: * por cada incremento de 1 mmol/L, por cada incremento de 10 mmHg no fumador, no diabetes.

^a Diabetes: diabetes mellitus tipo 1 y 2.

En los hombres, en el *best Fine-Gray model*, las covariables como la diabetes, cHDL, hábito de fumar, colesterol total, PAS y la edad, en ese orden, tuvieron una repercusión significativa en la incidencia de eventos de ECV. En comparación con el modelo SCORE2-OP, el orden de las asociaciones entre las covariables y la incidencia de eventos de ECV estuvo dado por la diabetes, seguido del hábito de fumar, cHDL, colesterol total, PAS y finalmente la edad. A excepción del colesterol total, los cocientes de riesgo asociados con las demás variables para los eventos de ECV fueron mayores en el modelo SCORE2-OP que en el *best Fine-Gray model*.

Con relación a la interacción de la edad con estas covariables observamos que, en el *best Fine-Gray model* sólo la interacción con el colesterol mostró asociación estadísticamente significativa en la incidencia de ECV. En comparación con el modelo SCORE2-OP, la interacción de la edad con las variables que se asociaron significativamente en la incidencia de eventos de ECV fueron el colesterol total, PAS y el hábito de fumar.

Tabla 8. Coeficientes y cocientes de riesgo de subdistribución para eventos de ECV a 10 años de los modelos SCORE2-OP y best Fine-Gray model. Mujeres

	CATALUÑA		SCORE2-OP		P valor
	β (IC 95%)	HR (IC 95%)	β (IC 95%)	HR	
Edad (por año)	0.022 [0.017;0.026]	1.022 [1.018;1.026]	0.079 [0.070;0.087]	1.08	<0.001
Diabetes** ^a	0.456 [0.407;0.505]	1.578 [1.502;1.658]	0.601 [0.465;0.737]	1.80	<0.001
Diabetes** ^a x edad (por año)	-0.015 [-0.021; -0.008]	0.984 [0.978;0.991]	-0.011 [-0.032; 0.011]		0.100
cHDL*	-0.250 [-0.313; -0.187]	0.778 [0.731;0.839]	-0.304 [-0.403; -0.205]	0.75	0.047
cHDL* x edad (por año)	0.010 [0.002;0.018]	1.010 [1.002;1.018]	0.015 [0.0002;0.031]		0.122
Colesterol total*	0.025 [0.001;0.049]	1.025 [1.001;1.050]	0.060 [0.027;0.094]	1.06	0.002
Colesterol total* x edad (por año)	0.004 [0.001;0.007]	1.004 [1.001;1.007]	-0.001 [-0.056;0.004]		<0.001
PAS*	0.054 [0.041;0.068]	1.056 [1.042;1.070]	0.102 [0.085;0.119]	1.10	0.068
PAS* x edad (por año)	-0.001 [-0.003;0.000]	0.998 [0.996;1.000]	-0.004 [-0.007; -0.002]		0.001
Fumador actual*	0.184 [0.039;0.330]	1.203 [1.040;1.391]	0.492 [0.398;0.587]	1.59	<0.001
Fumador actual* x edad (por año)	-0.022 [-0.044; 0.000]	0.978 [0.956;1.000]	-0.026 [-0.043; -0.008]		0.364

HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; cLDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), PAS: presión arterial sistólica.

Categorías de referencia: * por cada incremento de 1 mmol/L, por cada incremento de 10 mmHg no fumador, no diabetes.

^a Diabetes: diabetes mellitus tipo 1 y 2.

En las mujeres, en el *best Fine-Gray model*, la diabetes, cHDL, hábito de fumar, PAS, colesterol total y la edad, en ese orden, tuvieron una repercusión significativa en la incidencia de eventos de ECV. En comparación con el modelo SCORE2-OP, el orden de las covariables estuvo dado por la diabetes, hábito de fumar, cHDL, la PAS, edad y

el colesterol total. A excepción de la PAS, los cocientes de riesgo asociados con las demás variables para los eventos de ECV fueron mayores en el modelo SCORE2-OP que en el *best Fine-Gray model*.

Con relación a la interacción de la edad con estas covariables observamos que, en el *best Fine-Gray model*, sólo el colesterol mostró asociación estadísticamente significativa en la incidencia de ECV. En comparación con el modelo SCORE2-OP, la interacción de la edad con las variables que se asociaron significativamente en la incidencia de eventos de ECV fueron el cHDL, la PAS y el hábito de fumar. Además, sólo la interacción de la edad con el colesterol total asociado al riesgo de la incidencia de eventos de ECV fue mayor en el *best Fine-Gray model* que en el modelo SCORE2-OP.

5.3.2 Estudio de la validez del modelo SCORE2-OP en la población de estudio

5.3.2.1 Gráfico de calibración

La figura 15 contrasta los grupos de riesgo predichos con la función SCORE2-OP y los observados (obtenidos con la función de Kaplan-Meier) en la población de estudio. El gráfico de calibración indica que los porcentajes predichos y observados de eventos de ECV no estaban correlacionados linealmente (Figura 15). La prueba GND indica una mala calibración ($p < 0.001$). Algunos puntos de los grupos de riesgo bajo (los primeros 6 grupos), la función SCORE2-OP infraestimó el riesgo de eventos de ECV. Por el contrario, hubo 13 grupos de riesgo en los que la función SCORE2-OP sobreestimó la probabilidad de eventos de ECV.

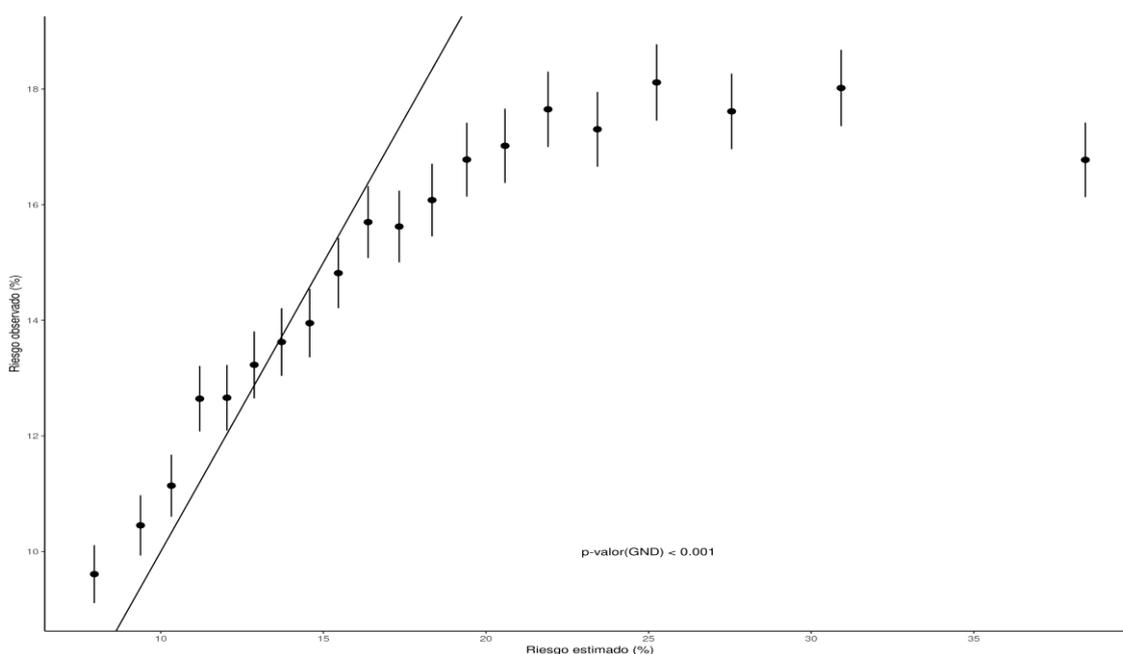


Figura 15. Gráfico de calibración de la función SCORE2-OP en la predicción de eventos de ECV a 10 años: eventos predichos y observados en 20 grupos de riesgo.

5.3.2.2 Discriminación: estadístico C

El índice de concordancia (**estadístico C**; error estándar) de la función SCORE2-OP fue de 0.571 (\pm 0.001).

5.4 Objetivo 3: Derivación y validación de una función de riesgo cardiovascular en la población mediterránea de 75 o más años.

5.4.1 Derivación de la función de riesgo cardiovascular CARDIORISK.CAT

5.4.1.1 Cohorte de derivación

La información clínica de los participantes respecto a las características basales según el sexo se muestra en la Tabla 9. Se observó un mayor porcentaje de diabéticos y de fumadores en los hombres en comparación con las mujeres. Por el contrario, las mujeres presentaron una media de PAS, colesterol total y de cHDL levemente mayor que los hombres.

Tabla 9. Valores basales de la cohorte de derivación de la función CARDIORISK.CAT

Variable	Total (n=244,478)	Hombres (n= 159,627)	Mujeres (n= 84,851)	P valor
Edad (años) ¹	80.73 (4.63)	80.27 (4.41)	80.98 (4.72)	<0.001
Fumador actual, n (%)	13490 (5.52)	10938 (12.89)	2552 (1.60)	<0.001
PAS (mmHg) ¹	137.20 (15.75)	136.60 (15.53)	137.52 (15.86)	<0.001
Colesterol total (mmol/L) ¹	5.17 (0.94)	4.92 (0.89)	5.31 (0.93)	<0.001
cHDL (mmol/L) ¹	1.48 (0.38)	1.33 (0.33)	1.56 (0.38)	<0.001
Diabetes, n (%) †	46924 (19.19)	17946 (21.15)	28978 (18.15)	<0.001
Tiempo de seguimiento (años) ²	9.07 (4.94-10.00)			
Eventos cardiovasculares, n (%)	35348 (14.46)	14245 (16.8)	21103 (13.22)	<0.001

Los valores indicaron ¹media (desviación estándar), recuento (proporción) o ²mediana (rango intercuartílico).

PAS: presión arterial sistólica; cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad.

†Diabetes mellitus tipo 1 y 2

El porcentaje de eventos cardiovasculares fue mayor en los hombres en comparación con las mujeres (16.8% vs 13.2%).

5.4.1.2 Coeficientes específicos para hombres y mujeres y cocientes de riesgo del modelo multiestado para eventos de ECV de la función CARDIORISK.CAT

Los coeficientes y cocientes de riesgo de ECV con ajuste multivariable en los modelos multiestado estratificados por sexo se presentan en la Tabla 10. En los hombres, la diabetes, el hábito de fumar, cHDL, la edad, colesterol total, PAS, en ese orden, tuvieron una repercusión significativa en la incidencia de eventos de ECV. En las mujeres, a

excepción del colesterol total, las variables que tuvieron una repercusión significativa en la incidencia de eventos de ECV fueron la diabetes, seguido del hábito de fumar, cHDL, PAS y la edad.

Tabla 10. Coeficientes y cocientes de riesgo del modelo multiestado de la función de riesgo cardiovascular para la incidencia de enfermedad cardiovascular mortal o no mortal a 10 años ajustado por las variables predictoras.

	Hombres		Mujeres	
	β [IC 95%]	HR [IC 95%]	β [IC 95%]	HR [IC 95%]
Edad (por año)	0.054 [0.021;0.087]	1.056 [1.021-1.091]	0.053 [0.030;0.076]	1.055 [1.030;1.080]
Diabetes ^a	0.373 [0.309;0.436]	1.452 [1.363-1.547]	0.492 [0.435;0.548]	1.635 [1.545;1.731]
Diabetes ^a x edad (por año)	0.001 [-0.008;0.010]	1.001 [0.991-1.010]	-0.013 [-0.021; -0.005]	0.986 [0.979;0.994]
cHDL*	0.194 [-0.301; -0.073]	0.823 [0.729-0.928]	-0.238 [-0.310; -0.166]	0.787 [0.732;0.846]
cHDL* x edad (por año)	-0.0008 [-0.017;0.015]	0.999 [0.982-1.015]	0.006 [-0.002;0.016]	1.006 [0.997;1.016]
Colesterol total*	0.045 [0.013;0.076]	1.046 [1.013-1.079]	0.018 [-0.013;0.050]	1.019 [0.987;1.052]
Colesterol total* x edad (por año)	0.002 [-0.002;0.008]	1.002 [0.997-1.008]	0.0009 [-0.003;0.004]	1.000 [0.997;1.002]
PAS*	0.041 [0.023-0.060]	1.042 [1.024-1.061]	0.055 [0.040;0.070]	1.057 [1.041;1.073]
PAS* x edad (por año)	-0.001 [-0.003-0.001]	0.998 [0.996-1.001]	-0.002 [-0.004; -0.0001]	0.997 [0.995;0.999]
Fumador actual*	0.201 [0.126-0.276]	1.222 [1.134-1.317]	0.250 [0.088;0.413]	1.285 [1.092;1.512]
Fumador actual* x edad (por año)	-0.018 [-0.032; -0.005]	0.981 [0.968-0.994]	-0.026 [-0.052; -0.0003]	0.973 [0.948;0.999]

HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; cLDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), PAS: presión arterial sistólica.

