



Universitat
de les Illes Balears

TESI DOCTORAL
2022

**ALTERACIONS ELECTROCARDIOGRÀFIQUES
I PREDICCIÓ DE MALALTIA
CARDIOVASCULAR. ESTUDI EN POBLACIÓ
MEDITERRÀNIA DE MITJÀ I ALT RISC
(PREDIMED)**

Joan Pou Bordoy



Universitat
de les Illes Balears

TESI DOCTORAL

2022

**Programa de Doctorat en Investigació Translacional en Salut
Pública i Malalties d'Alta Prevalença**

ALTERACIONS ELECTROCARDIOGRÀFIQUES I PREDICCIÓ DE MALALTIA CARDIOVASCULAR. ESTUDI EN POBLACIÓ MEDITERRÀNIA DE MITJÀ I ALT RISC (PREDIMED)

Joan Pou Bordoy

Director: Dr. Miquel Fiol Sala

Director: Dr. Alfonso Leiva Rus

Tutor: Francisco de Borja García-Cosío Piqueras

Doctor per la Universitat de les Illes Balears

Candidat a Doctor

Joan Pou Bordoy

Tutor

Francisco de Borja- Cossío Piqueras

Amb el beneplàcit dels directors

Dr. Miquel Fiol Sala

Dr. Alfonso Leiva Rus

“La medicina és la ciència de la incertesa i l’art de la probabilitat”.

(William Osler)

*A la meva família Milucha, Albert i Xabier per ser-hi i acompanyar-me sempre.
I en especial al meu nét, Martin i els que vendran, que ho tenen tot per davant.*

Agraïments

Als directors de la tesi Miquel Fiol i Alfonso Leiva, per la seva orientació constant i implicació. Al tutor Francisco de Borja Cossío. A les persones que m'han ajudat directament en el desenvolupament de la tesi Dora Romaguera, Aina Yáñez, Toni Clemente, Daniel Ramis, Laura Gallardo i Manuel Moñino. A Joan Llobera qui m'ha empès durant anys a realitzar la tesi. A tanta gent amb qui he treballat i que han contribuït al meu desenvolupament personal i professionalment, indirectament han ajudat també a la realització d'aquesta tesi.

Índex

Resum/Resumen/Abstract.....	I
Abreviacions.....	IX
Llista de figures.....	XIII
Llista de taules.....	XVII
I. Introducció.....	I
1. La malaltia cardiovascular	3
2. Epidemiologia de la malaltia cardiovascular	3
3. Factors de risc cardiovascular	7
4. Estudis epidemiològics dels factors de risc de la malaltia cardiovascular	14
4.1.FRCV en el nostre entorn. Estudis poblacionals	15
5. Estimació i prevenció del risc CV	18
5.1.Principals funcions de càlcul del risc CV	24
5.1.1. Framingham	24
5.1.2. SCORE	25
5.1.3. REGICOR	30
5.1.4. FRESCO	30
5.1.5. ERICE	31
6. L'electrocardiograma en els estudis epidemiològics de risc CV	32
II. Justificació.....	41
III. Objectius.....	45
IV. Metodologia.....	49
I. Estudi Predimed	51
I.1.Disseny	51
I.2.Participants	52
I.3.Variables independents	54
I.4.Variable dependent. ECV.	58
I.5.Desenvolupament de l'estudi	61
I.6.Validació de lectura d l'ECG. Anàlisi Kappa.	62
I.7. Grandària mostral	62
I.8. Estadística	62
I.9. Anàlisi per subgrups	65
I.10. Consideracions ètiques	65
V. Resultats.....	67
1. Descriptiu de la mostra	69
2. Validació de la lectura de l'ECG. Índex kappa.	71
3. Individus amb alteracions menors a l'ECG	71
3.1.Descripció de la mostra	71
3.2. Anàlisi de la mostra d'individus amb alteracions menors	73

4.	Individus amb alteracions majors a l'ECG	76
4.1.	Descripció de la mostra	76
4.2.	Anàlisi de la mostra d'individus amb alteracions majors i presentació d'ECV	77
5.	Anàlisi per sexe	80
5.1.	Anàlisi en homes	80
5.1.1.	Alteracions menors	80
5.1.2.	Alteracions majors	81
5.2.	Anàlisi en dones	85
5.2.1.	Alteracions menors	85
5.2.2.	Alteracions majors	87
6.	Anàlisi en individus amb risc CV moderat.	92
7.	Discriminació en la predicció de risc CV de les alteracions majors de l'ECG	94
7.1.	Alteració major en el conjunt de la mostra	95
7.2.	Alteracions majors en homes	99
7.3.	Alteracions majors en dones	103
7.4.	Alteracions majors en individus de risc CV moderat.	107
VI.	Discussió.....	111
VII.	Conclusions.....	127
VIII.	Bibliografia.....	131
IX.	Annex.....	153

Resum / Resumen / Abstract





Universitat
de les Illes Balears

Alteracions electrocardiogràfiques i predicció de malaltia cardiovascular. Estudi en població mediterrània de mitjà i alt risc (Predimed)

Resum

La malaltia cardiovascular (MCV) continua essent la primera causa de mortalitat en els països desenvolupats. D'aquesta manera, la identificació dels factors de risc cardiovasculars (FRCV) i el càlcul del risc d'esdeveniments cardiovasculars (ECV) són una eina de demostrada efectivitat per a la prevenció primària. L'aportació de les alteracions de l'electrocardiograma (ECG) a aquest procés preventiu de detecció d'individus amb risc de patir ECV és tema d'estudi i debat, no existint dades en població mediterrània.

L'objectiu primari d'aquesta tesi doctoral es basa en analitzar l'associació entre les alteracions majors i menors de l'ECG en individus amb risc CV mitjà alt i l'aparició d'ECV i, determinar si aquesta associació és independent dels FRCV clàssics i la seva contribució a la predicció del risc. Per donar resposta a aquest objectiu primari, els objectius secundaris de la tesi s'han basat en analitzar si les alteracions de l'ECG milloren la predicció del risc CV i analitzar aquesta associació en els subgrups d'homes, dones i individus amb risc CV moderat.

Per dur a terme aquesta tesi, els participants es varen seguir durant 9,11 anys. Es varen agafar 1752 participants de l'estudi PREDIMED, d'entre 55 i 80 anys amb risc CV mitjà-alt, sense ECV previs i amb ECG inicial. Les alteracions de l'ECG es basaren en la codificació de Minnesota, incorporant algunes alteracions associades amb la MCV, classificant-les en menors i majors. La variable dependent va ser els ECV (infart agut de miocardi, accident cerebrovascular, mort de causa CV i mort de qualsevol causa).

Els principals resultats derivats d'aquesta tesi doctoral van mostrar que les alteracions menors a l'ECG s'associen a l'aparició ECV, encara que deixa de ser estadísticament significativa ajustant per SCORE/SCOREop. Les alteracions majors ajustades per grups d'aleatorització basal i risc CV, s'associen amb els

ECV de forma estadísticament significativa. En homes, existeix associació entre les alteracions majors i els ECV i individualment per l'allargament del QTc i el bloqueig auriculoventricular avançat. En dones, existeix associació entre les alteracions majors i els ECV, entre elles el descens patològic de l'ST i fibril·lació auricular. En individus de risc moderat, les alteracions majors s'associen amb ECV. Les alteracions majors discriminen la presentació d'ECV en el conjunt de la mostra, en homes i en dones. La capacitat de discriminació amb AUC al afegir les alteracions majors passa d'un AUC de 0,677 a un AUC de 0,694 i no és estadísticament significativa. Pel Net reclassification index (NRI) i Integrated Discrimination Improvement (IDI), la modesta millora de la discriminació sí és estadísticament significativa en el conjunt de la mostra i en homes.

En conclusió, les alteracions menors de l'ECG s'associen amb la presentació d'ECV, però no són un factor de risc independent. D'altra banda, les alteracions majors sí són un factor de risc independent. Les següents alteracions majors s'associen estadísticament amb la presentació d'ECV: descens patològic de l'ST, criteris d'hipertròfia de ventricles esquerra, bloqueig auriculoventricular avançat, allargament de QTc i fibril·lació auricular. Les alteracions majors milloren de forma discreta la capacitat predictiva de la funció SCORE/SCOREop. En homes, les alteracions majors, específicament els criteris d'hipertròfia de ventricle esquerra, QTc allargat i bloqueig auriculoventricular avançat, s'associen amb els ECV i la discriminació és major. En dones les alteracions majors, el descens patològic de l'ST, el bloqueig de branca esquerra i la fibril·lació auricular s'associen i la discriminació és menor. En individus de risc moderat les alteracions majors s'associen, específicament el bloqueig AV avançat, el QTc i el QRS > 110 msec, però no milloren la capacitat predictiva del risc CV.



Universitat
de les Illes Balears

Alteraciones electrocardiográficas y predicción de enfermedad cardiovascular. Estudio en población mediterránea de medio y alto riesgo (Predimed)

Resumen

La enfermedad cardiovascular (CV) continúa siendo la primera causa de mortalidad en los países desarrollados. De este modo, la identificación de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) y el cálculo del riesgo de eventos cardiovasculares (ECV) son una herramienta de demostrada efectividad para la prevención primaria. La aportación de las alteraciones del electrocardiograma (ECG) a este proceso preventivo de detección de individuos con riesgo de sufrir enfermedad CV es tema de estudio y debate, no existiendo datos en población mediterránea.

El objetivo primario de esta tesis doctoral se basa en analizar la asociación entre las alteraciones mayores y menores del ECG en individuos con riesgo CV mediano alto y la aparición de ECV y, determinar si esta asociación es independiente de los FRCV clásicos y su contribución a la predicción del riesgo. Para dar respuesta a este objetivo primario, los objetivos secundarios de la tesis se han basado en analizar si las alteraciones del ECG mejoran la predicción del riesgo CV y analizar esta asociación en los subgrupos de hombres, mujeres e individuos con riesgo CV moderado.

Para llevar a cabo esta tesis, los participantes se siguieron durante 9,11 años. Se cogieron 1752 participantes del estudio PREDIMED, de entre 55 y 80 años con riesgo CV mediano-alto, sin ECV previo y con ECG inicial. Las alteraciones del ECG se basaron en la codificación de Minnesota, incorporando algunas alteraciones asociadas con la enfermedad CV, clasificándolas en menores y mayores. La variable dependiente fue los ECV (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, muertes de causa CV y muertes por cualquier causa).