Categorías de referencia: * por cada incremento de 1 mmol/L, por cada incremento de 10 mmHg no fumador, no diabetes.

^aDiabetes: diabetes mellitus tipo 1 y 2.

La interacción de la edad con los factores de riesgo de los modelos multiestado se observa en la Figura 16. Observamos que la edad es un factor de riesgo cada vez mayor conforme aumenta la edad en ambos sexos. Encontramos que a medida que aumenta la edad, la asociación de la diabetes y la incidencia de eventos de ECV disminuye sólo en las mujeres.

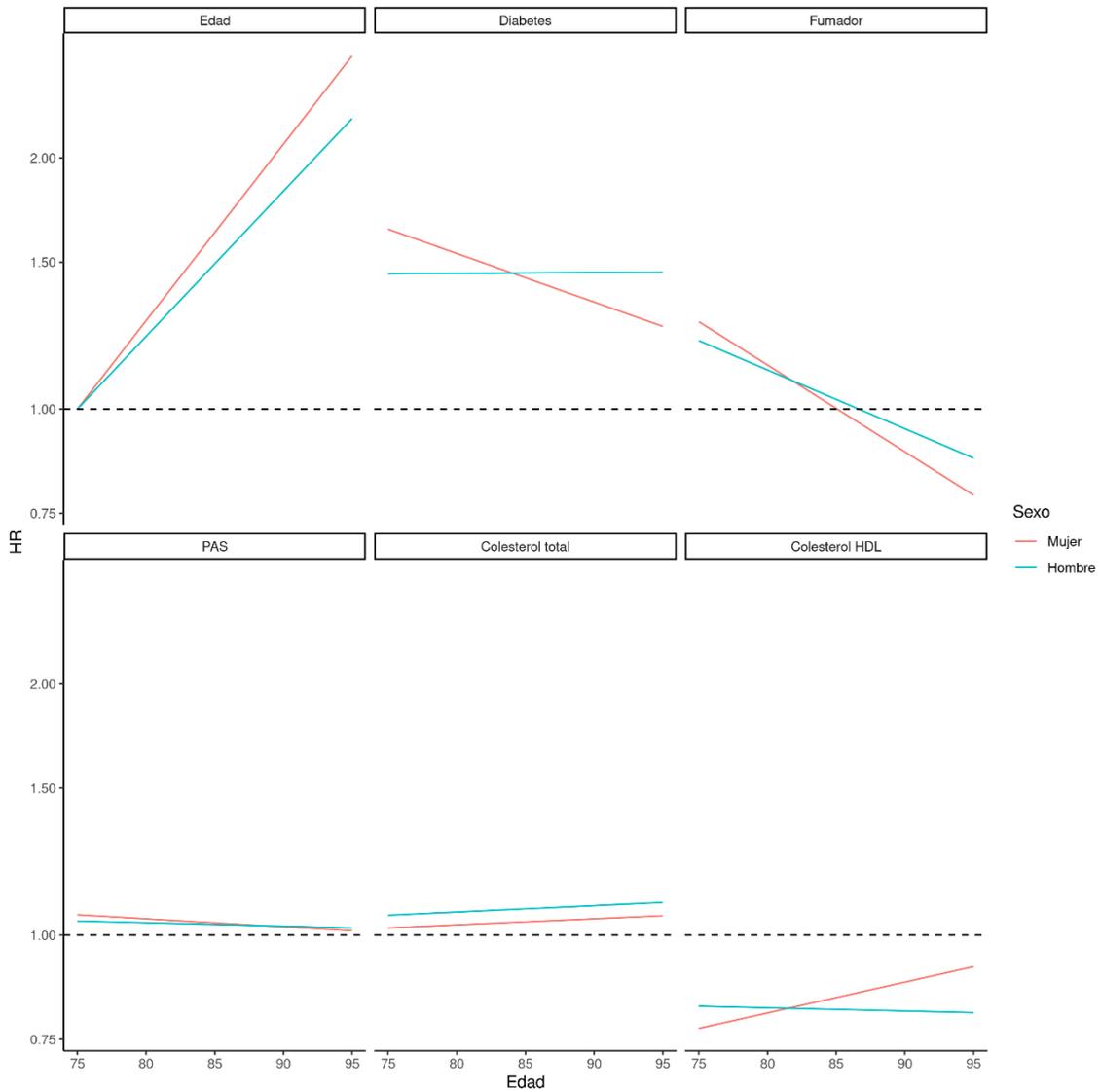


Figura 16. Riesgo relativo de los factores de riesgo según la edad y el sexo.

La asociación entre el hábito de fumar y la incidencia de eventos de ECV disminuyó con la edad, aunque esta asociación fue estadísticamente significativa sólo hasta los 85 años en ambos sexos. Esta última interacción muestra que el hábito de fumar partir de los 85 años se asoció de forma inversa con el riesgo de eventos de ECV, sin embargo, es una observación sesgada ya que las proporciones de los fumadores en estas edades se redujeron en un 50%.

La PAS es un factor de riesgo estadísticamente significativo a cualquier edad, aunque esta asociación fue débil. Con la edad, la asociación del colesterol total y la incidencia de eventos de ECV aumenta sólo en los hombres. Finalmente, la asociación del cHDL y la incidencia de eventos de ECV disminuyó levemente sólo en las mujeres de edad muy avanzada.

5.4.2 Validación de la función CARDIORISK.CAT

5.4.2.1 Cohorte de validación

La información clínica de los participantes respecto a las características basales según el sexo se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11. Valores basales de la cohorte de validación de la función CARDIORISK.CAT.

Variable	Total (n=27,163)	Hombres (n=9,401)	Mujeres (n=17,762)	P valor
Edad (años)	80.73 (4.63)	80.28 (4.42)	80.97 (4.72)	<0.001
Fumador actual, n (%)	1493 (5.49)	1211 (12.88)	282 (1.59)	<0.001
PAS (mmHg)	137.22 (15.79)	136.63 (15.56)	137.53 (15.91)	<0.001
Colesterol total (mmol/L)	5.18 (0.94)	4.92 (0.89)	5.32 (0.93)	<0.001
cHDL (mmol/L)	1.48 (0.38)	1.33 (0.33)	1.56 (0.38)	<0.001
Diabetes, n (%) †	5199 (19.14)	1988 (21.14)	3211 (18.08)	<0.001
Tiempo de seguimiento (años) ²	9.08 (4.92-10.00)			
Eventos cardiovasculares, n (%)	3967 (14.60)	1600 (17.02)	2367 (13.33)	<0.001

Los valores indicaron recuento (proporción), ¹media (desviación estándar) y ²mediana (rango intercuartílico).

PAS: presión arterial sistólica; cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad.

†Diabetes mellitus tipo 1 y 2

En la cohorte de validación encontramos las diferencias de sexo observadas en la cohorte de derivación. Los valores basales de PAS, colesterol total y cHDL también fueron levemente mayores en las mujeres que en los hombres. Se observó en los hombres porcentajes más altos del hábito de fumador actual y diabetes como se observó en la cohorte de derivación. El porcentaje de eventos cardiovasculares también fue mayor en hombres en comparación con las mujeres.

5.4.2.2 Gráfico de calibración

El gráfico de calibración indica que los porcentajes predichos y observados de eventos de ECV estaban correlacionados linealmente tanto en el conjunto de derivación como de validación interna de la función (Figura 17). La prueba GND indica que la tasa de eventos observados difiere significativamente de la tasa de eventos estimados por la función ($p=<0.001$ para la derivación y validación).

Aunque, algunos puntos de los grupos de riesgo más altos se alejaron de la pendiente de 45°, lo que significa que el modelo podría sobrestimar la probabilidad de eventos de ECV en los grupos de riesgo alto.

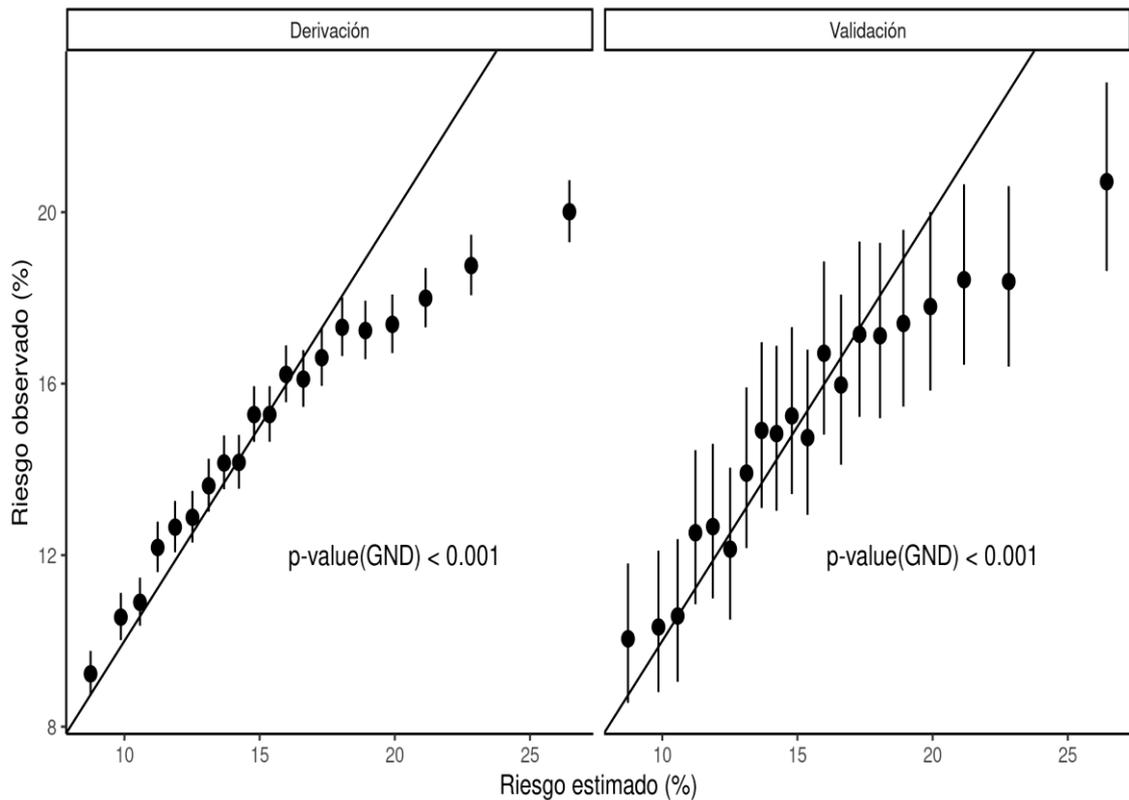


Figura 17. Gráficos de calibración de la función de riesgo CARDIORISK.CAT en la predicción de eventos de ECV a 10 años: eventos predichos y observados por 20 grupos de riesgo.

El gráfico de calibración de la función CARDIORISK.CAT por sexos (Figura 18) nos muestra que el riesgo de eventos de ECV es mayor en los hombres que en las mujeres. El primer grupo de riesgo en los hombres es más alto en comparación con las mujeres. Los primeros grupos de riesgo tanto en hombres como en mujeres los eventos de ECV estimados por la función se alinean con la realidad. Sin embargo, en los grupos de alto riesgo se observa que la función sobreestima el riesgo de eventos de ECV en ambos sexos.

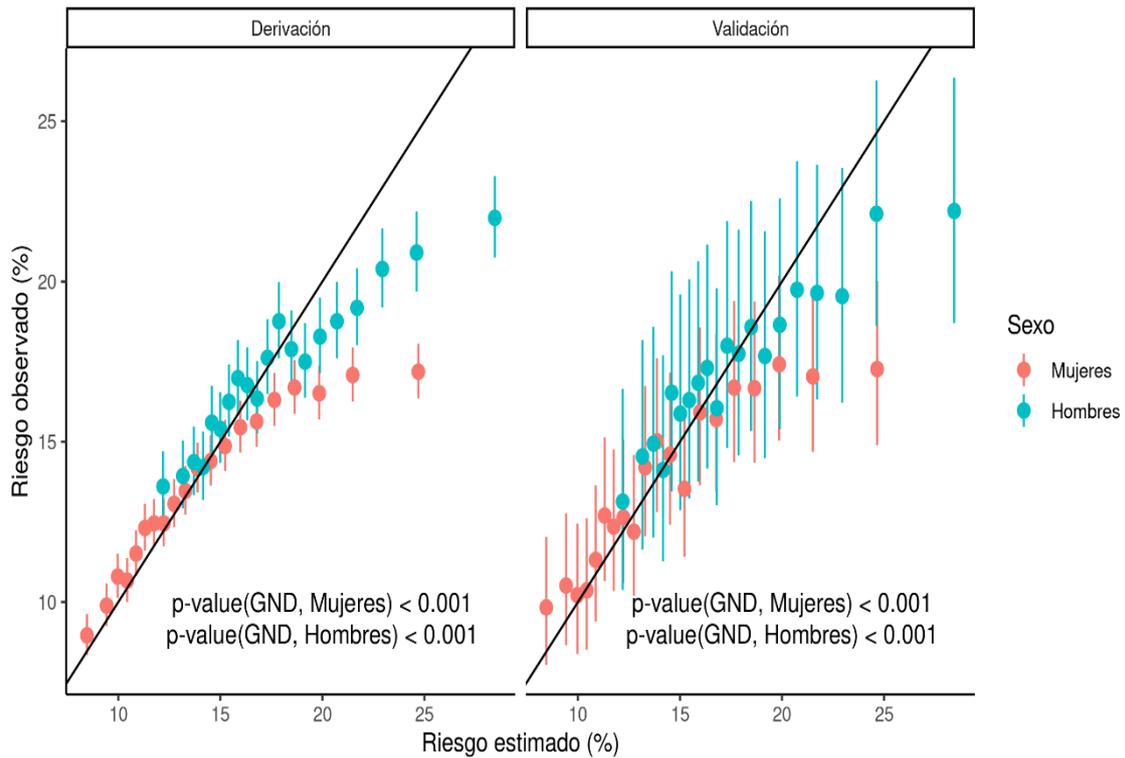


Figura 18. Gráficos de calibración de la función de riesgo CARDIORISK.CAT en la predicción de eventos de ECV a 10 años para hombres y mujeres: eventos predichos y observados por 20 grupos de riesgo. Valor p para la evaluación de la calibración para el modelo de supervivencia.