Los principales resultados derivados de esta tesis doctoral mostraron que las alteraciones menores del ECG se asocian a la aparición de ECV, aunque deja de ser estadísticamente significativa ajustando por SCORE/SCOREop. Las alteraciones mayores ajustadas por grupos de aleatorización basal y riesgo CV, se asocian con los eventos CV de forma estadísticamente significativa. En hombres, existe asociación

entre las alteraciones mayores y los ECV, e individualmente por el alargamiento del QTc y el bloqueo auriculoventricular avanzado. En mujeres, existe asociación entre las alteraciones mayores y los ECV, entre ellas en descenso patológico del ST y fibrilación auricular. En individuos de riesgo moderado, las alteraciones mayores se asocian con ECV. Las alteraciones mayores discriminan la presentación del ECV en el conjunto de la muestra, en hombres y en mujeres. La capacidad de discriminación con AUC al añadir las alteraciones mayores pasa de un AUC de 0,677 a un AUC de 0,694 y no es estadísticamente significativa. Por el Net reclassification index (NRI) y Integrated Discrimination Improvement (IDI), la modesta mejora de la discriminación sí es estadísticamente significativa en el conjunto de la muestra y en hombres.

En conclusión, las alteraciones menores del ECG se asocian con la presentación de ECV, pero no son un factor de riesgo independiente. Por otro lado, las alteraciones mayores sí son un factor de riesgo independiente. Las siguientes alteraciones mayores se asocian estadísticamente con la presentación de ECV: descenso patológico del ST, criterios de hipertrofia de ventrículos izquierda, bloqueo auriculoventricular avanzado, alargamiento de QTc y fibrilación auricular. Las alteraciones mayores mejoran de forma discreta la capacidad predictiva de la función SCORE/SCOREop. En hombres, las alteraciones mayores, específicamente los criterios de hipertrofia de ventrículo izquierda, QTc alargado y bloqueo auriculoventricular avanzado, se asocian con los ECV, siendo la discriminación mayor. En mujeres, las alteraciones mayores, el descenso patológico del ST, el bloqueo de rama izquierda y la fibrilación auricular se asocian a ECV y la discriminación es menor. En individuos de riesgo moderado las alteraciones mayores se asocian a ECV, específicamente el bloqueo AVV avanzado, el QTc y el QRS > 110 mseg, pero no mejoran la capacidad predictiva del riesgo CV.



Universitat
de les Illes Balears

Electrocardiographic alterations and prediction of cardiovascular disease. Study in mediterranean population at medium and high risk (Predimed study)

Abstract

Cardiovascular (CV) disease is the leading cause of mortality in developed countries. Therefore, the identification of cardiovascular risk factors (CVRF), as well as calculating the risk of cardiovascular events are a tool of proven effectiveness for primary prevention. The contribution of electrocardiogram (ECG) alterations to the preventive process of detecting individuals at risk of CV disease is still under debate, with no data in the Mediterranean population.

For the aforementioned reasons, the general purpose of this doctoral thesis is based on analyzing the association between major and minor ECG alterations in individuals with medium-high CV risk, analyzing the onset of CV disease and determining whether this association is independent of classic CVRF, and its contribution to the risk prediction. In order to answer this primary objective, the secondary objectives of the thesis are based on analyzing whether ECG alterations improve the prediction of CV risk and analyzing this association in the subgroups of men, women and individuals with moderate CV risk.

Participants were followed for 9.11 years. 1752 participants with initial ECG were obtained from the PREDIMED study, between 55 and 80 years old with medium-high CV risk, without previous CV disease. ECG alterations were based on the Minnesota coding, incorporating some alterations associated with CV disease, classifying them into minor and major alterations. The dependent variable was CV disease (acute myocardial infarction, stroke, CV deaths, and deaths from any other cause).

The main findings derived from this dissertation showed that minor ECG alterations are associated with the onset of CV disease, although they are no longer statistically significant when adjusting for SCORE / SCOREop. Major alterations adjusted for baseline randomization and CV risk groups are statistically significantly associated with CV events. In men, there is an association between major alterations and CV disease, specifically due to QTc lengthening and advanced atrioventricular block. In women, there is an association between major alterations and CV disease, including

pathological descent of the ST and atrial fibrillation. In moderate-risk individuals, major abnormalities are associated with CV disease. The major alterations discriminate the presence of CV disease in men, women and in the whole sample. The ability to discriminate with AUC when adding the major alterations varies from an AUC of 0.677 to an AUC of 0.694, being not statistically significant. By the Net reclassification index (NRI) and Integrated Discrimination Improvement (IDI), the modest improvement in discrimination is statistically significant in the whole sample and in men.

In conclusion, minor ECG abnormalities are associated with the development of CV disease but are not independent risk factors. On the other hand, major alterations are independent risk factors. The following major alterations are statistically associated with the onset of CV disease: pathological ST descent, criteria for left ventricular hypertrophy, advanced atrioventricular block, QTc lengthening, and atrial fibrillation. Major alterations discreetly improve the predictive ability of the SCORE / SCOREop function. In men, major alterations, specifically the criteria of left ventricular hypertrophy, lengthened QTc, and advanced atrioventricular block, are associated with CV disease, with greater discrimination. In women, major alterations, pathological ST descent, left bundle branch block, and atrial fibrillation are associated with CV disease, with less discrimination. In moderate-risk individuals, major alterations are associated with CV disease, specifically advanced AVV block, QTc and QRS > 110 msec, but they do not improve the predictive capacity of CV risk.

Abreviacions



AUC	Àrea baix la corba
CONOR	Cohort de l'estudi prospectiu de Noruega
CPGC	Chicago People Gas Company
CV	Cardiovascular
CWEC	Chicago Western Electric Company
DE	Desviació estàndard
DHADP	Chicago Heart Association Detection Project in Industry
DM	Diabetes Mellitus
ECG	Electrocardiograma
ECV	Esdeveniment cardiovascular
FEVI	Forced Espiratori Volum I en l'espirometria forçada
FHS	Estudi de Framingham o Framingham Heart Study
FRC	Factors de risc cardiovascular
FRESCO	Función de Riesgo Española de acontecimientos Coronarios y Otros
HDL-c	Colesterol associat a lipoproteïnes d'alta densitat
HLP	Hiperlipèmia
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensió arterial
HVE	Hipertròfia ventricular esquerra
IC	Interval de confiança
IDI	Index de millora en la predicció
IMC	Index de massa corporal
LDL-c	Colesterol associat a lipoproteïna de baixa densitat
MCV	Malaltia cardiovascular
MET	Taxa metabòlica equivalent o Metabolic equivalent of task
NRI	Index de reclassificació
OMS	Organització Mundial de la Salut
PCR-hs	Proteïna C reactiva d'alta sensibilitat
PREDIMED	Estudi prevenció amb dieta mediterrània
Q	ona Q de l'electrocardiograma

QRS	complexe QRS de l'electrocardiograma
QTc	segment QT corregit pel mètode de Bizet de l'electrocardiograma
R	ona R de l'electrocardiograma
SAOS	Síndrome apnea obstructiva del son
SCOREop	Score old patients
ST	segment ST de l'electrocardiograma
T	ona T de l'electrocardiograma
TA	Tensió arterial
TAD	Tensió arterial diastòlica
TAS	Tensió arterial sistòlica

Llista de figures



Figura 1. Proporció de les principals causes de mort a Europa en homes i dones segons les últimes dades disponibles de la Societat Europea de Cardiologia l'any 2019.

Figura 2. Proporció de morts prematures causades per malalties cardiovasculars als països membres de l'ESC per sexe i estat de la renda nacional (dades de l'últim any disponible)

Figura 3. Prevalença ajustada per edat de MCV en països membres de la Societat Europea de Cardiologia per sexe i ingressos econòmics nacionals.

Figura 4. Taules de risc CV SCORE per a països amb alt risc.

Figura 5. Taules de risc CV SCORE per a països amb baix risc.

Figura 6. Taula de risc CV SCOREop per països amb baix i alt risc.

Figura 7. Reclutament de participants.

Figura 8. Corbes de supervivència lliure d'esdeveniment CV dels individus amb i sense alteració menor de l'ECG.

Figura 9. Variació de la raó de risc proporcional de Cox entre els individus amb i sense alteració menor de l'ECG ajustant per grup d'aleatorització basal i risc SCORE/SCOREop.

Figura 10. Variació de la supervivència lliure d'ECV per corba de Kaplan-Meier al tenir una o més alteracions majors a l'ECG.

Figura 11. Corba de supervivència lliure de malaltia ajustant per grup d'aleatorització Predimed i Score calculat per raó de risc proporcional de Cox.

Figura 12. Disminució de supervivència lliure de malaltia al tenir una o més alteracions majors en homes segons la classificació per Score per regressió de risc proporcional de Cox.

Figura 13. Disminució de supervivència lliure de malaltia al tenir una o més alteracions majors en dones, ajustant per grup d'aleatorització i per risc per Score per regressió de risc proporcional de Cox.

Figura 14. Disminució de supervivència lliure d'ECV per corba de Kaplan i Meier al presentar alteració major a l'ECG en risc moderat.

Figura 15. Representació gràfica de la corba ROC d'alteració electrocardiogràfica major per el conjunt de la mostra.

Figura 16. Comparació de les corbes AUC de funció SCORE sola i afegint les alteracions majors a l'ECG.

Figura 17. Representació gràfica de l'IDI en el conjunt de la mostra.

Figura 18. Representació gràfica de la corba ROC de la presència d'alteració electrocardiogràfica major en homes.

Figura 19. Comparació de les corbes ROC de funció SCORE/SCOREop sola i afegint les alteracions majors a l'ECG en homes.

Figura 20. Representació gràfica de l'IDI en homes.

Figura 21. Representació de la corba ROC de la presència d'alteració electrocardiogràfica major en dones.

Figura 22. Comparació de les corbes ROC de funció SCORE/SCOREop sola i afegint les alteracions majors a l'ECG en dones.

Figura 23. Representació gràfica de l'IDI en dones.

Figura 24. Representació de la corba ROC de la presència d'alteració electrocardiogràfica major en persones de risc CV moderat.

Figura 25. Comparació de les corbes ROC de funció SCORE/SCOREop sola i afegint les alteracions majors a l'ECG en individus de risc CV moderat.

Figura 26. Representació gràfica de l'IDI en individus de risc moderat.

Llista de taules



Taula 1. Equacions de càlcul del risc CV o coronari segons el país, l'any de publicació, les variables considerades en els principals mètodes de càlcul del risc CV i el risc que calculen.

Taula 2. Principals resultats de la metanàlisi de Chou et al. (2011).