5.4.2.3 Discriminación: estadístico C

En el conjunto de la derivación y validación el *estadístico C* fue de 0.682 (0.680-0.684) y de 0.682 (0.674-0.690), respectivamente. En el conjunto de la validación para hombres 0.65 (0.59-0.71) y mujeres 0.68 (0.67-0.69).

6.1 Asociación entre el cLDL y la incidencia de enfermedad cardiovascular en una población de 75 o más años

6.1.1 Principales hallazgos

El tamaño del conjunto de datos utilizado para este análisis ha permitido confirmar la asociación entre el cLDL y el riesgo de incidencia de enfermedad coronaria pero no para el riesgo de incidencia de ictus isquémico. Este es el primer estudio que analiza estas asociaciones en población de edad avanzada sin ECV previa ni tratamiento hipolipemiante. Además, encontramos que la asociación entre el cLDL y la incidencia de eventos de ECV presenta interesantes interacciones con la edad, el sexo o edad y sexo combinados.

En nuestra población de estudio se encontró un aumento del riesgo de **enfermedad coronaria** del 16% asociado al incremento de 1 mmol/L de cLDL. Los hombres presentaron un riesgo relativo y absoluto mucho mayor de enfermedad coronaria en comparación con las mujeres. En el estudio de la asociación entre el aumento del cLDL y el riesgo de enfermedad coronaria estratificado por grupos de edad (75-84 y ≥ 85 años) y el sexo, nos confirma que los hombres tienen mayor riesgo de esta enfermedad en comparación con las mujeres. Estos hallazgos también indican que los hombres presentaron la mayor diferencia absoluta de incidencia de enfermedad coronaria por el incremento de 1 mmol/L de cLDL por cada 1,000 personas -año en comparación con las mujeres.

A diferencia de la asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de **ictus isquémico** fue estadísticamente no significativa tanto en el modelo que incluyó a todos los participantes como en el modelo estratificado por edad o por sexo. Sin embargo, en el análisis de esta asociación según la edad y el sexo combinados, observamos asociación significativa sólo en los hombres de ≥ 85 años. Este grupo mostró un riesgo relativo aumentado de enfermedad coronaria del 12% asociado al incremento de 1 mmol/L de cLDL. Del mismo modo, sólo ese grupo presentó un incremento absoluto del riesgo de enfermedad coronaria, es decir, una diferencia absoluta mayor de esta enfermedad con el incremento de 1 mmol/L de cLDL.

6.1.2 Estudios previos sobre la asociación entre el cLDL y la incidencia de enfermedad coronaria e ictus isquémico

-Enfermedad coronaria

La magnitud del riesgo de enfermedad coronaria atribuible al incremento de 1 mmol/L de cLDL observado en este estudio fue algo inferior a los reportados en estudios observacionales previos (105–107). Aunque, la mayoría de estos estudios se realizaron en población general incluyendo a la población de mediana edad mayoritariamente. Por ejemplo, en el estudio *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* realizado en población de mediana edad (45-64 años) sin ECV previas y sin tratamiento hipolipemiente, reportaron un aumento del riesgo de enfermedad coronaria del 42% con el aumento de 1 mmol/L de cLDL (107). En el estudio *The Emerging Risk Factors Collaboration* realizado en población mayor de 40 años sin antecedentes cardiovasculares, el riesgo de enfermedad coronaria se elevó a un 50% con el incremento de 1.11 mmol/L (es decir, 1 desviación estándar) de cLDL (105). Finalmente, un estudio que analizó la asociación del incremento de 1 mmol/L de cLDL en la incidencia de ECV aterosclerótica en una población de entre 20 y 100 años sin antecedentes cardiovasculares, sin diabéticos y sin tratamiento hipolipemiente, reportó un aumento del 16% del riesgo de ECV aterosclerótica. En el análisis de esta asociación estratificada por grupos de edad, el riesgo relativo de ECV aterosclerótica decreció con la edad, el mayor riesgo se encontró en el grupo de 20-49 años con un 47% vs el 16% del grupo de 80-100 años (66). Las personas de 80-100 años de este estudio presentaron una tasa de eventos de ECV aterosclerótica de 2.5 por cada 1,000 personas-año. Sin embargo, no se analizó esta asociación estratificada para hombres y mujeres (66). En nuestro estudio observamos la relevancia que podría tener el sexo en el incremento del riesgo de incidencia de eventos de ECV asociado al incremento de 1 mmol/L de cLDL y. En el análisis según la edad, encontramos que los participantes de ≥ 85 años de este estudio que presentaron un incremento absoluto del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (diferencia absoluta de 1 evento por cada 1,000 personas-año). En el análisis estratificado por sexos, encontramos que los hombres presentaron un incremento absoluto mayor del riesgo de ECV que las mujeres de esta edad, con una diferencia absoluta de enfermedad coronaria de 2.5 vs 1 por cada 1,000 personas-año.

Las asociaciones entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de enfermedad coronaria según el sexo. Encontramos aumentos del riesgo relativo de enfermedad coronaria del 25% en hombres y del 11% en mujeres. En línea con nuestros resultados, aunque en población más joven (>50 años) que la nuestra (>75 años),

previos estudios reportaron porcentajes de riesgo diferentes para hombres y mujeres, pero estos fueron algo superiores -sobre todo en las mujeres- a los de nuestro estudio (106,107). Por ejemplo, *Maryam Tohidi et al.*, reportó un aumento del riesgo de enfermedad coronaria del 21% en mujeres y del 26% en hombres mayores. Sin embargo, en la asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de enfermedad coronaria según la edad y el sexo, encontramos que en las mujeres ≥ 85 años, esta asociación dejó de ser significativa. Esta observación es importante, ya que estudios anteriores reportaron resultados controvertidos sobre la relación entre el cLDL y la incidencia de enfermedad coronaria en población de edad muy avanzada (61,108). Varios estudios demostraron una relación débil o ausencia de la misma, pero estos carecían de potencia suficiente para demostrar el efecto del cLDL específico para la edad, el sexo o el tipo de ECV en población mayor de 70 años (62,64). Resultados de estudios recientes podrían explicar por qué en las mujeres esta asociación es débil o ausente (109,110). Estos estudios sugieren que podrían existir otros factores de riesgo como la diabetes y la resistencia a la insulina que podrían desempeñar un rol más determinante e independiente que sólo el incremento de 1 mmol/L de cLDL en el desarrollo de la enfermedad coronaria (109,110).

En este sentido, nuestros hallazgos indican que tanto las mujeres como los hombres de 75-84 años podrían beneficiarse de alcanzar niveles bajos de cLDL. Además, este hallazgo fue confirmado también con el análisis de la diferencia absoluta del riesgo; el incremento absoluto del riesgo de enfermedad coronaria fue mayor en los hombres que en las mujeres de 75-84 años. Sin embargo, en las mujeres ≥ 85 años, la diferencia absoluta del riesgo de enfermedad coronaria no cambió con el incremento de 1 mmol/L de cLDL. Por lo que, antes de iniciar tratamiento farmacológico en mujeres sin ECV previa de edad muy avanzada, sería sensato pensar que la dieta y otras modificaciones del estilo de vida tendrían prioridad.

- Ictus isquémico

Otro hallazgo novedoso de esta tesis es la demostración del nulo efecto del cLDL en la incidencia de ictus isquémico. La ausencia del efecto del cLDL se observó en todos los análisis a excepción del modelo separado por grupos de edad según el sexo; sólo los hombres de ≥ 85 años presentaron un incremento relativo del riesgo del 12% de ictus isquémico asociado al cLDL. De igual manera, sólo en ellos se observó un aumento absoluto del riesgo de ictus isquémico con el incremento de 1 mmol/L de cLDL; con una diferencia absoluta de ictus isquémico de 2.5 eventos por cada 1,000 personas-año. Muchos de los estudios que demostraron una asociación significativa entre los niveles de cLDL y el riesgo de ictus isquémico provienen de población general (111–113). Por

ejemplo, un reciente estudio demostró una fuerte asociación entre los niveles aumentados de cLDL en 1 mmol/L y la incidencia de ictus isquémico en población más joven de entre 30-79 años (65). Otro estudio que informó de las diferencias de sexo en la asociación entre los niveles aumentados de cLDL en 1 mmol/L y la incidencia de ictus isquémico fue analizada en población mayor de 50 años en prevención primaria (106). Estos estudios que incluyeron población joven y de mediana edad no demostraron el efecto significativo para la población de edad avanzada.

Por otra parte, la incidencia de ictus isquémico fue mayor en hombres en comparación con las mujeres, pero las mujeres sufren más accidentes cerebrovasculares que los hombres (114) y tienen menos probabilidad de recuperarse. Sin embargo, no encontramos asociación entre el ictus isquémico y el aumento del cLDL en ningún modelo para las mujeres, sólo para los hombres.

Curiosamente, una reciente revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales sobre el uso de estatinas en prevención primaria en población mayor de 65 años no encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres (115). Otro metaanálisis de ensayos clínicos mostró que, en personas sin enfermedad vascular, los beneficios del tratamiento con estatinas en la reducción de eventos cardiovasculares en las personas <70 años, pero no en aquellos >70 años sin diferencias de sexo (70). Sin embargo, estos estudios encontraron que la edad avanzada fue el factor de riesgo de los resultados adversos del uso de estatinas, incluida la diabetes (116) y dolores musculares (116). Estos estudios demostraron el rol de la edad, pero no del sexo en el uso de estatinas.

6.1.3 Implicaciones clínicas

Este es el primer estudio que estudió en la población de edad avanzada sin ECV previa ni tratamiento hipolipemiante, la asociación del incremento de 1 mmol/l de cLDL y la incidencia de eventos de ECV. Los hallazgos del efecto del cLDL en esta población, en general se encontró que el incremento relativo del 16% del riesgo de ECV se pueden interpretar como un incremento absoluto del riesgo de ECV bajo y por lo tanto apoyan las intervenciones basadas en cambios de estilos de vida saludables. Considerando además, que esta población es más susceptible a cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, a comorbilidades y la polifarmacia (117).

6.2 Validación del modelo SCORE2-OP

6.2.1 Principales hallazgos

Nuestro estudio muestra que la tasa de acontecimientos observada difirió significativamente de la predicha por la función SCORE2-OP. La función SCORE2-OP calibrada para la región de bajo riesgo cardiovascular presentó un poder de discriminación bajo con un valor *estadístico c* de 0.571 (\pm 0.001) en la población del Mediterráneo de 75 o más años de prevención primaria. En prevención cardiovascular lo que se espera de una función de riesgo es que identifique correctamente el grupo de riesgo al que corresponde cada persona, pero sobre todo a las personas de alto riesgo cardiovascular.

Nuestro estudio muestra que la tasa de acontecimientos observada difirió significativamente de la predicha por la función SCORE2-OP, ya que subestimó (en 5 de 20 grupos) y sobreestimó (en 13 de 20 grupos) el riesgo en la mayoría de los grupos de riesgo estudiados. Esta discordancia hizo necesario el desarrollo de una función de riesgo con los datos de prevalencia poblacional de los factores de riesgo y la tasa de incidencias de ECV reales de nuestra región.