Taula 3. Característiques dels ECGs i correspondència amb la codificació de Minnesota Code.

Taula 4. Característiques dels individus de l'estudi (submostra) i del total de la població de l'estudi Predimed.

Taula 5. Descripció dels individus amb i sense alteració menor de l'ECG.

Taula 6. Anàlisi bivariant per esdeveniment CV d'individus amb criteris menors.

Taula 7. Nivell de significació de diferència de presentació d'ECV amb presència d'alteracions menors ajustant per grup d'aleatorització basal i risc Score.

Taula 8. Descripció dels individus amb i sense alteració major.

Taula 9. Anàlisi bivariant per presentar esdeveniment CV d'individus amb alteracions majors a l'ECG.

Taula 10. Risc relatiu (HR) de presentació d'esdeveniment CV ajustat per grup d'aleatorització Predimed i per SCORE/SCOREop.

Taula 11. Anàlisi bivariant de presentació d'esdeveniment CV segons presència d'alteració menor a l'ECG en homes.

Taula 12. Risc relatiu (HR) de presentació d'esdeveniment CV amb presència d'alteracions menors respecte a classificació de risc per Score en homes.

Taula 13. Taula descriptiva dels grups de homes amb i sense alteració major a l'ECG.

Taula 14. Anàlisi bivariant de presentació d'esdeveniment CV segons presència d'alteració major a l'ECG en homes.

Taula 15. Nivell de significació de diferència de presentació d'ECV amb presència d'alteracions majors ajustant per grup d'intervenció i per SCORE/SCOREop.

Taula 16. Anàlisi bivariant del desenvolupament d'ECV segons presència d'alteració menor a l'ECG en dones.

Taula 17. Nivell de significació de diferència de presentació d'ECV amb presència d'alteracions menors respecte a classificació de risc per SCORE/SCOREop en dones.

Taula 19. Taula descriptiva dels grups de dones amb i sense alteració major a l'ECG.

Taula 20. Anàlisi bivariant de la presentació d'ECV segons la presència d'alteració major a l'ECG en dones.

Taula 21. Nivell de significació de diferència de presentació d'ECV amb presència d'alteracions majors ajustant per grup d'aleatorització basal Predimed i per risc SCORE/SCOREop.

Taula 22. Anàlisi descriptiva dels individus de risc moderat CV amb i sense alteració major a l'ECG.

Taula 23. Anàlisi bivariant dels individus amb i sense alteració major que presenten esdeveniment CV i que no en presenten.

Taula 24. Validesa i discriminació de l'ECG en la predicció d'ECV.

Taula 25. Reclassificació del risc de la equació SCORE/SCOREop afegint la presència de criteri Major a la equació.

Taula 26. NRI, IDI i IDI relatiu per la mostra global.

Taula 27. Validesa i discriminació de les alteracions majors en l'ECG en la predicció d'ECV en homes.

Taula 28. Reclassificació del risc de la equació SCORE/SCOREop afegint la presència de criteri Major a la equació en homes.

Taula 29. NRI, IDI i IDI relatiu per homes.

Taula 30. Validesa i discriminació de les alteracions majors en l'ECG en la predicció d'ECV en dones.

Taula 31. Reclassificació del risc de la equació SCORE/SCOREop afegint la presència de criteri Major a la equació en dones.

Taula 32. NRI, IDI i IDI relatiu per dones.

Taula 33. Validesa i discriminació de les alteracions majors en l'ECG en la predicció d'ECV en persones amb risc CV moderat.

Taula 34. IDI i IDI relatiu per individus amb risc CV moderat.

I. Introducció



I. La malaltia cardiovascular

La malaltia cardiovascular (MCV) inclou un grup de patologies que afecten el cor i/o la circulació arterial a conseqüència de l'arterioesclerosi, una malaltia inflamatòria crònica que es produeix pel dipòsit de l'acumulació de lípids, cèl·lules de la inflamació, teixit fibrós i processos trombòtics, que es produeixen a les parets arterials de grans artèries o zones amb flux turbulent. Les conseqüències d'aquesta malaltia (principalment cardiopatia isquèmica, vasculopatia cerebral i arteriopatia perifèrica) i les seves complicacions han esdevingut un problema de salut de primer nivell degut a la seva prevalença i a l'impacte en la salut de la població a nivell mundial, especialment en els països desenvolupats.

La identificació de determinats factors de risc pel desenvolupament de la MCV i la possibilitat d'actuar sobre ells per poder prevenir-la ofereixen un camp de treball en prevenció primària. De fet, per la seva repercussió en la salut de la població esdevé un objectiu de salut pública prioritari, amb la necessitat d'actuar de forma individual en les persones, gradualment segons el seu nivell de risc, i a nivell col·lectiu, desenvolupant polítiques sanitàries globals que permetin disminuir-ne la prevalença i minorar les seves complicacions, conseqüències de salut, econòmiques i socials. D'aquesta manera, una de les principals formes d'actuació és l'estratègia d'identificar individus amb major risc de presentar la MCV per poder-hi actuar de forma més intensa i disminuir-ne la incidència.

2. Epidemiologia de la malaltia cardiovascular

Les MCV mostren en les darreres dècades una tendència constant descendent en la seva incidència i mortalitat. Tot i així, continuen essent la primera causa de mort, mantenint la seva rellevància de primer grau com a problema de salut en els països del nostre entorn (**Figura 1**) (1). En 2017, les morts per MCV en el món foren 17.790.900 (taxa estandarditzada 233,1/100.000 habitants), suposant un increment del 21,1% des de l'any 2007 (decrement en la taxa estandarditzada d'un 10,3%). Els anys de vida perduts per MCV en 2017 varen ser de 330.172.600, suposant un increment del 14,7% respecte l'any 2007 (4.148 de taxa estandarditzada per 100.000 habitants, que suposa un decrement de l'11,3% respecte l'any 2007). Les morts per MCV representen

un 31,8% de les morts per totes les causes i un 43,3% de les morts per malalties no transmissibles (2).

La tendència descendent de la mortalitat cardiovascular (CV) en els països desenvolupats presenta diferències importants entre països i zones geogràfiques. Orozco *et al.* (2012) (3) demostren que s'ha produït un descens als Estats Units (EEUU) d'un 59,7% en la mortalitat per infart de miocardi entre els homes i d'un 54,7% entre les dones entre els anys 1990 i 2006. Per altra banda, aquest descens a Espanya ha estat del 42,7% en els homes i del 40% en les dones.

A Europa, s'estimen en 4,1 milions de persones per any les morts causades per MCV en el darrer any. Per sexes, representa 2,2 milions de morts en dones i 1,9 milions en homes, suposant un 47% i un 39% respectivament del total de morts. A més, de les morts de causa CV, un 30% es consideren prematures (abans dels 75 anys). La cardiopatia isquèmica suposa un 38% de les morts CV en dones i un 44% en homes, representant l'accident cerebrovascular un 26% en dones i un 21% en homes (1).

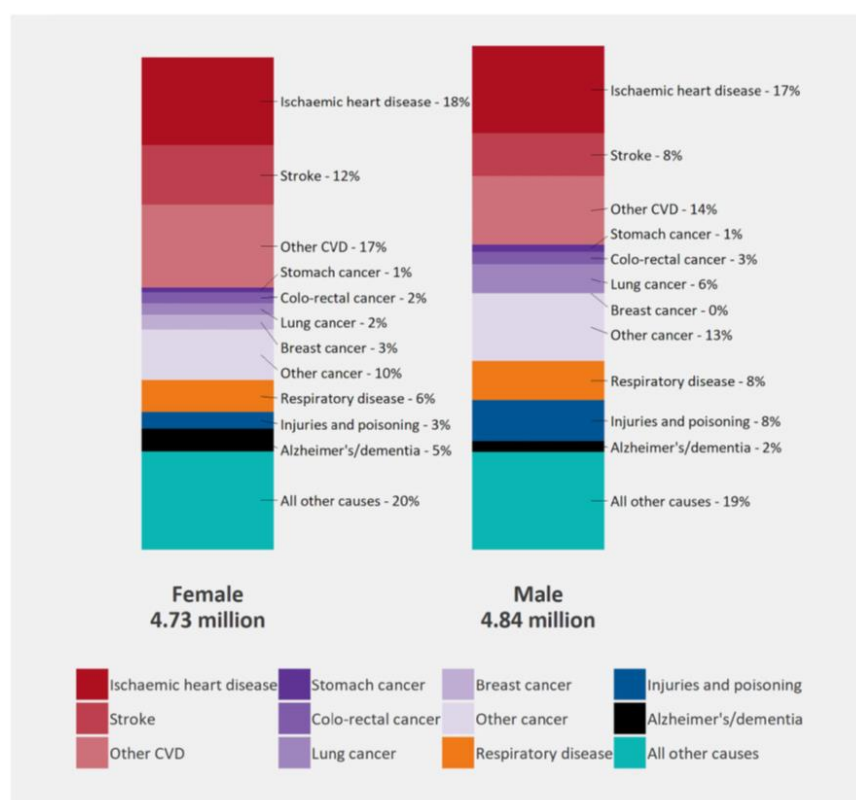


Figura 1. Proporció de les principals causes de mort a Europa en homes i dones segons les últimes dades disponibles de la Societat Europea de Cardiologia l'any 2019 (1).

Existeixen diferències importants entre països pel que fa a la mortalitat CV i a la seva distribució per sexes. En 2016 la taxa bruta de mortalitat CV en homes varià entre els 303/100.000 habitants de Tunísia o Turquia i els 488/100.000 de Croàcia, Estònia o Hongria. En les dones la variació en mateix any fou de les 174,1/100.000 habitants de França a les 391,3/100.000 de Grècia (1).

Respecte a la mortalitat prematura (menors de 75 anys), també existeixen importants diferències entre països, des dels 72,8/100.000 habitants a França, als 146,5/100.000 a Grècia (1). Aquesta mortalitat i diferència per sexes es veu influïda pel nivell econòmic del país, com s'observa a la **Figura 2**.