6.2.2 Estudios previos sobre la validación del modelo SCORE2-OP

En nuestra población, la capacidad de discriminación de la función SCORE2-OP con valor *estadístico c* de 0.57 (\pm 0.001) fue más bajo que el reportado en las poblaciones en las que se validó la función SCORE2-OP (75). El estudio de la validación externa de la función SCORE2-OP mostró una discriminación adecuada en todos los estudios de validación externa, la discriminación osciló entre 0.63 (0.61-0.65) en la población combinada de todos los ensayos clínicos hasta 0.67 (0.64-0.69) en uno de los estudios, el estudio ARIC (75). El bajo poder de discriminación de la función no sólo fue observada en la población española, sino también en una población con diabetes de Escocia (norte de Europa) (118). Huang et al. (118) analizaron el rendimiento de SCORE2-OP en una población de edad avanzada con diabetes tipo 2 de Escocia. Reportaron que SCORE2-OP pudo distinguir el grupo de alto riesgo de ECV del grupo de riesgo medio y bajo en los hombres (el *estadístico c* fue de 0.64 [0.58-0.71]), pero tenía un bajo rendimiento discriminativo en las mujeres (con *estadístico c* de 0.56 [0.49-0.64]). Por lo que, el rendimiento del modelo fue bajo, es decir, el uso del modelo en población diabética podría no ser apropiado. Este estudio de validación corresponde a una región geográfica (Escocia) con una tasa de incidencia de eventos de ECV y prevalencia de factores de riesgo más alta que España (119,120). Por lo que, lo ideal sería comparar la validez de SCORE2-OP de nuestra población con otra población española o con otras poblaciones

específicas de bajo riesgo cardiovascular como Francia o Bélgica (119). Sin embargo, la evidencia disponible es bastante limitada, una razón podría ser el poco tiempo que lleva publicada la guía de prevención cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology [ESC]) en la que recomienda el uso de SCORE2-OP (septiembre 2021).

Por otra parte, la prevalencia de los factores de riesgo fue mayor en la población de estudio de SCORE2-OP (cohorte CONOR de Noruega) en comparación con nuestra población de estudio. En CONOR, los fumadores fueron casi 5 veces más que en nuestra población. Así como, el porcentaje de eventos de ECV fue casi 2.5 veces más en CONOR que los observados en nuestra población (35% vs 14.46%). Por otra parte, nuestra cohorte de estudio registró un elevado porcentaje de tratamiento hipolipemiente lo cual podría haber modificado la asociación entre las variables de colesterol total, cHDL y la incidencia de eventos de ECV. Sin embargo, los valores basales de colesterol total fueron levemente superiores en CONOR en comparación con nuestra población. Mientras que, la media basal del cHDL fue similar en ambas poblaciones.

Por lo que, la sobrestimación de la función SCORE2-OP en nuestra población, puede estar relacionada con el hecho de que los cocientes de riesgo para ECV para las variables como la diabetes, hábito de fumar, los valores basales de PAS, colesterol total y cHDL fueron más altos en la población de derivación de SCORE2-OP que en nuestra población. Así como, en las diferencias en las prevalencias de estos factores de riesgo y las tasas de incidencia de eventos de ECV entre estas dos poblaciones.

6.2.3 Implicaciones clínicas

Nuestros resultados sugieren importantes hallazgos para la prevención de eventos de ECV de un país de Europa de “bajo riesgo” como España. Primero, sugieren que la utilización de la función SCORE2-OP en la población de 75 o más años de nuestra región se realice con precaución ya que sobrestimó el riesgo en un gran número de grupos de alto riesgo y subestimó en los grupo de riesgo medio y bajo. Estos hallazgos sugieren que la utilización de la función del SCORE2-OP en esta región además de sobreestimar el riesgo en los grupo de mayor riesgo además no identifica correctamente el riesgo en los grupos de menor riesgo cardiovascular. Por lo tanto, estos resultados subrayan la importancia de reconsiderar el uso del modelo SCORE2-OP directamente en nuestra población. A pesar de que la recomendación del uso de este modelo en población de edad avanzada cuenta con un grado de evidencia IB en la guía de

prevención cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology [ESC]) de 2021 (Visseren et al., 2021).

6.3 Derivación y validación de la función de riesgo CARDIORISK.CAT

6.3.1 Principales hallazgos

Se desarrolló la función de riesgo CARDIORISK.CAT que estima el riesgo de eventos de ECV (mortal o no) a 10 años en población de 75 o más años sin ECV previa en la región noreste de España (Cataluña). La alta representatividad de la población empleada para el desarrollo de esta función asegura validez y precisión para su uso en nuestra región. La función presenta una capacidad discriminatoria adecuada, con un valor *estadístico c* de 0.682 (0.6804-0.684). Estas puntuaciones se obtuvieron a partir de un modelo multiestado que tiene en cuenta el riesgo de mortalidad por cualquier causa y las interacciones de los factores de riesgo incluidos en el modelo con la edad, consideraciones que son relevantes en esta población (30).

La derivación del modelo CARDIORISK.CAT se llevó a cabo utilizando un modelo novedoso en el desarrollo de modelos de predicción como son los modelos multiestado, el modelo fue ajustado por las covariables para tener en cuenta las transiciones de los participantes a los estados de salud, **enfermedad cardiovascular** y de muerte por cualquier causa, así como las **interacciones de la edad con los factores de riesgo**, términos que son relevantes en esta población (30). Los modelos multiestado cada vez son más utilizados en estudios de cardiología intervencionista (121) y en el desarrollo de modelos de predicción cardiovascular (102). Su importancia radica en la capacidad de poder tener en cuenta simultáneamente acontecimientos mortales y no mortales, los denominados riesgos competitivos, como eventos de ECV y la muerte por cualquier causa (104). Los modelos tradicionales que no tienen en cuenta el riesgo competitivo como es la mortalidad total en la población de edad avanzada tienden a sobreestimar el riesgo de ECV (122). Mientras que, a diferencia de otros modelos semiparamétricos, los modelos multiestado permiten estimaciones no sesgadas de cada resultado por separado o como un compuesto (123). Lo cual nos permitió estudiar las transiciones de sano a desarrollar el evento de ECV o de mortalidad (el riesgo competitivo) obteniéndose así las dos salidas, el de evento de ECV utilizado en este estudio y de mortalidad total disponible en la Tabla suplementaria 6.

6.3.2 Tasa de incidencia de eventos de ECV

La población catalana de 75 o más años sin antecedentes cardiovasculares de este estudio presentó una tasa de incidencia de ECV de 19.63 (20.74-21.14) por cada 1,000

personas-año similar a la obtenida en un estudio previo realizado también en Cataluña (124). Ramos et al (124) reportó una tasa de incidencia de ECV de 17.8 por cada 1,000 personas-año en personas de 75 a 84 años y de 24,9 por cada 1,000 personas-año en personas de ≥ 85 años.

Comparando las tasas de incidencia de ECV con las de otros países, observamos que las tasas de incidencia de ECV en Cataluña en la población de edad avanzada fueron más bajas que las tasas de incidencia en Dinamarca o Reino Unido (Tabla suplementaria 7). Dinamarca (2003), la tasa de incidencia de ECV se estimó en 25.3 por cada 1000 personas-año en personas de 80-100 años sin antecedentes cardiovasculares ni en tratamiento con estatinas ni diabetes (66). En Reino Unido (1998-2015), nuestra población presentó tasas de incidencia aún más bajas; su tasa de incidencia fue de 451.6 y 582.9 por cada 1000 personas-año en hombres de 75 a 79 años y de 80 a 84 años, respectivamente. En mujeres de estas edades, las tasas de incidencia fueron de 351.1 y 480.2 por cada 1000 personas-año (125). Es importante destacar que las diferencias entre las tasas de incidencia entre países pueden deberse a una variedad de factores, como la edad, el sexo, los factores de riesgo y las diferencias en los métodos de medición utilizados en los diferentes estudios (126). Por lo tanto, se puede observar que las tasas de incidencia de ECV varían en diferentes países y regiones, con las tasas más bajas en estudios realizados en Cataluña-España.

6.3.3 Comparación de la función de riesgo CARDIORISK.CAT con las funciones de riesgo españolas.

La función CARDIORISK.CAT está basada en una cohorte de estudio con las tasas de incidencia de eventos cardiovasculares y prevalencias de los factores de riesgo más recientes (2009-2019) que las funciones de riesgo cardiovascular disponibles en España, como FRESCO (72), ERICE (73), EPICARDIAN (74) e incluso SCORE2-OP (75) que se basan en poblaciones seleccionadas antes del 2000. A continuación, se compara la función CARDIORISK.CAT con las funciones FRESCO, ERICE y EPICARDIAN considerando las variables de predicción, el resultado de predicción y el valor del *estadístico c*.

La función FRESCO (72) incluye variables adicionales, como IMC y tratamiento para la hipertensión. Sin embargo, en relación con los resultados de predicción, el modelo FRESCO considera sólo la enfermedad coronaria e ictus isquémico, mientras que la función CARDIORISK.CAT considera todos los eventos de ECV mortal y no mortal. Además, el modelo FRESCO limita la estimación del riesgo cardiovascular a la población mayor de 79 años, a diferencia de CARDIORISK.CAT que cubre la población

de edad avanzada o muy avanzada. En términos de valor *estadístico c*, ambos modelos tienen un desempeño similar en la validación interna, con un valor de alrededor de 0.7.

La función ERICE (73) incluye menos variables (sin cHDL) y considera un resultado de predicción similar (riesgo cardiovascular total). En términos de valor *estadístico c*, la función ERICE tiene un mejor desempeño que la función CARDIORISK.CAT en la validación interna. Sin embargo, se desconoce si el modelo ERICE estima con precisión en la población de edad avanzada ya que el modelo no dispone de validaciones externas.

La función EPICARDIAN (74) considera variables de predicción de riesgo similares y el resultado de predicción es ECV mortal y no mortal, aunque la definición se limitó al eventos coronarios (infarto de miocardio definido mortal o no mortal e infarto de miocardio mortal posible. Sin embargo, EPICARDIAN incluye una edad mínima de inclusión de 64 años y se ha derivado a partir de una población diferente de regiones geográficas en España (Madrid, Lugo y Ávila), mientras que la función CARDIORISK.CAT se ha derivado específicamente para personas mayores de 75 años en Cataluña. En términos de valor *estadístico c*, la función EPICARDIAN tiene un desempeño ligeramente mejor que la función CARDIORISK.CAT en la validación interna para ambos sexos.

La función SCORE2-OP (75) incluye una edad mínima de inclusión de 70 años, considera una población más amplia en Europa y utiliza un enfoque estadístico diferente para ajustar el riesgo competitivo. Sin embargo, ambas funciones utilizan variables y resultados de predicción similares. En nuestra región, SCORE2-OP presentó el valor *estadístico c* más bajo en comparación con los valores de las validaciones externas reportadas por el estudio de la función. En términos de valor *estadístico C*, la función SCORE2-OP tiene un desempeño ligeramente más bajo que la función CARDIORISK.CAT en la validación interna para ambos sexos.

Por lo tanto, la función CARDIORISK.CAT que fue desarrollada y validada en la población de Cataluña predice adecuadamente el riesgo cardiovascular en población catalana. Sin embargo, para comparar a la función CARDIORISK.CAT con las demás funciones disponibles en España de forma precisa sería necesario aplicar las funciones de riesgo a una misma población de estudio.

6.3.4 Variables del modelo de predicción de riesgo cardiovascular CARDIORISK.CAT

CARDIORISK.CAT utiliza variables que se evalúan habitualmente en la práctica diaria en la atención primaria: edad, PAS, colesterol total, cHDL, el hábito tabáquico y la diabetes. CARDIORISK.CAT incluyó a pacientes con DMT1 y DMT2, por lo que nuestra función puede ser utilizada en estos pacientes y puede brindarles mejor información al momento de gestionar su riesgo cardiovascular.

En este estudio se encontró que la asociación entre los factores de riesgo y la incidencia de eventos de ECV varía según el sexo. En los hombres, la diabetes, el hábito de fumar, cHDL, edad, colesterol total y PAS se asociaron de manera significativa con la incidencia de eventos cardiovasculares. En las mujeres, la diabetes, el hábito de fumar, cHDL, PAS y la edad presentaron una mayor repercusión significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar las diferencias de sexo en la asociación de los factores de riesgo cardiovascular en el desarrollo de funciones de riesgo cardiovascular.

Los factores de riesgo utilizados en nuestra función fueron utilizados en SCORE2-OP y en la mayoría de las funciones de riesgo cardiovascular. En nuestra cohorte de derivación encontramos que los factores de riesgo que mayor repercusión tuvieron en la incidencia de eventos de ECV para ambos sexos fueron: la **diabetes**, el **hábito de fumar** y el **cHDL**. Estas asociaciones disminuyeron con la edad en ambos sexos.

Con relación al **colesterol total**, éste fue un factor predictor del riesgo de ECV en los hombres, pero en las mujeres la asociación no fue estadísticamente significativa. Los factores de riesgo como la **PAS** y la **edad** también fueron factores de riesgo en ambos sexos, aunque fueron los que menor repercusión tuvieron en la incidencia de eventos de ECV.

La función CARDIORISK.CAT también incluyó las interacciones de estos factores de riesgo con la edad. La población de edad avanzada es especialmente vulnerable a las ECV y además presentan las tasas de incidencias de morbimortalidad por ECV más altas con respecto a las poblaciones más jóvenes. Por lo que, metodológicamente es importante considerar el efecto de la edad en las asociaciones entre los factores de riesgo y el riesgo de incidencia de eventos de ECV. Por ejemplo, en funciones como QRISK3 (125) y SCORE2-OP (125) que incluyen población de edad avanzada también incorporaron las interacciones de la edad con los factores de riesgo.