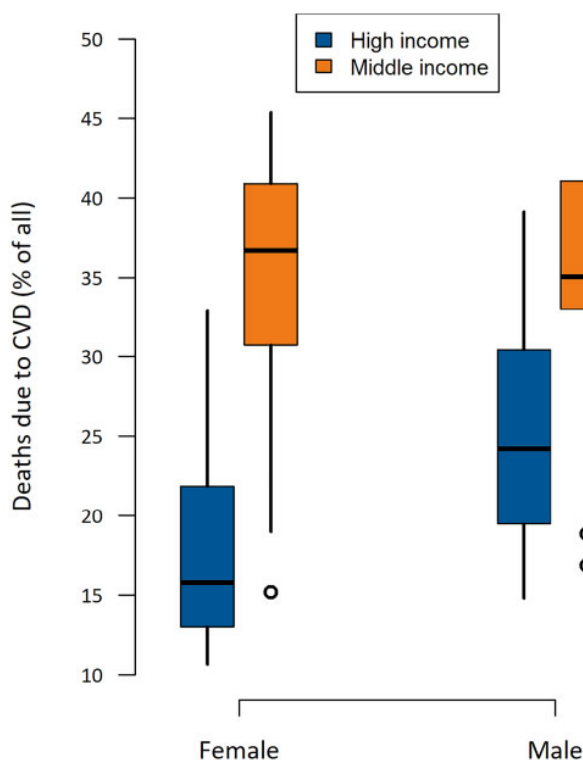


Figura 2. Proporció de morts prematures causades per malalties cardiovasculars als països membres de l'ESC per sexe i estat de la renda nacional (dades de l'últim any disponible) (4).

Per altra banda, el nivell econòmic del país també influeix en la prevalença de la MCV. A la **Figura 3** es mostren les diferències entre països amb alts i mitjans ingressos.

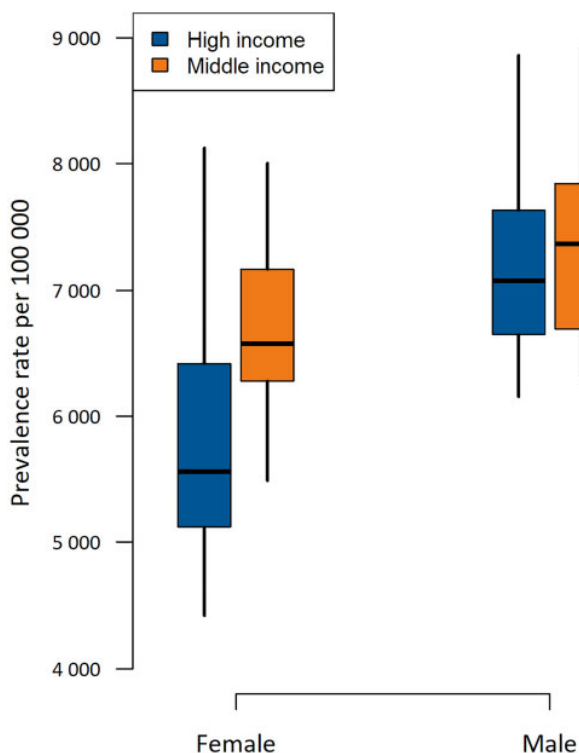


Figura 3. Prevalença ajustada per edat de MCV en països membres de la Societat Europea de Cardiologia per sexe i ingressos econòmics nacionals. Imatge de l'Institut de Mètrica i Avaluació en Salut 2017 (5).

Les diferències en mortalitat i prevalença de la MCV representades a les dues darreres gràfiques entre països de diferent situació econòmica, són degudes a diferències en la prevalença dels principals factors de risc CV (FRCV) i a diferències entre els serveis sanitaris (1).

A Espanya, la tendència decreixent de la mortalitat per causa CV es produeix des de mitjans dels anys setanta, de forma més marcada en malaltia cerebrovascular (6).

Com a altres països del sud d'Europa, a Espanya hi ha una baixa càrrega de morbimortalitat per MCV, però continua essent la primera causa de mort en dones i la segona en homes (7). Durant l'any 2018 les MCVs varen causar al nostre Estat 120.859 morts (55.962 en homes i 64.897 en dones), suposant el 28,2% de totes les morts (26,4% en el cas dels homes i 30% en el de les dones) i una taxa de 258,6/100.000 habitants, en homes de 244,3 / 100.000 i en dones de 272,5/ 100.000.

Les principals causes de MCV son la cardiopatia isquèmica (27% de totes les morts CV, 35% en homes i 20% en dones) i l'accident vascular cerebral (23% de totes les morts CV, 21% en homes i 24% en dones) (6).

Per altra banda, la taxa de morbiditat hospitalària a Espanya en 2018 va ser de 1.310 per 100.000 habitants (1.521 en homes i 1.170 en dones). La taxa de morbiditat hospitalària per infart de miocardi va ser de 126/100.000 (183 en homes i 70 en dones) i per MCeV de 236/100.000 (260 en homes i 213 en dones) (7).

3. Factors de risc cardiovascular

Es defineix un factor de risc com un element o característica mesurable que té una relació causal amb l'augment de freqüència d'una malaltia i constitueix un factor predictiu independent i significatiu de la probabilitat de presentar-la.

L'any 1932, Raab *et al.* (1932) (8) varen descriure la relació entre dieta i malaltia coronària en diverses zones geogràfiques. Posteriorment, als inicis dels anys cinquanta, es va apuntar directament a la relació entre colesterol alt i MCV (9).

A finals dels anys 1950 començà un estudi cooperatiu en set països (EEUU, Finlàndia, Països Baixos, Itàlia, Grècia, Iugoslàvia i Japó) amb la hipòtesi de que l'augment de la malaltia coronària estava relacionada amb la dieta i particularment amb el consum de greixos. Entre 1958 i 1964 captaren 12.763 homes de 40 a 59 anys i els seguiren durant 10 anys. L'estudi demostra aquesta associació amb un increment de risc del 12% per cada 0,50 mmol/L d'increment de colesterol a tots els països excepte al Japó. El risc relatiu de l'increment de colesterol total va ser de 1,12 (IC95%: 1,09-1,16), similar a tots els països excepte al Japó (RR; 0,96. IC95%: 0,77-1,18) (10).

Així mateix, convé destacar que va ser l'estudi Framingham o *Framingham Heart Study* (FHS) qui va establir de manera sòlida la relació entre hipertensió arterial (HTA), hipercolesterolèmia i la MCV (11). L'any 1961 (12) el FHS determinà com a principals FRCV, la HTA, els nivells elevats de colesterol i les alteracions electrocardiogràfiques definitòries d'hipertrofia de ventricle dret cardíac. Es va establir que la HTA implicava entre els 40 i 59 anys un augment de 2,6 vegades del risc de cardiopatia isquèmica en homes i de 6 en dones, i que els nivells elevats de colesterol incrementaven aquest risc

en 3 vegades en homes i en 1.6 en dones. Aquesta publicació va introduir el concepte de factors de risc modificables. L'any 1962, el FHS i l'*Albany Cardiovascular Health Center Study* (13) demostraren la relació directa, no establerta fins llavors, entre el tabaquisme i l'augment de risc d'infart agut de miocardi (excés de raó d'incidència 5,3) i mort sobtada (excés de raó d'incidència de 2).

Per tant, quedaren determinats els principals FRCV que amb la evidència científica posterior, s'ha pogut concretar el grau de relació amb la malaltia. D'aquesta manera, els principals FRCV segons siguin modificables o no modificables són:

- **Factors modificables**

- **HTA** (valors de tensió arterial superiors a 140/90). El FHS i altres estudis han demostrat una associació directe continua, independent, gradual i positiva entre la tensió arterial sistòlica (TAS) i diastòlica (TAD) i la malaltia cardiovascular (14–17).

Inclòs per valors normals/alts (130-139 i 80-89) l'augment de tensió arterial (TA) s'associa a un major risc de MCV (18). En les persones de 40 a 70 anys, cada increment en 20 mm de mercuri (mmHg) de TAS i cada 10 mmHg d'increment de TAD multipliquen per dos el risc CV d'un individu, cosa que succeeix en valors de TA des de 115/75 a 185/115. De fet, Lewington *et al.* (2017) (19) demostraren que el tractament de la HTA s'associa a una reducció del 35- 40% d'ictus, del 20-25% d'infart agut de miocardi i del 50% d'insuficiència cardíaca (IC).

- **Tabaquisme**. El FHS i l'*Albany Cardiovascular Health Center Study* (13) demostraren que els fumadors presentaven un augment de 2 vegades el risc d'infart de miocardi o de mort sobtada. S'ha demostrat una dosi – resposta en el consum de cigarretes, de tal forma que un augment en el consum es relaciona amb un augment del risc d'infart. Per altra banda, els exfumadors tenen una morbidimortalitat per malaltia coronària similar a la dels individus que no han fumat mai. Les seves dades han estat confirmades posteriorment en altres estudis (20–22).

- **Hiperlipèmia** (HLP) (xifres de colesterol total superiors a 200 mg/dl). L'associació descrita al FHS entre colesterol i risc de MCV es confirmà quan en els anys 60 i 70 varis estudis determinaren l'associació entre el nivell de colesterol associat a lipoproteïnes de baixa densitat (LDL-c) i MCV (23,24). Aquest increment de LDL-c en l'etapa precoç de la vida ja prediu l'aparició de MCV en edats més avançades (25,26).

Per això, el control de les LDL-c es marca com un dels objectius principals en la prevenció de la MCV. Així mateix, diversos estudis demostren la reducció de la malaltia coronària i la seva mortalitat amb la reducció dels nivells de LDL-c (27,28). No obstant, aquest efecte varia amb l'edat, als 40 anys una reducció del 10% del colesterol produeix una disminució del risc CV d'un 50%, del 40% als 50 anys, del 30% als 60 anys i del 20% als 70 anys (29).

Respecte a les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL-c), el *Cooperative Lipoprotein Study* (30) va definir l'any 1977 al colesterol lligat a les HDL-c com un factor protector independent davant la MCV. De fet, un augment d'1 mm/dl de HDL-c disminueix el risc coronari en un 2% en homes i en 3% en dones.

En relació als triglicèrids, aquest han tingut un paper controvertit en el risc CV. Alguns estudis els avalen com a FRCV i altres no mostren aquesta relació (31).

- Diabetis Mellitus (DM). La intolerància als hidrats de carboni s'associa a un augment d'1,5 vegades del risc CV (32) i la DM se n'associa a un increment de 2 – 3 vegades (23). La DM s'associa freqüentment a baix HDL-c, hipertrigliceridèmia, obesitat i HTA. A la coexistència d'aquest factors de risc se li anomena Síndrome Metabòlica i està relacionada amb la resistència a la insulina. Amb tot i això, no està prou clar encara el valor afegit que aporta el diagnòstic de la Síndrome Metabòlica com a tal respecte a la presència de cada un dels seus components per separat (32–35).