6.3.5 Implicaciones clínicas

Nuestra ecuación permite la estimación directa del riesgo cardiovascular en población local, en lugar de funciones originarias de poblaciones con diferente incidencia cardiovascular o calibradas para la población de baja incidencia cardiovascular. Estas extrapolaciones pueden presentar variaciones que pueden estar explicadas completamente por las tasas de incidencia de ECV y prevalencia de los predictores de riesgo utilizados. Las variaciones pueden depender además de otras características de la población, como la calidad de la atención médica y la situación económica de la región geográfica.

En prevención primaria se ha demostrado que las estrategias del manejo de los factores de riesgo son más eficientes en las personas con alto riesgo cardiovascular (30). En este sentido, la función de predicción de riesgo cardiovascular que hemos desarrollado podría ser útil para identificar de forma temprana el riesgo cardiovascular de los pacientes, sobre todo en aquellos de alto o muy alto riesgo en los que las intervenciones en sus factores de riesgo podrían tener mayor repercusión.

6.4 Discusión conjunta de los resultados e implicaciones clínicas

Los hallazgos de esta tesis son novedosos, no sólo por la relevancia clínica de los objetivos de investigación, sino también por el enfoque de los métodos y los modelos estadísticos empleados. En el primer objetivo, el riesgo relativo del incremento de 1 mmol/L de cLDL en la incidencia de eventos de ECV fueron estimados por los modelos de regresión de Cox y para comprender la magnitud de esta asociación en términos absolutos. Empleamos los modelos aditivos de Aalen para estimar la diferencia absoluta en la tasa de eventos de ECV por el incremento de 1 mmol/L de cLDL.

Con estos análisis estadísticos observamos un aumento del riesgo relativo de enfermedad coronaria del 16% y de la tasa de incidencia de 1 evento por cada 1000 personas-año. Para descartar interacciones de la edad o el sexo en esta asociación. Estratificamos los estudios de la asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de eventos de ECV según el sexo, grupos de edad y edad y sexo combinados. Observamos entonces que el incremento del riesgo relativo y absoluto de enfermedad coronaria era mayor en los hombres de 75-84 años que en las mujeres de esta edad. Este mayor incremento de riesgo en los hombres se mantuvo con la edad, mientras que en las mujeres después de los 85 años parece desaparecer el efecto relativo y absoluto del cLDL en la incidencia de enfermedad coronaria. Por lo que, en nuestra población de estudio (de prevención primaria y sin tratamiento hipolipemiente) con estos resultados se puede interpretar que en las mujeres de ≥ 85 años no hay incremento del riesgo y en los demás grupos, el riesgo es pequeño, sobre todo lo es en términos absolutos ya que no se asoció a un impacto perjudicial relevante en términos relativos y absolutos con relación a eventos coronarios o de ictus isquémico.

Las guías de prevención de las ECV recomiendan el cálculo del riesgo cardiovascular de manera sistémica a la población. Para la población de edad avanzada, las guías europeas de prevención cardiovascular 2021 recomiendan en uso de la función de riesgo SCORE2-OP. Además, recomiendan que para evitar potenciales riesgos como el de etiquetar a una persona de alto riesgo como de riesgo bajo o intermedio y viceversa. Las funciones de riesgo deben ser evaluadas en términos de calibración y discriminación para su uso en una región específica. A partir de esta recomendación, presentamos otro de los hallazgos sustanciales de esta tesis. El estudio de la validación de la función de riesgo SCORE2-OP en la población de edad avanzada del Mediterráneo.

En nuestra región, la función SCORE2-OP presentó una baja calibración y discriminación. Es decir, que, de los 20 grupos de riesgos, en los grupos de bajo y

moderado riesgo, la función SCORE2-OP subestimó este riesgo. Por el contrario, en los grupo de alto riesgo, la función SCORE2-OP sobreestimó este riesgo. Esto significa que, el uso de la función de SCORE2-OP en nuestra región podría ser no adecuado. Por una parte, a los pacientes de riesgo intermedio, SCORE2-OP podría etiquetarles de riesgo bajo. Por lo que, a estos pacientes se les estaría comunicando erróneamente que están relativamente protegidos de sufrir un evento cardiovascular. Mientras que, para los pacientes de alto riesgo, comunicarles erróneamente un riesgo aún más alto representa que el paciente es un potencial candidato a recibir tratamiento farmacológico. De hecho, el uso de fármacos de mayor intensidad para alcanzar niveles más estrictos de los factores de riesgo se ha asociado a una mayor tasa de eventos adversos en personas de edad avanzada. Por ejemplo, en prevención primaria en pacientes de alto y muy alto riesgo está recomendado el uso de estatinas para reducir los niveles de cLDL. Sin embargo, el uso de estos medicamentos se asocia con una mayor tasa de eventos adversos (miopatía y hepatopatía) en las personas de edad avanzada (124).

Finalmente, al considerar que las predicciones de la función SCORE2-OP no se ajustan a lo observado en nuestra región y que las funciones de riesgo disponibles para España presentan importantes limitaciones. Desarrollamos la función CARDIORISK.CAT para estimar el riesgo de eventos de ECV a 10 años para hombres y mujeres. El enfoque estadístico empleado para la derivación del modelo es un aspecto importante de esta función en relación con las demás funciones de riesgo. Describimos los modelos multiestado estratificados por sexo para predecir el riesgo de eventos de ECV a 10 años. Los modelos multiestado incluyen las variables como la edad, diabetes, hábito de fumar, PAS, colesterol total y cHDL, y las interacciones de la edad con estas variables. La información de estas variables se recopila de forma rutinaria en la práctica clínica.

La función CARDIORISK.CAT presentó una baja calibración, pero la discriminación fue adecuada para predecir el riesgo de ECV a 10 años en la población de edad avanzada de esta región. La prueba GND indicó ausencia de ajuste de calibración ($p < 0.001$ para la derivación y validación). Sin embargo, la concordancia de la mayoría de grupos de bajo y moderado riesgo fue buena, mientras que los grupos de alto o muy alto riesgo, la función CARDIORISK.CAT tendió a sobreestimar el riesgo en ambos sexos. Cabe resaltar que la mayoría de la población se encuentra en los grupos de riesgo (moderado o bajo), donde se dan más eventos de ECV en términos absolutos.

El poder de discriminación de la función CARDIORISK.CAT fue moderado con valor del estadístico *c* de 0.682 (0.674-0.690). Según el sexo, la discriminación fue levemente más baja en hombres 0.65 (0.59-0.71) que en las mujeres 0.68 (0.67-0.69). Estos

valores indican que la función CARDIORISK.CAT discrimina adecuadamente entre las personas que van a sufrir el evento de ECV de las que no en ambos sexos, aunque levemente mejor en las mujeres.

La relevancia clínica de los resultados de esta tesis consiste: primero, que la magnitud del incremento del cLDL en la incidencia de eventos de ECV es pequeña en términos absolutos y es dependiente de la edad, el sexo y el tipo de evento cardiovascular. Segundo, que el uso de la función de riesgo SCORE2-OP en la población de edad avanzada de nuestra región podría no ser apropiado. Tercero, que nuestra población ya dispone de CARDIORISK.CAT específica para hombres y mujeres para estimar el riesgo de eventos de ECV mortal o no mortal a 10 años. Estos hallazgos podrían facilitar la gestión del riesgo cardiovascular de estos pacientes, así como la comunicación entre el clínico y el paciente y consecuentemente mejorar los tratamientos específicos de los factores de riesgo como el cLDL.

6.5 Limitaciones y fortalezas de esta tesis

Para el primer objetivo, no disponíamos de información sobre ciertas variables que podrían influir en los resultados, como la dieta, el ejercicio físico, el tratamiento hormonal sustitutivo o el estatus socioeconómico; por lo tanto, no se pudieron excluir completamente ciertos factores de confusión residuales. Sin embargo, ajustamos el análisis con los principales factores que modulan el riesgo (92).

En el segundo objetivo, la definición de la variable de predicción en este estudio no incluye la causa de muerte por ECV, por lo que se debe tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Así como la interpretación de los resultados de la función de riesgo CARDIORISK.CAT ya que no dispone de validación externa. Además, la función de riesgo CARDIORISK.CAT no discrimina la historia familiar de ECV, la situación socioeconómica, los tratamientos farmacológicos, actividad física o la función renal, por lo que la interpretación de la misma debe ser cautelosa sobre todo en individuos medicados o con historia familiar de ECV.

Un punto fuerte de este estudio es el gran tamaño de la cohorte estudiada, procedente de una base de datos que contiene datos del mundo real de alta calidad y validada internamente que proporciona una elevada validez externa y datos clínicos de pacientes que a menudo son excluidos de los ensayos como las mujeres y los pacientes de edad avanzada (82). Además, la distribución de las comorbilidades de los participantes de edad avanzada por sexo y grupos de edad es similar a la de la población española (118). Por lo que, la disponibilidad de información de calidad relacionada con la salud proporciona una visión única de la salud de las personas de edad avanzada en prevención primaria (127).

Un segundo punto fuerte es que los estudios de esta tesis son en el ámbito de la prevención primaria; excluimos a las personas con antecedentes cardiovasculares y para el primer objetivo a las personas en tratamiento con medicamentos hipolipemiantes en la línea de base para estudiar las asociaciones entre los factores de riesgo y la incidencia de eventos de ECV. En este ámbito, el rol de la reducción del cLDL con tratamiento farmacológico no está bien establecido y se desconoce la validez de la función de riesgo SCORE2-OP. Finalmente, para el primer objetivo, otro punto fuerte fue que para el análisis se dispuso con el 100% de la población de estudio con una medida del cLDL; lo cual proporcionó suficiente poder estadístico para estratificar a la población en subgrupos de exposición, permitiendo analizar y comparar directamente.

7 CONCLUSIONES

1. La asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de ECV varía según el tipo de ECV, el sexo y la edad. Además, la interacción de la edad y el sexo en las asociaciones estratificadas según el tipo de ECV desvelaron:
 - 1.1 En la asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y la incidencia de enfermedad coronaria, en general, se puede interpretar que la magnitud del incremento relativo del riesgo de enfermedad coronaria del 16% asociado al cLDL, en términos absolutos fue bajo ya que la diferencia absoluta de riesgo de enfermedad coronaria fue de 1 evento por cada 1,000 personas-año. La asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y el riesgo relativo de enfermedad coronaria, así como con la diferencia absoluta del riesgo de esta enfermedad fue mayor en los hombres que en las mujeres. Sin embargo, estas diferencias de sexo -mayor incremento relativo y de la diferencia absoluta del riesgo de enfermedad coronaria en los hombres en relación con las mujeres- sólo se observó en el grupo de 75-84 años. Mientras que, el grupo de ≥ 85 años, el cLDL fue un factor predictor del riesgo relativo y absoluto de enfermedad coronaria en los hombres y no para las mujeres.
 - 1.2 La asociación entre el incremento de 1 mmol/L de cLDL y el riesgo relativo y la diferencia absoluta del riesgo de ictus isquémico se observó sólo en el grupo de los hombres de ≥ 85 años.
2. La función de riesgo SCORE2-OP calibrada para una región de bajo riesgo cardiovascular, presentó un poder de calibración y discriminación bajo en nuestra población de estudio. Por lo tanto, las predicciones de la función de riesgo SCORE2-OP no se ajustan lo observado en una población de bajo riesgo como la población catalana.
3. Desarrollamos la función de riesgo cardiovascular CARDIORISK.CAT específica para hombres y mujeres para estimar el riesgo de eventos de ECV mortal o no mortal a 10 años. Esta función, aunque mostró una capacidad de discriminación baja, la calibración fue moderada. Por lo tanto, esta función de riesgo podría representar una herramienta útil en la predicción del riesgo de eventos de ECV en la práctica clínica en prevención primaria.

8 REFERENCIAS

1. Bank W. World Population Ageing 2019 [Internet]. World Population Ageing 2019. 2019. 64 p. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-5204-7_6
2. DatosMundial. Esperanza media de vida por país [Internet]. [cited 2022 Sep 7]. Available from: <https://www.datosmundial.com/esperanza-de-vida.php>
3. UN Department of Economics and Social Affairs. World Population Prospects - Population Division - United Nations [Internet]. Vol. 9, The International Journal of Logistics Management. 2015. p. 1–13. Available from: <https://esa.un.org/unpd/wpp/>
4. Statistics E. Population structure and ageing - Statistics Explained [Internet]. [cited 2022 Mar 10]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing
5. Abbafati C, Machado DB, Cislighi B, Salman OM, Karanikolos M, McKee M, et al. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1160–203.
6. Instituto de Estadística de Cataluña. Esperanza de vida a distintas edades [Internet]. Gencat. 2022. Available from: <https://www.idescat.cat/indicadors/?id=anuals&n=10381&lang=es>
7. Instituto Nacional de Estadística. Proyectos de población 2020-2070. Notas de prensa [Internet]. 2020;2070:1–20. Available from: https://www.ine.es/prensa/pp_2018_2068.pdf
8. Julio Pérez Díaz, Diego Ramiro Fariñas, Pilar Aceituno Nieto, Carlos Muñoz Díaz, Clara Bueno López, J. Sebastián Ruiz-Santacruz, Isabel Fernández Morales, Ana Belén Castillo Belmonte, Julia de las Obras-Loscertales Sampérez BVH. Un perfil de las personas mayores en España, 2022. *Indicadores estadísticos básicos*. Inf Envejec en red nº 29. 2022;
9. Cabo R De, Couteur DG Le. 94e : The Biology of Aging. *Harrison's Princ Intern Med*. 2021;1–12.
10. Almirall J, Fortin M. The Coexistence of Terms to Describe the Presence of Multiple Concurrent Diseases. *J Comorbidity*. 2013;3(1):4–9.
11. Gadó K, Szabo A, Markovics D, Virág A. Most common cardiovascular diseases of the elderly – A review article. *Dev Heal Sci*. 2022;4(2):27–32.
12. Troncoso-Mariño A, López-Jiménez T, Roso-Llorach A, Villén N, Amado-Guirado E, Guisado-Clavero M, et al. Medication-related problems in older people in Catalonia: A real-world data study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(2):220–8.
13. Aging NC on. The Top 10 Most Common Chronic Diseases for Older Adults [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: <https://www.ncoa.org/article/the-top-10-most-common-chronic-conditions-in-older-adults>
14. OMS. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. 2019. p. 3–4. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/

15. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the Vulnerable Plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 SUPPL.):0–5.
16. Bloetzer C, Bovet P, Suris JC, Simeoni U, Paradis G, Chiolero A. Screening for cardiovascular disease risk factors beginning in childhood. *Public Health Rev* [Internet]. 2015;36(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40985-015-0011-2>
17. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 21]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
18. JM RC. La edad y el envejecimiento del corazón. 1900;195–202. Available from: http://www.fbbva.es/TLFU/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon_cap_21.pdf
19. AlGhatrif M, Lakatta EG. The Conundrum of Arterial Stiffness, Elevated Blood Pressure, and Aging. *Curr Hypertens Reports* 2015 172 [Internet]. 2015 Feb 17 [cited 2022 Jun 1];17(2):1–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-014-0523-z>
20. Corazón F española del. MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN ESPAÑA EN 2018 La enfermedad cardiovascular continúa siendo la primera causa de muerte en España. 2021.
21. Castro-Beiras A. Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud. *Minist Sanid y Consum Cent Publicaciones* [Internet]. 2006;5:200. Available from: http://www.mspsi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/cardiopatia_isquemica/Estrategia_Cardiopatia_Isquemica.pdf
22. Vázquez-Oliva G, Zamora A, Ramos R, Martí R, Subirana I, Grau M, et al. Tasas de incidencia y mortalidad, y letalidad poblacional a 28 días del infarto agudo de miocardio en adultos mayores. Estudio REGICOR. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2019 Mar 12];71(9):718–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893217306176>
23. Boix R, del Barrio JL, Saz P, Reñe R, Manubens JM, Lobo A, et al. Stroke prevalence among the Spanish elderly: An analysis based on screening surveys. *BMC Neurol*. 2006;6.
24. Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. Sociedad Española de Neurología. El Atlas del Ictus España. Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. Sociedad Española de Neurología. *Soc Española Neurol* [Internet]. 2019;55. Available from: https://www.sen.es/images/2020/atlas/Atlas_del_Ictus_de_Espana_version_web.pdf
25. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: The IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):272–81.
26. Robles González E. ¿De qué se mueren los ancianos en España? *Estud Geográficos* [Internet]. 2009 Dec 30;LXX(267):567–98. Available from: <http://estudiosgeograficos.revistas.csic.es/index.php/estudiosgeograficos/article/view/129/126>
27. Del Pozo A. El síndrome metabólico en el anciano. *La teisis Dr en Teor y Empir*. 2017;1–55.

28. Harmand MG, García-sanz MM, Agustí A, Prada-arrondo C, Domínguez-rodríguez A, Grandal-leirós B, et al. Review on the management of cardiovascular risk factors in the elderly. *J Geriatr Cardiol Geriatr Cardiol*. 2022;
29. Gabriel Sánchez R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: The ERICE study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(10):1030–40.
30. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337.
31. Armengol Alegre J, Baena-Diez J, Barceló-Colomer M, Ciurana-Misol R, Esteve Lafuente E, Fayet Pérez A, et al. Guia de lípids i risc cardiovascular. *Scientia*. 2021;
32. Lettino M, Mascherbauer J, Nordaby M, Ziegler A, Collet JP, Derumeaux G, et al. Cardiovascular disease in the elderly: proceedings of the European Society of Cardiology - Cardiovascular Round Table. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(10):1412–24.
33. Minué-Lorenzo C, Olano-Espinosa E. Tobacco consumption, the forgotten factor in the calculation and approach of cardiovascular risk. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2019;152(4):154–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.07.004>
34. Gellert C, Schöttker B, Müller H, Holleczer B, Brenner H. Impact of smoking and quitting on cardiovascular outcomes and risk advancement periods among older adults.
35. Kume A, Kume T, Masuda K, Shibuya F, Yamazaki H. Dose-dependent Effects of Cigarette Smoke on Blood Biomarkers in Healthy Japanese Volunteers: Observations from Smoking and Non-smoking. *J Heal Sci*. 2009;55(2):259–64.
36. Colpani V, Baena CP, Jaspers L, van Dijk GM, Farajzadegan Z, Dhana K, et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):831–45.
37. Rigotti NA, Kruse GR, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Treatment of Tobacco Smoking: A Review. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):566–77.
38. Mons U, Müezziner A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: Meta-analysis of Individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*. 2015;350:1–12.
39. Choi W, Kim SH, Kang SH, Park JJ, Yoon CH, Youn TJ, et al. Differential impact of smoking on cardiac or non-cardiac death according to age. *PLoS One*. 2019;14(10):1–13.
40. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, García-Álvarez JC, García-Fernández ME, Palacios-Martínez D, Montero-Costa A, et al. Prevalence of diabetes mellitus in Spanish primary care setting and its association with cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases. SIMETAP-DM study. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2020;32(1):15–26.
41. Care D, Suppl SS. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in Diabetesd2018. *Diabetes Care*. 2018;41(January):S86–104.

42. Noale M, Limongi F, Maggi S. Diseases in the Elderly [Internet]. Springer International Publishing; 2020. 29–38 p. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_4
43. L.J. Visseren F, Mach F, M. Smulders Y, Carballo D, C. Koskinas K, Bäck M, et al. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica: Con la contribución especial de la European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(5):429.e1-429.e104.
44. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;310(9):959–68.
45. Grau M, Elosua R, Cabrera De León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: Análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(4):295–304.
46. Sazlina SG, Sooryanarayana R, Ho BK, Azahadi Omar M, Krishnapillai AD, Tohit NM, et al. Cardiovascular disease risk factors among older people: Data from the National Health and Morbidity Survey 2015. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(10 October):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0240826>
47. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903–13.
48. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2224–60.
49. Casado S. Hipertensión arterial. *EMC - Tratado Med.* 2002;6(1):1–9.
50. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–57.
51. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2016;315(24):2673–82. Available from: <https://jamanetwork.com/>
52. Gorostidi M, Gijón-Conde T, de la Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, et al. Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). *Hipertens y Riesgo Vasc* [Internet]. 2022 Sep;1(1):1–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1889183722000666>
53. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Vol. 25, *Journal of Hypertension.* 2018. 1105–1187 p.

54. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10022):957–67. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
55. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2285–95.
56. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: Analysis of 354 randomised trials. *Br Med J*. 2022;326(7404):1427–31.
57. González-Juanatey JR, Mazón Ramos P. Prevención primaria farmacológica en hipertensión arterial y dislipemias. *Rev Española Cardiol*. 2008;61(8):861–79.
58. Eckardstein A von. Prevention and treatment of atherosclerosis. *Handbook o*. Vol. 33, *The Medical clinics of North America*. Springer; 2020. 773–781 p.
59. Nordestgaard BG, Krauss RM, Borén J, Watts GF, Hegele RA, Nicholls SJ, et 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(32):2459–72.
60. Ravnkov U, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, Hynes N, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Jun 12;6(6):e010401. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
61. Sniderman AD, Islam S, McQueen M, Pencina M, Furberg CD, Thanassoulis G, et al. 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):7–9.
62. Tikhonoff V, Casiglia E, Mazza A, Scarpa R, Thijs L, Pessina AC, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(12):2159–64.
63. Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Allen NB, Zeki Al Hazzouri A, Yaffe K, et al. Associations of Blood Pressure and Cholesterol Levels During Young Adulthood With Later Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):330–41.
64. Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Cholesterol and other lipids predict coronary heart disease and ischaemic stroke in the elderly, but only in those below 70 years. *Atherosclerosis*. 2001;
65. Sun L, Clarke R, Bennett D, Guo Y, Walters R, Hill M, et al. Causal associations of blood lipids with risk of ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage in Chinese adults. 2019;25(4):569–74.
66. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70–100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet*. 2020;396(10263):1644–52.
67. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, Reis JP, Dey AK, Gu Y, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(13):1507–16.

68. Vaduganathan M, Venkataramani AS, Bhatt DL. Moving Toward Global Primordial Prevention in Cardiovascular Disease the Heart of the Matter. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(14):1535–7.
69. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet [Internet]*. 2015;385(9976):1397–405. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
70. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407–15.
71. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. 2020;396(10263):1637–43.
72. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: The FRESCO Study. *Prev Med (Baltim) [Internet]*. 2014;61(2014):66–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.12.031>
73. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, et al. The ERICE-score: the New Native Cardiovascular Score for the Low-risk and Aged Mediterranean Population of Spain. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2015;68(3):205–15.
74. Gabriel R, Muñoz J, Vega S, Moral I, Pérez Castro TR, Rodríguez-Salvanés F, et al. Cardiovascular risk in the elderly population of Spain. The EPICARDIAN risk score. *Rev Clin Esp [Internet]*. 2022;222(1):13–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.05.001>
75. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: Estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2455–67.
76. Sociedad Española de Medicina Interna. Documento de consenso sobre salud vascular. *Soc Española Med Interna [Internet]*. 2019;1–72. Available from: <https://secardiologia.es/images/publicaciones/documentos-consenso/sobre-salud-vascular.pdf>
77. Lago F, Escribano D, Párraga I. Guía de dislipemias. Comentarios desde la perspectiva del médico de familia. *semFYC*. 2020;1–23.
78. Poulter NR, Kearney PM, Trompet S, Wouter Jukema J, Gupta A, van der Graaf Y, et al. Personalized absolute benefit of statin treatment for primary or secondary prevention of vascular disease in individual elderly patients. *Clin Res Cardiol*. 2016;106(1):58–68.
79. Staessen J, Bulpitt C, Swift C, Fletcher A, Tuomilehto J, Beckett N, et al. Hypertension in the very elderly trial (HYVET): Protocol for the main trial. *Drugs and Aging*. 2001;18(3):151–64.
80. García-Gil M del M, Hermosilla E, Prieto-alhambra D, Fina F, Rosell M, Williams T. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform*

- Prim Care. 2011;19(3):135–45.
81. Violán C, Foguet-Boreu Q, Hermosilla-Pérez E, Valderas JM, Bolívar B, Fàbregas-Escurriola M, et al. Comparison of the information provided by electronic health records data and a population health survey to estimate prevalence of selected health conditions and multimorbidity. *BMC Public Health*. 2013;13(1).
 82. Duarte-Salles T, Aragón M, Bolívar B. The Information System for Research in Primary Care (SIDIAP). 2021 [cited 2022 Oct 24];189–98. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-51455-6_15
 83. Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, et al. Validez del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) en el estudio de enfermedades vasculares: estudio EMMA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):29–37.
 84. Ponjoan A, García-Gil MM, Martí R, Comas-Cufí M, Alves-i-Cabratosa L, Sala J, et al. Derivation and validation of BOREAS, a risk score identifying candidates to develop cold-induced hypertension. *Environ Res [Internet]*. 2014;132:190–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.039>
 85. García-Gil M, Blanch J, Comas-Cufí M, Daunis-I-Estadella J, Bolívar B, Martí R, et al. Patterns of statin use and cholesterol goal attainment in a high-risk cardiovascular population: A retrospective study of primary care electronic medical records. *J Clin Lipidol*. 2016;10(1):134–42.
 86. Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufí M, Quesada M, Marrugat J, Elosua R, et al. Statins for prevention of cardiovascular events in a low-risk population with low ankle brachial index. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(6):630–40.
 87. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499–502.
 88. Sung, Huh, Ryu, Lee, Scorletti, Byrne, et al. Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality Outcomes in Non-Statins Users. *J Clin Med*. 2019;8(10):1571.
 89. Penson PE, Leann Long D, Howard G, Toth PP, Muntner P, Howard VJ, et al. Associations between very low concentrations of low density lipoprotein cholesterol, high sensitivity C-reactive protein, and health outcomes in the Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Eur Heart J*. 2018;39(40):3641–53.
 90. Urtamo A, Jyväkorpi SK, Kautiainen H, Kaisu -, Pitkälä H, Timo -, et al. Major cardiovascular disease (CVD) risk factors in midlife and extreme longevity. 2020;32:299–304. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01364-7>
 91. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Cardiovascular risk factors in Spanish population: Metaanalysis of cross-sectional studies. *Med Clin (Barc) [Internet]*. 2005;124(16):606–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13074389>
 92. Aalen OO. Further results on the non-parametric linear regression model in survival analysis. *Stat Med*. 1993;12(17):1569–88.
 93. Aalen OO. A linear regression model for the analysis of life times. *Stat Med*. 1989;8(8):907–25.