- Obesitat. Es defineix per un índex de massa corporal (IMC) superior a 30 i el sobrepès per un IMC entre 25 i 30. L'obesitat és un factor independent del risc de mortalitat per totes les causes (36,37) i s'associa a múltiples comorbiditats. El FHS va identificar també la seva associació amb MCV i malaltia coronària (38). La presència d'obesitat a la infància s'associa a un augment del risc CV a l'edat adulta, cosa que es produeix més en nins que en nines (39).

- Activitat física. L'OMS recomana un nivell d'activitat física superior a 150 minuts per setmana d'activitat física moderada (495 METS per setmana), 75 minuts d'activitat física d'intensitat vigorosa o una combinació d'ambdues, menys és considerat inactivitat física.

Els diferents estudis han demostrat relació entre sedentarisme i malaltia coronària (40). Així, un individu sedentari presenta 1,9 vegades més risc de malaltia coronària.

Aquest augment de risc s'explica en un 59% per menor presència de FRCV entre persones físicament actives que en les sedentàries. La reducció del risc es deu en un 27,1% a la TA, en un 10,1% a l'IMC i en un 8,9% a la DM (41).

- Alcohol. Des de l'estudi de Klatsky *et al.* (1974) (42) en el que trobava un possible efecte protector de l'alcohol per la cardiopatia isquèmica fins al més recent de Bell *et al.* (2017) (43), varis estudis han mostrat el possible efecte protector de l'alcohol. No obstant, existeix controvèrsia sobre aquest efecte degut a resultats contradictoris, les dificultats metodològiques dels estudis i degut als diversos efectes que pot tenir l'alcohol sobre les diferents formes de la malaltia CV i sobre els seus diferents FRCV (44).

En 2004, l'*Interheart Study* (45), un estudi de cas control estandarditzat analitzant 15.152 casos d'infart agut de miocardi i 14.820 controls sense infart de 52 països, demostrà associació estadísticament significativa entre la presentació d'infart de miocardi i 9 factors. Aquests factors són (HR: Hazard ratio i RPA: risc poblacional atribuïble obtinguts): tabac (HR: 2,87 IC 95%: 2,58-3,19 i RPA 35,7%), apolipoproteïnes B/AI (HR: 3,25. IC 95%: 2,81-3,96 i RPA: 49,2%), HTA (HR:1,91 IC95%: 1,74-2,10 i RPA: 17,9%), DM (HR: 2,37 IC95%: 2,07-2,71 i RPA:9,9%), obesitat abdominal (HR: 1,12 IC 95%: 1,01-1,25 i RPA:20,1%), factors psicosocials (HR: 2,67 IC95%: 2,21-3,22 i RPA:32,5%), consum de fruites i vegetals (HR: 0,70 IC95%: 0,62-0,79 i RPA:13,7%), consum d'alcohol (HR: 0,91 IC95%: 0,82-1,02 i RPA:6,7%) i activitat física (HR: 0,86 IC95%: 0,76-0,97 i RPA: 12,2%). Aquests 9 factors explicaven a l'estudi el 90% del risc. Sols un 0,9% de la població estudiada no tenia cap d'aquests factors

- **Factors no modificables:**

- Edat. L'augment d'edat és el principal factor d'increment del risc CV. Aquest fet és la constatació de que el progrés de les lesions que provoquen la MCV necessita temps per desenvolupar-se i que els factors de risc tenen un efecte continu i progressiu. L'edat és un factor que pot modificar l'efecte d'alguns FRCV. Sobretot ocorre en el cas de l'elevació dels lípids, que té un impacte considerablement més alt en persones joves que en persones més grans com s'ha assenyalat abans (29).

Molts estudis inicials sobre MCV inclouen només població de mitjana edat i treballadors. Les funcions de càlcul del risc CV clàssiques estimen habitualment aquest

risc fins als 75 anys. Més enllà d'aquesta edat hi ha considerablement menys dades sobre l'efecte en el risc CV dels diferents factors i el seu impacte sobre el desenvolupament de la malaltia. El projecte europeu SCORE (46) va desenvolupar posteriorment un estudi de la predicció dels factors de risc en persones majors de 65 anys anomenat *SCORE Old Patients (SCOREop)* (47).

- Sexe. El sexe presenta característiques específiques respecte a la MCV. S'ha de destacar que molts estudis inicials sobre FRCV inclouen només homes, i d'edat mitjana, qüestió que ha dificultat i dificulta el coneixement de la mortalitat CV en dones. La mortalitat i la morbiditat CV són majors en homes que en dones, que també tenen major prevalença de FRCV. Un recent estudi britànic de Pinho-Gomez *et al.* (2020) (48), troba més HTA, DM i tabaquisme en homes. De fet, en aquest estudi la prevalença d'aquests factors augmenta en el temps entre els dos sexes com es veu en els dos talls realitzats en 2012 i 2017 (28% i 29% en dones i 32% i 36 % en homes). La incidència i prevalença de malaltia cerebrovascular és més alta en dones i la malaltia coronària ho és en homes. Per altra banda, Millett *et al.* (2018) (49) documenten que la majoria de FRCV, excepte la DM tipus I, confereixen major risc CV en dones que en homes, tendència que s'atenua amb l'edat.

Ateses aquestes diferències, les funcions de càlcul del risc CV habitualment ofereixen taules de risc diferents per homes que per dones.

- Ètnia. La MCV té una presència més elevada en persones d'ètnia negra que en les caucàsiques. Aquest fet es produeix també en persones d'ètnia negra nascudes i que viuen en les societats occidentals havent adoptat els seus hàbits de vida. Estudis als Estats Units mostren una prevalença d'HTA en persones d'ètnia negra majors de 18 anys (41,2%) superior a la dels blancs no hispans (28%), asiàtics (24,9%) i als hispans (25,9%) (50). També s'ha observat una major freqüència d'estils de vida no saludables (considerant tabaquisme, consum d'alcohol, exercici i dieta) en persones d'ètnia negra (51). L'obesitat també s'ha mostrat més freqüent en negres, especialment en dones (52).

- Antecedents familiars: La majoria d'estudis realitzats en bessons han trobat un paper moderat de l'herència en la MCV i en alguns factors de risc com la HTA, la rigidesa arterial, el gruix de la capa íntima i mitjana arterial, mentre que altres com la formació

de placa carotídia i arterioesclerosi coronària pareixen estar fortament determinades genèticament (53).

Al FHS, que recull material genètic dels participants des dels anys vuitanta del segle passat, s'han començat a desenvolupar estudis genotípics. A partir de principis dels anys 2000 i a través de seqüenciació del genoma dels participants, s'està avançant en estudis de definició d'alguns locus cromosòmics com l'1p13, i altres encara en estudi que podrien determinar una major risc CV (54). En els darrers 10 – 15 anys s'han realitzat estudis d'associació de genoma complet (genome-wide studies-GWAS) i estudis de seqüenciament que han identificat més de 150 "loci" relacionats amb el risc de presentar cardiopatia isquèmica (55)

- **Nous factors de risc CV:**

La recerca de nous FRCV és un dels reptes de la medicina actual, donat que la seva presència en un individu pot conferir un major risc de patir una MCV.

La incorporació d'aquests nous factors de risc hauria de suposar una millora substancial a la capacitat de predicció del risc CV respecte als factors "tradicionals" de risc CV.

Entre aquests nous FRCV destaquen:

- La Proteïna C Reactiva d'alta sensibilitat (PCR – hs). La PCR-hs representa un marcador inespecífic d'inflamació, sintetitzat al fetge i alliberat a la circulació sanguínia, que pot actuar també com a mediador d'aterotrombosi. La inflamació de la paret arterial s'ha consolidat com un mecanisme etiopatogènic implicat en l'inici, desenvolupament i desestabilització del procés aterogènic. Aquest marcador d'inflamació ha demostrat en alguns estudis que pot contribuir a la millora de la predicció del risc CV de les funcions clàssiques, el que pot ser útil especialment en població de baix i mitjà risc (56–61).

- La interleucina-6, una citoquina pro-inflamatòria que actua com a reactant de fase aguda com la PCR i també s'ha demostrat a una metaanàlisi de 17 estudis com a factor de risc per cardiopatia isquèmica ajustant pels FRCV clàssics (HR: 2,14. IC95%: 1,45-3,15) (62).

- El fibrinogen és el biomarcador d'hemostàsia més estudiat com a possible FRCV. És la major proteïna de la coagulació en sang, precursor de la fibrina i un important determinant de la viscositat sanguínia i agregació plaquetària. El fet de que els nivells de fibrinogen poden estar reduïts degut a estils de vida, fa que sigui valorat com a possible FRCV modificable. Una metaanàlisi d'estudis observacionals prospectius mostra que, després d'ajustar pels FRCV clàssics, un increment d'1g/L de fibrinogen està associat a un increment del risc coronari (HR: 2,42. IC95%: 2,24-2,60), d'ACV (HR: 2,06. IC95%: 1,83-2,33), d'altres morts de causa CV (HR: 2,76. IC95%: 2,28-3,35) i de morts de causa no cardiovascular (HR: 2,03. IC95%: 1,90-2,18) (63).

- La Homocisteïna es relaciona amb l'ateromatosi (64) per la major prevalença d'aterosclerosi en pacients joves amb homocistinúria. El mecanisme pel qual podria influir és la interferència amb l'òxid nítric en el procés de vasodilatació. En pacients amb hiperhomocisteïnèmia s'ha observat l'increment d'esdeveniments CV (ECV). En persones amb moderada elevació d'homocisteïna s'ha apuntat també aquesta relació. S'ha precisat aquesta relació en que un descens del 25% de l'homocisteïna es relaciona amb una baixada d'un 11% de la cardiopatia isquèmica (64).

- La lipoproteïna (a) és una lipoproteïna plasmàtica complexa formada per dues molècules, LDL i apoproteïna B (apo B 100) unides al plasminogen-apolipoproteïna a. Aquesta molècula podria influir en el procés de formació de les plaques d'ateroma i disposa de capacitat d'agregació plaquetària i protrombòtica. S'ha mostrat com un factor de risc associat a cardiopatia isquèmica (HR: 1,16. IC95%: 1,11-1,22; i HR: 1,13 IC95%: 1,09-1,18 ajustant per FRCV clàssics) quan està elevada més de 3,5 vegades el normal i per l'accident cerebrovascular amb una HR=1,10 (IC95%: 1,02-1,18). Aquest efecte es produeix sobretot en persones amb LDL-c >130 mg/dL, i en accidents cerebrovasculars sobretot en joves, persones amb arteriopatia perifèrica i estenosi mitral i aòrtica. Sembla que aquest efecte el pot causar a través de l'estimulació de l'agregació plaquetària, inhibició de la via del factor tissular, alteració de l'estructura del coàgul de fibrina i promoció de la disfunció endotelial i l'oxidació de fosfolípids (65).