94. Lefebvre F, Giorgi R. A strategy for optimal fitting of multiplicative and additive hazards regression models. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21(1):1–17.
95. Xie X, Strickler HD, Xue X. Additive hazard regression models: An application to the natural history of human papillomavirus. *Comput Math Methods Med*. 2013;2013.
96. Sinha D. Dynamic Regression Models for Survival Data. Vol. 102, *Journal of the American Statistical Association*. 2007. 1474–1474 p.
97. Lin ADY, Ying Z. *Biometrika Trust Semiparametric Analysis of the Additive Risk Model* Published by : Oxford University Press on behalf of Biometrika Trust
Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/2337050> REFERENCES Linked references are available on JSTOR for this article . 2018;81(1):61–71.
98. White IR, Royston P. Imputing missing covariate values for the Cox model. *Stat Med [Internet]*. 2009 Jul 10;28(15):1982–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.3618>
99. Porta N. Gómez G. CML, Malats N. Competing risks Methods. *Dep Stat Oper Res Univ Politècnica Catalunya [Internet]*. 2007;Technical(1). Available from: <http://upcommons.upc.edu/e-prints/handle/2117/2201>
100. Olga V. Demler, Nina P. Paynter NRC. Tests of calibration and goodness-of-fit in the survival setting. *Physiol Behav [Internet]*. 2011;176(10):139–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27165699/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664198/>
file:///C:/Users/Carla Carolina/Desktop/Artigos para acrescentar na qualificação/The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the.pdf
101. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Prognostic/Clinical Prediction Models: Multivariable Prognostic Models: Issues in Developing Models, Evaluating Assumptions and Adequacy, and Measuring and Reducing Errors. *Tutorials Biostat Stat Methods Clin Stud*. 2005;1:223–49.
102. Upshaw JN, Konstam MA, Van Klaveren D, Noubary F, Huggins GS, Kent DM. Multistate model to predict heart failure hospitalizations and all-cause mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Hear Fail*. 2016;9(8):1–11.
103. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94(446):496–509.
104. Therneau T. Multi-state curves. 2023;(0):1–29.
105. The Emerging Risk Factors Collaboration*. Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. *JAMA [Internet]*. 2009 Nov 11;302(18):1993. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.1619>
106. Tohidi M, Mohebi R, Cheraghi L, Hajsheikholeslami F, Aref S, Nouri S, et al. Lipid profile components and incident cerebrovascular events versus coronary heart disease; the result of 9years follow-up in Tehran Lipid and Glucose Study. *Clin Biochem [Internet]*. 2013;46(9):716–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.03.012>
107. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.

- Circulation. 2001;104(10):1108–13.
108. Ravnskov U, de Lorgeril M, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, et al. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2018;11(10):959–70. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1519391>
 109. Mora S, Dugani SB, Moorthy MV, Li C, Demler O V., Alsheikh-Ali AA, et al. Association of Lipid, Inflammatory, and Metabolic Biomarkers with Age at Onset for Incident Coronary Heart Disease in Women. *JAMA Cardiol*. 2021;6(4):437–47.
 110. Rong S, Li B, Chen L, Sun Y, Du Y, Liu B, et al. Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels with More than 20-Year Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the General Population. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(15).
 111. Glasser SP, Mosher A, Howard G, Banach M. What is the association of lipid levels and incident stroke? *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;220(2016):890–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.091>
 112. Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population the Hisayama study. *Stroke*. 2009;40(2):382–8.
 113. Gu X, Li Y, Chen S, Yang X, Liu F, Li Y, et al. Association of Lipids With Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2019;(167):1–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.119.026402>
 114. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10250):565–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31561-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31561-0)
 115. Awad K, Mohammed M, Zaki MM, Abushouk AI, Lip GYH, Blaha MJ, et al. Association of statin use in older people primary prevention group with risk of cardiovascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Med*. 2021;19(1):1–17.
 116. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735–42.
 117. Alcorta I, San Vicente R, Lekue I, Mozo C, Urraca J, Ibarгойen N. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía Práctica Clínica sobre el manejo los lípidos como factor riesgo Cardiovasc. 2017;
 118. Z. Huang, J. Krasauskaite, L. Klaric, J.F. Wilson JFP. External validation of SCORE2-OP for predicting 10-year CVD risk in an older population with type 2 diabetes: Edinburgh Type 2 Diabetes study. *Diabetol 57th EASD Annu Meet Eur Assoc Study Diabetes*. 2021;64:449–50.
 119. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(2):133–43.
 120. Yang C, Starnecker F, Pang S, Chen Z, Güldener U, Li L, et al. Polygenic risk for coronary artery disease in the Scottish and English population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):1–18.

121. Montoya N, Quirós A, Torre-Hernández y JM de la, de Prado AP. Modelos multiestado para análisis de supervivencia en cardiología: una alternativa a los composite endpoints. *REC Interv Cardiol*. 2022;4(3):246–8.
122. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing risk of death: An important consideration in studies of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):783–7.
123. Copas JB, Malley PF. Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models. *Stat Med*. 2008;(April):4267–78.
124. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabrato L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ [Internet]*. 2018 Sep 5;k3359. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.k3359>
125. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study. *BMJ [Internet]*. 2017;357(May):1–21. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.j2099>
126. Baena Díez JM, del Val García JL, Pelegrina JT, Martínez Martínez JL, Peñacoba RM, Tejón IG, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(4):367–73.
127. Watts G. Why the exclusion of older people from clinical research must stop. *BMJ*. 2012;344(7858):3–5.

9 Anexos: Objetivo 1

9.1 Códigos de las enfermedades

Se presentan los códigos de las enfermedades con sus respectivos códigos ICD-9 e ICD-10 en la **Tabla suplementaria 1**.

Tabla suplementaria 1. Definiciones de las enfermedades junto a sus respectivos códigos ICD-9 e ICD-10.

	ICD-10	ICD-9
-Infarto agudo de miocardio	I21, I22, I23 y subcategorías I24 y subcategorías, I25 y subcategorías	411, 412, 414, 429
-Angina de pecho	I20 y subcategorías	411.1 y 413 y subcategorías
Enfermedad cerebrovascular isquémica	I63, I64 y I65; excepto I63.1 y I63.4	433, 434, y 438 y subcategorías. Se excluyeron las subcategorías 433.00, 433.10, 433.20, 433.30, 433.80, 433.82, 433.90, 434.00, 433.10, 434.11 y 434.90
Diabetes	E10, E11, E12, E13, E14	249,250
Enfermedad renal crónica (ERC)	N18 y subcategorías 0, 8 y 9	403,405 y 585 con subcategorías
Hipertensión arterial	I10, I11 y subcategorías 0 y 9, I12 y subcategorías 0 y 9, I13 y subcategorías 0,1, 2, 9 y I16 y subcategorías 0, 1, 2, 8 y 9.	401 y 402 con subcategorías
Hipercolesterolemia		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	J41, J42, J43, J44	491.0, 491.1, 491.2, 491.8, 491.9, 492, 478.9, 496
Neoplasia maligna	C00 a C97 y subcategorías	
Artritis	M05, M06	
Obesidad	E66 y subcategorías	278.00, 277.01, 278.03
Tabaquismo	F17 y subcategorías, Z72.0	305.1, 989.84, E869.4, V15.82
Alcoholismo	E24.2, F10 y subcategorías, K70 y subcategorías	256.2, 291, 303.9, 357.5, 425.5, 571.0, 571.1, 571.2 y 571.3
Fragilidad	Que cumpla con los diagnósticos (códigos) de cáncer, parálisis, trasplantes, diálisis e institucionalizados.	
Diálisis	Z49, Z49	
Trasplante	Y83.0	
Institucionalizado	Z59.3	
Demencia	F00, F01, F02.8, F03, F05.1	290

Códigos de fármacos descritos en todos los estudios.

Sistema de clasificación químico, terapéutico y anatómico (the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system)	
Hipolipemiantes	C10
Antihipertensivos	C02

9.2 Descriptiva de la población de estudio

Tabla suplementaria 2. Características basales de la población de estudio según la edad

Características	75-84 años	≥85 años	p valor
Edad (años), media	79.33 (2.81)	88.77 (3.21)	<0.001
Colesterol total, mmol/L*	5.34 (0.91)	5.11 (0.97)	<0.001
cHDL, mmol/L*	1.47 (0.38)	1.43 (0.39)	<0.001
cLDL, mmol/L*	3.29 (0.77)	3.11 (0.80)	<0.001
Triglicéridos, mmol/L*	1.27 (0.53)	1.24 (0.52)	<0.001
IMC, kg/m ²	28.78 (4.16)	27.16 (4.22)	<0.001
Glucosa, mmol/L*	5.92 (1.76)	5.68 (1.67)	<0.001
PAS, mmHg*	138.71 (17.84)	138.50 (19.38)	0.228
PAD, mmHg*	75.82 (10.93)	73.50 (11.55)	<0.001
Tabaquismo, n (%)	4821 (5.84%)	739 (3.23%)	<0.001
Consumo de alcohol de alto riesgo, n (%)	1064 (1.29%)	97 (0.42%)	<0.001
Riesgo cardiovascular a 10 años según SCORE2-OP, %	17.17 (5.90)	30.47 (8.33)	<0.001
Comorbilidades, n (%)			
Hipertensión	60575 (73.34%)	18155 (79.24%)	<0.001
Diabetes	18361 (22.23%)	5036 (21.98%)	0.427
Obesidad	23042 (27.90%)	3832 (16.72%)	<0.001
Cáncer maligno	7774 (9.41%)	2154 (9.40%)	0.972
EPOC	8121 (9.83%)	2350 (10.26%)	0.059
ERC	2763 (3.35%)	1646 (7.18%)	<0.001
Fragilidad	12794 (15.49%)	7537 (32.90%)	<0.001
Demencia	2238 (2.71%)	1777 (7.76%)	<0.001

IMC: índice de masa corporal; cLDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; EPOC: enfermedad pulmonar crónica; ERC: enfermedad renal crónica.

Tabla suplementaria 3. Características basales de la población de estudio según la edad y el sexo

Características	Hombres			Mujeres		
	75-84 años	≥85 años	p valor	75-84 años	≥85 años	p valor
Edad (años), media	79.15 (2.79)	88.43 (3.01)	<0.001	79.44 (2.82)	88.91 (3.27)	<0.001
Colesterol total, mmol/L*	5.09 (0.87)	4.82 (0.92)	<0.001	5.50 (0.89)	5.23 (0.96)	<0.001
cHDL, mmol/L*	1.34 (0.34)	1.31 (0.35)	<0.001	1.54 (0.38)	1.48 (0.39)	<0.001
cLDL, mmol/L*	3.19 (0.76)	2.98 (0.78)	<0.001	3.36 (0.77)	3.16 (0.81)	<0.001
Triglicéridos, mmol/L*	1.23 (0.53)	1.14 (0.48)	<0.001	1.30 (0.54)	1.28 (0.53)	<0.001
IMC, kg/m ²	28.10 (3.67)	26.80 (3.63)	<0.001	29.19 (4.37)	27.31 (4.44)	<0.001
Glucosa, mmol/L*	6.05 (1.80)	5.74 (1.64)	<0.001	5.84 (1.73)	5.66 (1.69)	<0.001
PAS, mmHg*	138.02 (18.00)	136.93 (19.37)	<0.001	139.11 (17.74)	139.12 (19.35)	0.986
PAD, mmHg*	75.52 (11.21)	72.68 (11.58)	<0.001	75.99 (10.77)	73.83 (11.52)	<0.001
Tabaquismo, n (%)	4066 (13.19%)	578 (9.12%)	<0.001	755 (1.46%)	161 (0.97%)	<0.001
Consumo de alcohol de alto riesgo, n (%)	826 (2.68%)	62 (0.98%)	<0.001	238 (0.46%)	35 (0.21%)	<0.001
Riesgo cardiovascular a 10 años según SCORE2-OP, %	19.33 (5.67)	30.00 (7.10)	<0.001	15.92 (5.65)	30.65 (8.76)	<0.001
Comorbilidades, n (%)						
Hipertensión	20850 (67.64%)	4575 (72.18%)	<0.001	39725 (76.73%)	13580 (81.94%)	<0.001
Diabetes	7617 (24.71%)	1458 (23.00%)	0.004	10744 (20.75%)	3578 (21.59%)	0.022
Obesidad	6374 (20.68%)	781 (12.32%)	<0.001	16668 (32.19%)	3051 (18.41%)	<0.001
Cáncer	4036 (13.09%)	910 (14.36%)	0.007	3738 (7.22%)	1244 (7.51%)	0.225
EPOC	5621 (18.23%)	1314 (20.73%)	<0.001	2500 (4.83%)	1036 (6.25%)	<0.001
ERC	1276 (4.14%)	603 (9.51%)	<0.001	1487 (2.87%)	1043 (6.29%)	<0.001
Fragilidad	5211 (16.90%)	1864 (29.41%)	<0.001	7583 (14.65%)	5673 (34.23%)	<0.001
Demencia	631 (2.05%)	358 (5.65%)	<0.001	1607 (3.10%)	1419 (8.56%)	<0.001

IMC: índice de masa corporal; cLDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; EPOC: enfermedad pulmonar crónica; ERC: enfermedad renal crónica.