- El B-pèptid natriurètic s'ha identificat com a marcadors de risc CV. Els pèptids natriurètics estan estretament relacionats amb el balanç de sodi i aigua i el nivell de renina i s'han estudiat en models que relacionen un conjunt de marcadors amb increment del risc CV (61).

- L'apnea obstructiva del son (SAOS) és un trastorn freqüent que pot afectar el 3-7% de la població i que produeix trastorns a nivell neurovegetatiu que condueixen a alteracions en el sistema CV, especialment en la HTA (66). S'ha demostrat una major mortalitat CV en pacients que pateixen SAOS a través de varis mecanismes fisiopatològics com inflamació, disfunció endotelial i desregulació neurohormonal i la seva relació positiva amb la HTA (67). Per contra, no està demostrada la disminució pel tractament amb pressió positiva continua en la via aèria (68,69).

4. Estudis epidemiològics dels factors de risc i de la malaltia cardiovascular.

La MCV va ser considerada un problema de salut pública de primer nivell a partir de la dècada dels anys cinquanta del segle passat, iniciant-se en els Estats Units estudis de cohorts prospectius per estudiar les seves possibles causes i factors relacionats amb el seu desenvolupament (70–74). Aquests estudis han aportat molta informació rellevant sobre les causes i factors de risc per desenvolupar la malaltia, així com les possibles estratègies per prevenir-la, tractar-la i evitar les seves complicacions.

L'estudi pioner fou el FHS, iniciat l'any 1948 (75, 76) en aquesta població, i que actualment continua en desenvolupament. Des de l'inici s'han anat incorporant a l'estudi nous factors de risc i s'han analitzat formes d'aplicabilitat de les dades obtingudes a poblacions diferents de la original (cohort amb predomini d'individus caucàsics de descendència europea).

Basats en les dades obtingudes, els investigadors del FHS varen construir un mètode de càlcul del risc individual de desenvolupar la MCV tenint en compte la presència de determinats factors associats a la MCV i el seu pes en el desenvolupament de la patologia. D'aquesta manera varen néixer les funcions o equacions de càlcul del Risc Cardiovascular Global (76). És una de les contribucions més importants de l'estudi a la prevenció de la MCV, la introducció dels conceptes de factor de risc i valoració global del risc, que permeten proporcionar pautes d'actuació considerant el conjunt de circumstàncies de l'individu enlloc d'actuar individualment en cada un dels factors. Han suposat una estratègia molt útil en la prevenció de la MCV utilitzable pels clínics en la seva pràctica professional.

Posteriorment, s'ha treballat en la seva aplicabilitat en altres poblacions amb diferents prevalences de la MCV (77). Degut a les limitacions en exactitud predictiva amb tendència a la sobreestimació del risc en poblacions amb menor risc de MCV (78), es varen desenvolupar altres funcions tal com l'SCORE de la Societat Europea de Cardiologia (46), elaborada amb 12 cohorts europees que varen incloure 250.000 persones i 2.700.000 persones l'any de seguiment.

L'any 1979 l'OMS va promoure l'estudi *Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease* (Projecte MONICA) (79). Aquest projecte de col·laboració internacional tenia com a objectiu principal definir les tendències en la freqüència i els determinants de la MCV en distintes poblacions arreu del món. L'estudi valorà l'evolució dels FRCV i de la presentació d'esdeveniments coronaris fatals i no fatals en homes i dones de 35 a 64 anys en determinades regions del món, recollint dades des de l'any 1985 al 1987. Es va establir una sistematització de registres per poder obtenir dades comparables i de qualitat. Es varen evidenciar diferències en la taxa estandarditzada anual d'ECV en homes de 12 vegades entre diferents regions (de 915/100.000 habitants a North Karèlia fins a 76/100.000 habitants a Beijing); i de 8,5 vegades en dones (de 256/100.000 a Glasgow fins a 30/100.000 a Catalunya). La mortalitat en els primers 28 dies post-esdeveniment en homes va ser del 48% amb un rang del 37% al 81% segons regions i en dones del 54% amb un rang de 31% al 91%.

4.1. FRCV en el nostre entorn. Estudis poblacionals.

La distribució dels FRCV és irregular entre les diferents zones geogràfiques. Existeixen zones amb una alta prevalença de FRCV i una prevalença de MCV considerablement més baixa de les esperables, ocorre especialment en els països del sud del mediterrani, és el que la literatura anomena "paradoxa francesa" (tot i no ser exclusiva ni donar-se especialment a França sinó que s'estén a tota la zona sud de la mediterrània). Les diferents causes d'aquest fet estan en discussió pel consum de vi d'aquestes zones, altres components de la dieta mediterrània, etc. (80,81).

A continuació es resumeixen les principals dades epidemiològiques d'estudis al nostre entorn pròxim sobre la MCV i els seus FRCV que ens aporten informació sobre la distribució dels factors de risc i de la MCV en la nostra població:

- **REGICOR (Registre Gironí del Cor)**

L'estudi REGICOR neix en 1978 a partir de l'evidència que en països del sud d'Europa a pesar de que existeix una alta prevalença dels FRCV clàssics, els esdeveniments CV produïts son considerablement menors a les esperades (82). Fet que l'estudi REGICOR confirma una vegada més.

L'estudi REGICOR té un triple objectiu:

- a) Determinar la incidència de cardiopatia isquèmica a nivell poblacional. Documentant per primera vegada una baixa incidència d'infart agut de miocardi en la població de Girona (105.6 per 100.000 habitants en persones de 35 – 64 anys) (83).
- b) Determinar la prevalença de factors de risc en la població (82) S'objectivà l'HTA essencial en 27,7% de les dones i en 31,3% dels homes, les xifres tensionals s'incrementaven amb l'edat en homes i en dones. Un 9,4% d'homes i 6,8% de dones estaven diagnosticats de DM. El 19,6% dels participants (17,3% d'homes i 19,6% de dones) tenien IMC > 30 i aquest percentatge augmentava amb l'edat. El 33,8% d'homes i el 22,7% de les dones eren fumadors/es. A l'electrocardiograma (ECG) es trobaren en un 1,8% de criteris d'Infart Agut de Miocardi, i un 4,2% d'homes i un 4% de dones tenien clínicament angina. Els homes practicaven més exercici, però aquesta pràctica decreixia amb l'edat entre els 25 a 55 anys per després tornar a augmentar; mentre que en les dones s'observava una constant relació inversa amb l'edat. Un 16,5% dels participants tenien antecedents familiars de MCV.
- c) Desenvolupar i validar funcions per determinar el risc de malaltia coronària/cardiovascular en la població (84). Calibrant la funció de Framingham a la realitat epidemiològica de la població espanyola.

- **IBERICA (Investigación, Búsqueda específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda).**

L'estudi IBERICA iniciat en 1997 en població de 25 a 74 anys, de 7 Comunitats Autònomes espanyoles (3.642.856 homes i 3.725.742 dones) amb l'objectiu de monitoritzar i comparar les taxes d'incidència, mortalitat i letalitat a 28 dies de l'infart agut de miocardi. Com a font d'informació es va utilitzar els registres hospitalaris i els

certificats de defunció amb codis de causa de defunció directament relacionat amb la cardiopatia isquèmica. La metodologia de classificació aplicada és la de l'estudi Monica, incorporant un índex de cobertura per garantir l'exhaustivitat dels registres. La letalitat obtinguda va ser de 29,8% en homes i 35,6% en dones, més baixa que la obtinguda en estudis anteriors i en les dades globals de l'estudi Monica. És destacable que dues de cada tres morts es produïren abans d'arribar a l'hospital (69,9%). L'excés de letalitat de les dones respecte als homes (45% superior a la dels homes) va ser sobretot en letalitat hospitalària, observant-se un major retràs en acudir a l'hospital. La simptomatologia típica de presentació va ser més freqüent en homes (82,7% front a 77,6% en dones). Les morts prehospitalàries foren més freqüent en individus més joves (78,3% en menors de 55 anys front a 66,6% en individus de 65 a 74 anys). La letalitat entre les diferents àrees va ser bastant homogènia; sols destacaven Mallorca per menor letalitat i València per tenir-la més elevada (també va tenir un major nombre de casos amb informació insuficient). Aquestes dades ressalten la importància de la prevenció i del diagnòstic precoç, així com el tractament inicial en atenció primària, per reduir la mortalitat per MCV (85).

- **CORSAIB (Prevalença de factors de risc cardiovascular a les Illes Balears)**

Realitzat a les Illes Balears, l'estudi CORSAIB l'any 1998 (86) va analitzar una mostra poblacional de 1.685 persones amb l'objectiu d'estudiar la prevalença i distribució dels principals FRCV. Les prevalences estimades foren: 27% de tabaquisme (36,9% en homes i 18,7% en dones), 47,8% HTA (52,3% en homes i 43,4% en dones), 24,2% d'hipercolesterolèmia (24,4% en homes i 24,1% en dones), 11,7% de DM (15,3% en homes i 8,4% en dones), 27% d'obesitat (24,8% en homes i 29% en dones), 40,1% de sobrepès (48,3% en homes i 33,4% en dones) i un 43,1 % de sedentarisme en homes i 45,6% en dones. El 58,4% dels individus de la mostra tenia 2 o més FRCV. El 9,8% tenia MCV diagnosticada. Al aplicar les fórmules càlcul del RCV, el Framingham va estimar un risc global superior al Regicor per tots els grups d'edat.

L'estudi conclou que la població de les Illes Balears presenta una elevada prevalença de FRCV amb una relativa baixa incidència de MCV i taxa de mortalitat CV. No obstant, l'elevada prevalença en els FRCV fa que sigui necessària una intervenció més intensa sobre els hàbits de vida i alimentació com a estratègia preventiva de la MCV.

- **RIVANA (Riesgo Vascular de Navarra)**

L'any 2007 es va desenvolupar a Navarra l'estudi Rivana (87), amb l'objectiu d'estimar la prevalença de FRCV (obesitat, HTA, tabaquisme i hiperglucèmia) i de síndrome metabòlica en població de 35 a 84 anys. La mostra va ser de 6.553 persones. Les prevalences de FRCV a aquesta mostra de la població de Navarra de 35 a 84 varen ser: HTA 45,3%, hipercolesterolèmia 39%, hiperglucèmia 21,4% i sobrepès i obesitat 65,5%. I es va obtenir una prevalença de síndrome metabòlica del 22,1% en homes i de 17,2% en dones. A través d'aquest estudi es van definir actuacions de prevenció primària i es van determinar taules calibrades de risc CV Framingham per a la població navarresa

- **DARIOS. (Dyslipidaemia, Atherosclerosis Risk and increased hs-CRP and Inflammatory and Oxidative status in the Spanish population)**

En 2011 es publicaren els resultats de l'estudi DARIOS (88), el qual va analitzar les dades agrupades d'11 estudis desenvolupats en 10 Comunitats Autònomes de l'Estat Espanyol durant la primera dècada del segle XXI en persones de 35 a 74 anys. La taxa mitjana de participació va ser de 73%, incloent 28.887 participants. Els FRCV amb major prevalença foren: HTA (47% en homes i 39% en dones), dislipèmia (43% i 40% respectivament), obesitat (29% en ambdós sexes), tabaquisme (33% en homes i 21% en dones) i DM (16% i 11% respectivament). La variabilitat de la presència d'aquest factors entre les poblacions de les diferents comunitats autònomes fou relativament baixa.

5. Estimació i prevenció del risc CV

Les evidències sobre els factors de risc i la seva prevalença, especialment en els països desenvolupats, així com la possibilitat de modificar-los canviant hàbits i estils de vida defineixen les estratègies de prevenció de la MCV. La realització de dieta saludable (89), evitar el tabaquisme (90) i controlar la HTA (91), la DM (92) i els nivells de colesterol en sang (93) tenen demostrada efectivitat.

És una responsabilitat individual l'adopció d'aquestes mesures per protegir la salut pròpia. Així mateix, és una responsabilitat dels poders públics el desenvolupament de polítiques que promoguin i facilitin la seva adopció, no només dins els sistema sanitari sinó a través de mesures transversals amb incidència en altres sectors (alimentari, urbanístic, social, etc.).

El sistema sanitari ha d'adoptar estratègies de control i disminució dels hàbits insalubres i facilitar adoptar hàbits saludables a les persones. D'altra banda, també són d'importància estratègies de control i seguiment individual en quan a factors de risc amb intensitat gradual segons el nivell de risc, incloent l'ús de medicaments que han demostrat la seva utilitat en la prevenció com són els medicaments antihipertensius (91), els hipoglucemians (92) i les estatines pel control de la HLP (93). El desenvolupament de la recerca i millor aplicació del coneixement generat és també una responsabilitat del sistema sanitari.

LA INTERVENCIÓ EN FRCV DE NORTH KARELIA PROJECT COM A EXEMPLE D'ÈXIT.

Un exemple rellevant en prevenció cardiovascular és el “*North Karelia Projecte of Cardiovascular Prevention*” duit a terme en aquesta regió de Finlàndia. Davant l'evidència de que presentaven la prevalença de factors de risc i la taxa de mortalitat CV més alts dels registrats en el món als anys 60 del segle passat, posaren en marxa a partir de 1971 un projecte de salut pública d'intervenció comunitària, els primers 5 anys a la província de l'oest (Kuopio) i després a tota la regió. Els resultats han estat espectaculars: reducció dels nivells mitjans de colesterol de 21%; descens de la TAS mitjana en homes de 149 a 134 i en dones de 153 a 129 i un descens de tabaquisme de 60% a 15% en homes i en dones una estabilització entorn al 15% de principis dels anys 1970 al 2011. Com a conseqüència, la mortalitat CV ha baixat durant aquests anys de 690/100.00 a 100 /100. 000 en homes de 35 a 64 anys (94).

Al tractar-se la MCV d'un procés multicausal, la recerca s'ha centrat en determinar els factors de risc per desenvolupar-la i l'efecte d'actuar sobre ells en conjunt. La determinació d'aquests factors té importància clau perquè molts d'ells són modificables amb canvis d'estil de vida i conducta de l'individu o d'intervenció externa, podent-se modificar la història natural de la malaltia.

Una de les estratègies més utilitzades per prevenir la malaltia és la valoració global del risc d'un individu, la determinació del **Risc CV Global**. La valoració d'aquest risc ajuda a la presa de decisions clíniques sobre la intensitat d'intervenció que requereix una

persona per prevenir la presentació d'esdeveniments CV. Permet una estratègia més global en la prevenció, si bé és cert, que no hi ha dades concloents que demostrin una major efectivitat envers incidir en cada un dels factors per separat (95).

L'objectiu d'una funció de risc és calcular la probabilitat de que un individu desenvolupi un problema durant un temps determinat a partir del nivell d'exposició als diferents factors de risc (96). Les funcions, s'han desenvolupat a partir d'estudis de cohorts en grans poblacions identificant l'aparició d'esdeveniments CV o coronaris i avaluant l'associació amb les característiques dels individus que els presenten. Així, amb aquestes variables s'han calculat les probabilitats de patir MCV en un temps determinat, normalment en 10 anys.

Els diferents càlculs del risc CV desenvolupats al llarg dels anys són heterogenis, analitzen diferents factors de risc, s'apliquen a diferents edats i poblacions, determinen diferents tipus de risc (coronari o CV global) i associen diferents tipus de variables (esdeveniments menors o majors). A més, empren fonts de dades i metodologies diferents (97,98). Per aquest motiu és difícil comparar dades de diferents estudis i funcions de càlcul. A la **Taula I** es poden veure els principals mètodes de càlcul del risc CV.

Taula I. Equacions de càlcul del risc CV o coronari segons el país, l'any de publicació, les variables considerades en els principals mètodes de càlcul del risc CV i el risc que calculen.

EQUACIONS	PAÍS	ANY	FACTORS CONSIDERATS	RISC
FRAMINGHAM (76)	USA	1991	Edat, CT, HTA, HVE	CHD
FRAMINGHAM (99)	USA	1998	Edat, CT, LDL-c, TA, DM, tabac	CHD
PROCAM (100)	Alemanya	2002	Edat, LDL-c, tabac, HDL-c, TAS, antecedents familiars de MCV, DM, TG	CVD
SCORE (46)	Europa	2003	Edat, sexe, CT, TAS, tabac	CVD

REGICOR (82)	Catalunya	2003	Edat, sexe, TA, CT, tabac, HDL-c	CHD
DORICA (101)	Espanya	2004	Edat, CT, CT/HDL-c, TAS, DM, tabac	CHD
CUORE (102)	Itàlia	2004	Edat, sexe, TAS, TAD, CT, HDL-c, tabac	CVD
SCORE (Sans <i>et al.</i> 2007) (103)	Espanya	2007	Edat, sexe, CT, CT/HDL- c, TAS, tabac	CVD
ASSIGN (104)	Escòcia	2007	Edat, CT, CT/HDL-c, DM, Tabac, HTA, privació social,	CVD
REYNOLDS (105)	USA	2007	edat, ètnia, HbA1c, TAS, tabac, Lp(a), antecedents familiars, apolip B-100, PCR- hs, apolip AI	CVD
NEW FRAMINGHAM (106)	USA	2008	Edat, sexe, HDL-c, TAS, tractament HTA, tabac, DM	CVD
QRISK (107)	UK	2008	Edat, ètnia, privació social, sexe, tabac, TAS, CT/HDL-c, IMC, MRC, FA, AR, obesitat	CVD
QRISK2 (108)	UK	2010	Edat, ètnia, privació social, TAS, IMC, CT, HDL-c, tabac, antecedents familiars, DMI, DM2, tractament HTA, AR, FA, MRC avançada obesitat	CVD
POOLED COHORT STUDY EQUATION (109)	USA	2013	Edat, sexe, ètnia, CT, HDL- c, DM, TAS, tractament HTA, tabac	CVD
FRESCO (110)	Espanya	2014	Edat, tabac, IMC, DM, TAS, CT, HDL-c, tractament HTA	CVD

ERICE (111)	Espanya	2015	TAS, DM, tabac, CT, tractament HTA, tractament HC, tractament DM.	CVD
SCORE OP (47)	Europa	2015	Edat, sexe, CT, HDL-c, TAS, tabac, DM	CVD
QRISK3 (112)	UK	2017	Edat, ètnia, privació social, TAS, IMC, CT, HDL-c, tabac, antecedents familiars, DMI, DM, tractament HTA, AR, FA, MRC, variabilitat de la TAS, migranya, corticoides, LES, tractament antipsicòtic, malaltia mental severa, VIH, DE en homes.	CVD

Abreviacions: apolip A1: apolipoproteïna A1; apolip B-100: apolipoproteïna B-100; AR: artritis reumatoide; CT: Colesterol Total; DE: disfunció erèctil; DM: Diabetis Mellitus; FA: fibril·lació auricular; HDL-c: lipoproteïna d'alta densitat-colesterol; HTA: hipertensió arterial; HVE: hipertròfia ventricle esquerra; IMC: Índex de Massa Corporal; LDL-c: lipoproteïna de baixa densitat-colesterol; LES: lupus eritematós sistèmic; Lp(a): lipoproteïna (a); MRC: malaltia Renal Crònica; PCR-hs: Proteïna C Reactiva d'alta sensibilitat; TA: tensió arterial; TAD: tensió arterial diastòlica; TG: triglicèrids; VIH: Virus de la Immunodeficiència Humana.

La tendència en les primeres funcions desenvolupades era estimar el risc coronari perquè era identificat com el problema de salut més rellevant. Sense detreure la seva importància, les funcions actualment tendeixen més a calcular el risc CV global per ser clínicament més rellevant. La majoria mesuren el risc de patir ECV però algunes com l'SCORE/SCOREop, valora exclusivament el risc de mort CV degut a l'amplitud de la població utilitzada i la necessitat d'emprar sols dades consolidades i homogènies en tota la mostra. Aquestes són característiques a tenir en compte a l'hora d'interpretar i aplicar els seus resultats (113).