9.3 Diferencia absoluta acumulada de las tasas de incidencia de eventos de ECV

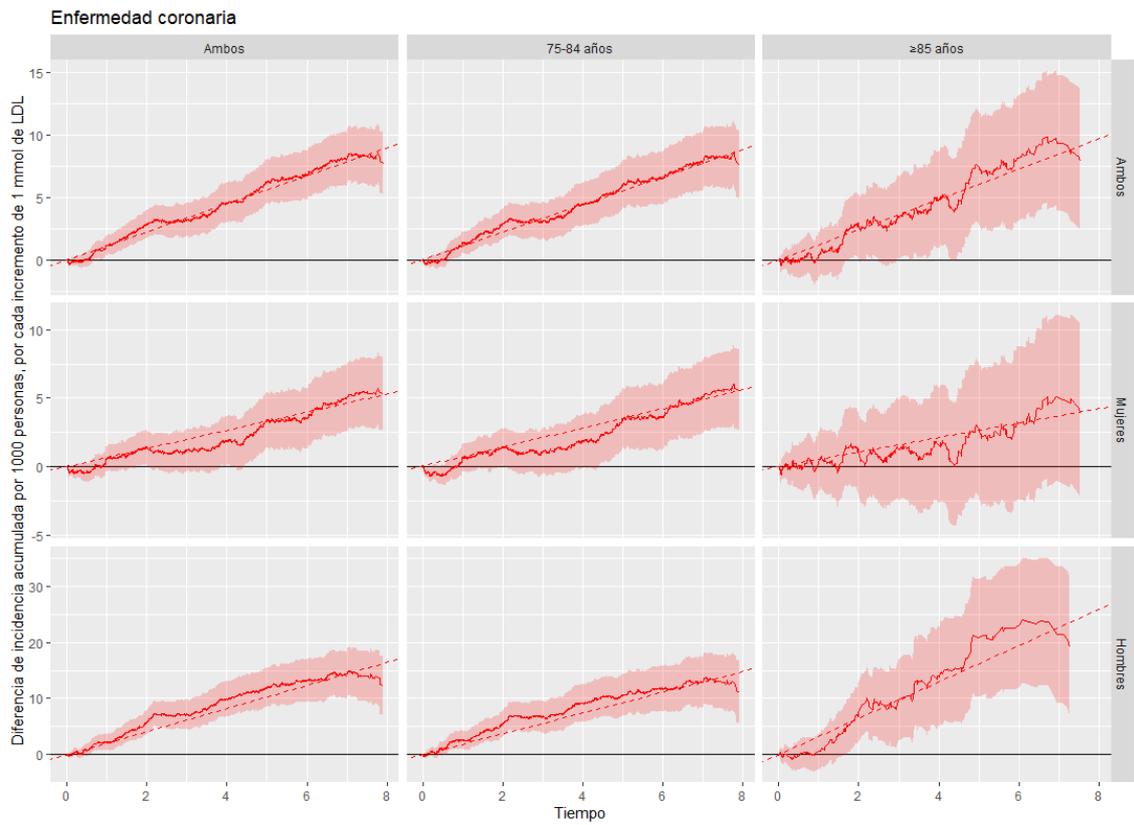


Figura suplementaria 1. Diferencia absoluta acumulada de las tasas de incidencia de eventos de enfermedad coronaria por cada 1,000 personas por el incremento de 1 mmol/L de cLDL durante el tiempo de seguimiento.

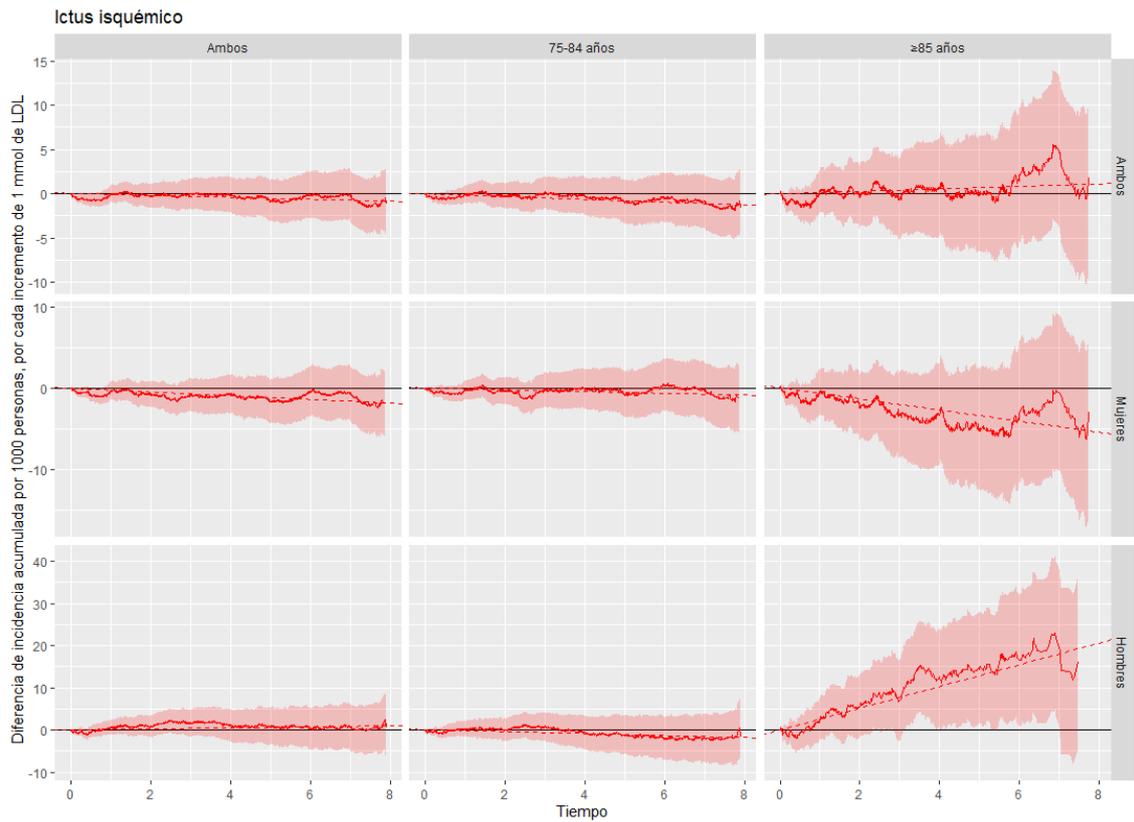


Figura suplementaria 2. Diferencia absoluta acumulada de las tasas de incidencia de eventos de ictus isquémico por cada 1,000 personas por el incremento de 1 mmol/L de cLDL durante el tiempo de seguimiento.

10.1 Códigos de las enfermedades

Los detalles de las definiciones de las variables respuestas con sus respectivos códigos ICD-9 y ICD-10 se muestran en la **Tabla 2**:

Tabla suplementaria 4. Definición de la variable de predicción en SCORE2-OP y este estudio

	ICD-9	ICD-10
Definiciones utilizadas en el estudio de validación original		
SCORE2 OP	390-459	I00-I99
Definiciones utilizadas en este estudio		
	410 y subcategorías, 411 excepto 411.1, 412, 414, 429 411, 412, 414, 429 433, 434, y 438 y subcategorías. Se excluyeron las subcategorías 433.00, 433.10, 433.20, 433.30, 433.80, 433.82, 433.90, 434.00, 433.10, 434.11 y 434.90	I21, I22, I23 y subcategorías I24 y subcategorías, I25 y subcategorías I20 y subcategorías I63, I64 y I65; excepto I63.1 y I63.4

10.2 Análisis de sensibilidad: Casos completos (sin imputar)

Los valores de las variables imputadas de la población de estudio comparando el conjunto de datos con valores imputados y completos según el sexo se presentan en la **Tabla suplementaria 5**. Cohorte de derivación.

	Valores perdidos (%)	Datos con valores imputados		Datos con valores completos	
		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Edad (DE), años		80.38 (4.60)	81.17 (5.02)	80.38 (4.60)	81.17 (5.02)
Fumador actual, n (%)		12,310 (13.65)	6,731 (4.22)	12,310 (13.65)	6,731 (4.22)
PAS (DE), mmHg	38,045 (14)	137.08 (15.81)	137.57 (15.98)	137.08 (15.81)	137.57 (15.98)
Colesterol total (DE), mmol/L	67,126 (24)	5.21 (0.95)	5.39 (0.94)	5.21 (0.95)	5.39 (0.94)

cHDL (DE), mmol/L	89,073 (32)	1.44 (0.37)	1.53 (0.39)	1.44 (0.37)	1.53 (0.39)
Diabetes, n (%)		20,169 (19.74)	32,047 (18.82)	20,169 (19.74)	32,047 (18.82)

Los valores indicaron recuento, proporción o media (DE)

Tabla suplementaria 6. Modelo Multiestado para la mortalidad por todas las causas ajustados por las variables predictoras individuales en la cohorte de derivación.

	Hombres		Mujeres	
	β [IC 95%]	β [IC 95%]	β (IC 95%)	HR (IC 95%)
Edad (por año)	0.119 [0.097;1.140]	0.119 [0.097;1.140]	0.149 [0.135;0.163]	1.160 [1.144;1.177]
Diabetes ^a	0.173 [0.125;0.221]	0.173 [0.125;0.221]	0.347 [0.303-0.391]	1.415 [1.354-1.479]
Diabetes x edad (por año)	0.002 [0-003;0.0089]	0.002 [0-003;0.0089]	-0.008 [-0.013; -0.003]	0.991 [0.986-0.996]
cHDL	-0.022 [-0.106;0.061]	-0.022 [-0.106;0.061]	-0.029 [-0.084;0.025]	0.970 [0.918-1.025]
cHDL x edad (por año)	0.006 [-0.003;0.015]	0.006 [-0.003;0.015]	-0.001 [-0.008-0.005]	0.998 [0.991-1.005]
Colesterol total*	-0.094 [-0.122; -0.066]	-0.094 [-0.122; -0.066]	-0.099 [-0.123; -0.075]	0.905 [0.883-0.926]
Colesterol total x edad (por año)	-0.001 [-0.004;0.002]	-0.001 [-0.004;0.002]	0.0001 [-0.002;0.002]	1.0009 [0.996;1.005]
PAS	0.0006 [-0.012;0.014]	0.0006 [-0.012;0.014]	0.016 [0.003-0.030]	1.017 [1.003;1.030]
PAS x edad (por año)	-0.002 [-0.003; -0.000]	-0.002 [-0.003; -0.000]	-0.002 [-0.003; -0.0008]	0.997 [0.996;0.999]
Fumador actual	0.357 [0.302;0.412]	0.357 [0.302;0.412]	0.429 [0.305-0.553]	1.535 [1.356;1.738]
Fumador actual x edad (por año)	-0.022 [-0.03; -0.015]	-0.022 [-0.03; -0.015]	-0.023 [-0.038; -0.009]	0.976 [0.962-0.990]

HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; cLDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), PAS: presión arterial sistólica.

Categorías de referencia: * por cada incremento de 1 mmol/L, por cada incremento de 10 mmHg no fumador, no diabetes.

^a Diabetes: diabetes mellitus tipo 1 y 2.

Tabla suplementaria 7. Tasa de incidencia de ECV por cada 1,000 personas-año en diferentes estudios en población de edad avanzada a nivel nacional e internacional.

Estudio (periodo del estudio)	Grupo de edad (años)	Tasa de incidencia de ECV por cada 1,000 personas- año	
		Hombres	Mujeres
Cataluña 2009-19	≥ 75	33.09 (33.65-33.54)	21.57 (21.33-21.82)
Cataluña 2007-15 (124)	75-84 >85		17.8 (17.2-18.4) 24.9 (23.2-26.6)
Inglaterra (QRISK3) 1998-2015 (125)	75-79 80-84	451.6 (445.4-458.0) 582.9 (572.4-593.6)	351.1 (346.9- 355.3) 480.2 (473.7 -486.8)

ECV: enfermedad cardiovascular. Fuente: elaboración propia.