Per a l'avaluació d'una funció de risc CV s'han de contemplar la validesa interna i externa a través d'alguns paràmetres que a continuació es detallen:

La **validesa interna** d'una funció de càlcul de risc es determina a través de dues

característiques fonamentals:

1. **Calibratge:** grau de coincidència entre la probabilitat esperada i la observada de presentació de l'esdeveniment. Es calcula a través del mètode de *Hosmer – Lemeshow statistics*, identifica específicament subgrups de valors de risc ajustats (acceptable < 20). Una raó Estimats/Observats acceptable seria 1 en interval de confiança; si és superior a 1 indicaria una sobreestimació i si és inferior una infraestimació.
2. **Discriminació:** identificació dels individus que efectivament patiran l'esdeveniment respecte dels que no ho faran. Es determina clàssicament per l'àrea baix corba AUC o estadístic C. Valors al voltant de 0,5 son semblants a l'atzar (no discriminació) i valors d'1 representen una discriminació perfecta. En general es considera una bona discriminació si s'obtenen valors al voltant de 0,7. La comparació entre AUC mesura la millora de la capacitat de discriminació que suposa la incorporació d'un nou factor. Una altre índex utilitzat per valorar-la és l'*Integrated Discrimination Improvement (IDI)* que avalua la diferència de les mitjanes de les probabilitats de l'esdeveniment estimades a través de dos models. En la valoració de la millora que pot suposar en la predicció un nou biomarcador, també s'ha de tenir en compta la **reclassificació**, és a dir, el percentatge d'individus que es reclassifiquen correctament a una categoria de risc més apropiada al aplicar la funció de risc que inclou el nou factor. Per avaluar-lo s'ha desenvolupat el *NRI (Net Reclassification Index)*.

La **validesa externa** es determina a través del recalibratge al aplicar la funció de risc en una població diferent.

Al aplicar una funció de risc a una població diferent de l'original es realitza un recalibratge per vigilar una possible sobre o infraestimació. Per això cal conèixer la incidència de malaltia coronària o MCV i la distribució dels factors de risc en al població. El recalibratge no afecta a la discriminació de la funció.

La majoria d'estudis de validació en altres poblacions s'han realitzat amb l'estudi de Framingham, la majoria amb la funció de 1991 d'Anderson i la de 1998 de Wilson que calculaven el risc coronari, i posteriorment amb la D'Agostino (106) que calcula el risc CV per MCV. En general han demostrat bona discriminació amb un AUC entre 0,66 –

0,88, generalment més alt en dones i més baixa en persones majors. N'és exemple el recalibratge de la funció de Framingham per poblacions com la mediterrània o del sud d'Europa, a on aplicada de forma directa sobreestima de forma important el risc (103). En el nostre país les recalibracions dutes a terme són: la de les taules Regicor en població de Girona, la de les taules DORICA en població de 9 Comunitats Autònomes, i la de les Taules RICORNA en població de Navarra.

5.1. Principals funcions de càlcul del risc CV

5.1.1. Framingham

El FHS va elaborar en 1976 la primera puntuació de risc incloent edat, sexe, colesterol total, intolerància a la glucosa i definició electrocardiografia de criteris d'hipertrofia de ventricles esquerra cardíac. Es va determinar el grup de persones amb un risc de cardiopatia coronària superior a 10% en els 8 anys de seguiment (76).

Posteriorment es va afegir el tabaquisme com a FRCV i l'any 1998 l'algoritme va ser simplificat eliminant els criteris electrocardiogràfics d'hipertrofia ventricular esquerra (HVE) (99), degut a la forta relació directe amb altres factors de risc com la HTA. D'aquesta manera, es va adaptar la definició de la HTA als criteris del *Joint National Comitee* i els de la hipercolesterolèmia als del *National Education Cholesterol Program*. L'any 2001 D'Agostino va demostrar la seva utilitat després de recalibratge en poblacions de diferents ètnies i amb diferent prevalença de MCV i de FRCV (77).

El 2008, D'Agostino va realitzar una adaptació de l'equació pel càlcul del risc de MCV global, el que facilita l'aplicabilitat a les consultes d'atenció primària, obtenint una bona discriminació (AUC: 0,76 IC95%; 0,746-0,780 en homes i AUC: 0,793 IC95%: 0,772-0,814 en dones) i un bon calibratge (Hosmer- Lemeshow statistics X2: 13,48 en homes i 7,79 en dones) (106).

5.1.2. SCORE

Existeix evidència en diversos estudis que les taules de Framingham sobreestimen el risc CV, especialment en països europeus del sud (amb menor prevalença de MCV),

però també en els del nord (114,115). El Projecte SCORE (46), desenvolupat a Europa amb dades d'estudis propis i població europea, minora aquesta sobreestimació. El projecte va recollir els resultats de 12 estudis de cohorts en poblacions europees desenvolupats entre els anys 1972 i 1988. Les poblacions en què s'havien desenvolupat aquests estudis eren Rússia, Finlàndia, Noruega, Gran Bretanya, Dinamarca, Suècia, Bèlgica, Alemanya, Itàlia, França i Espanya. En total una població de 205.178 persones d'entre 24 i 80 anys que representaven 2,7 milions de persones/any de seguiment.

El projecte contemplava tres finalitats: desenvolupar taules de càlcul del risc CV utilitzables tant en països d'alt risc CV com en països de baix risc CV, desenvolupar mètodes per crear taules nacionals o regionals i integrar l'estimació de risc en una aplicació única de càlcul. L'objectiu era desenvolupar un mètode d'estimació del risc de mort per causa CV en 10 anys per poder ser emprat en la pràctica clínica en la població europea, tant en països d'alt risc CV com en països de baix risc CV. Es van detectar 7.934 morts per causa CV, 5.652 d'elles coronàries.

La taula SCORE estima el risc de mort CV contemplant com a variables el tabaquisme, colesterol total, TAS, edat i sexe. Com a variable resultat s'utilitza la mortalitat CV, degut a la dificultat d'obtenir variables menys sòlides com són les de morbiditat atesa en l'àmbit de l'estudi (població molt nombrosa en diferents països europeus amb sistemes de salut distints i que tenen disponibles fonts de dades diferents. Es va calcular de forma separada el risc per colesterol total i per el quocient Colesterol total / HDL-c, essent coincidents en 79% en les taules de poblacions d'alt risc i en 89,9% en les taules de poblacions de baix risc CV. Es calcularen per separat el risc de mortalitat coronària i CV no coronària. Es desenvoluparen models diferenciats per països d'alt risc CV (amb dades de Dinamarca, Finlàndia i Noruega) i per països de baix risc CV (amb dades de Bèlgica, Itàlia i Espanya) (**Figura 4 i Figura 5**).

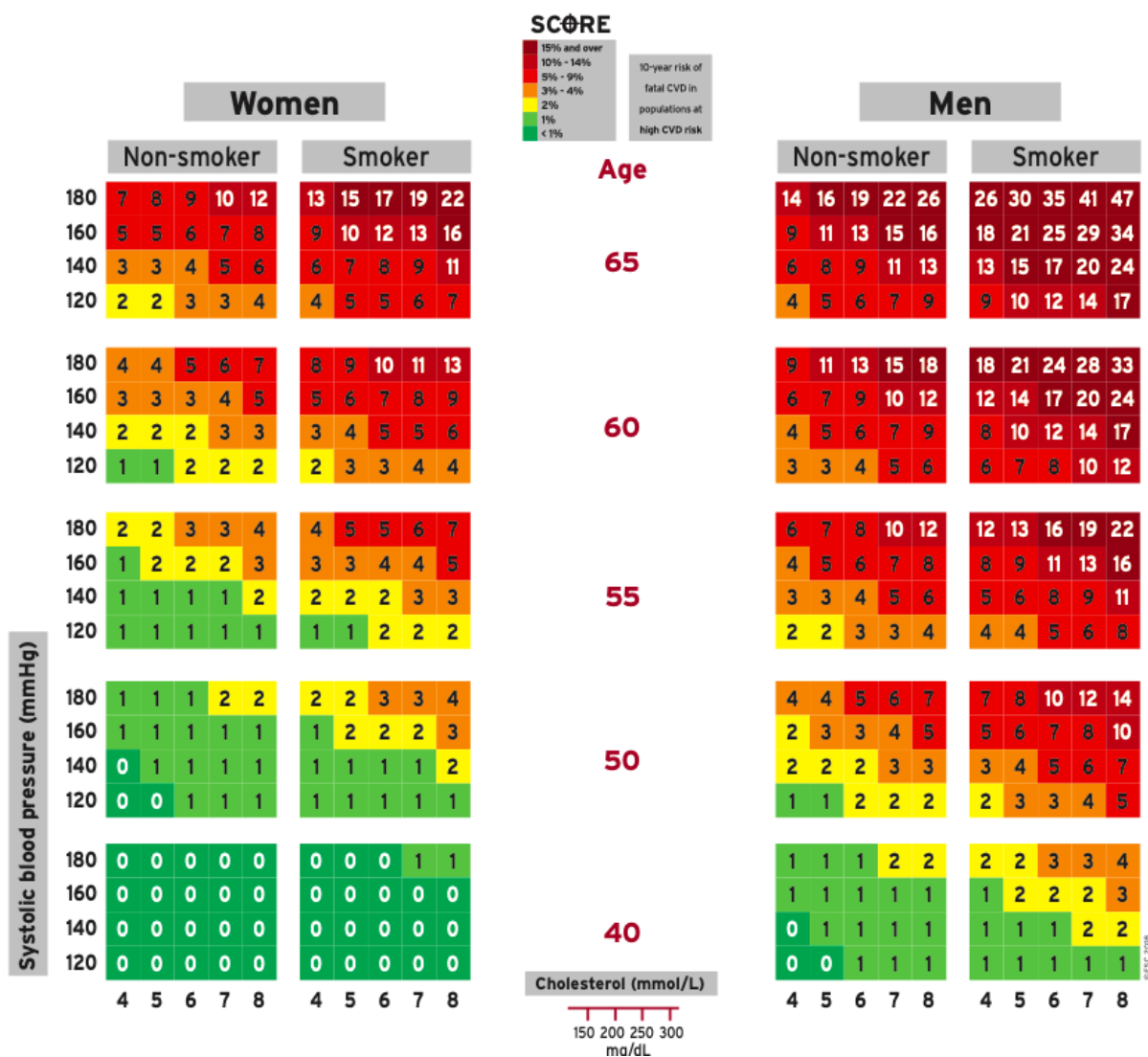


Figura 4. Taules de risc CV SCORE per a països amb alt risc.

L'estudi mostra una àmplia variabilitat en la mortalitat CV en diferents països europeus. Calculant el risc de sofrir mort de causa CV fatal en 10 anys, va definir unes taules de risc, aplicables a la pràctica clínica. En la primera edició es va definir com a risc molt alt i per tant la necessitat d'actuació preventiva intensiva en el 20% de risc als 10 anys, posteriorment es va fer una segona revisió baixant aquest nivell de risc (110). Actualment els nivells de risc per graduar l'actuació són: baix < 1%, moderat I – 5%, alt 5 - 10 % i molt alta > 10%.

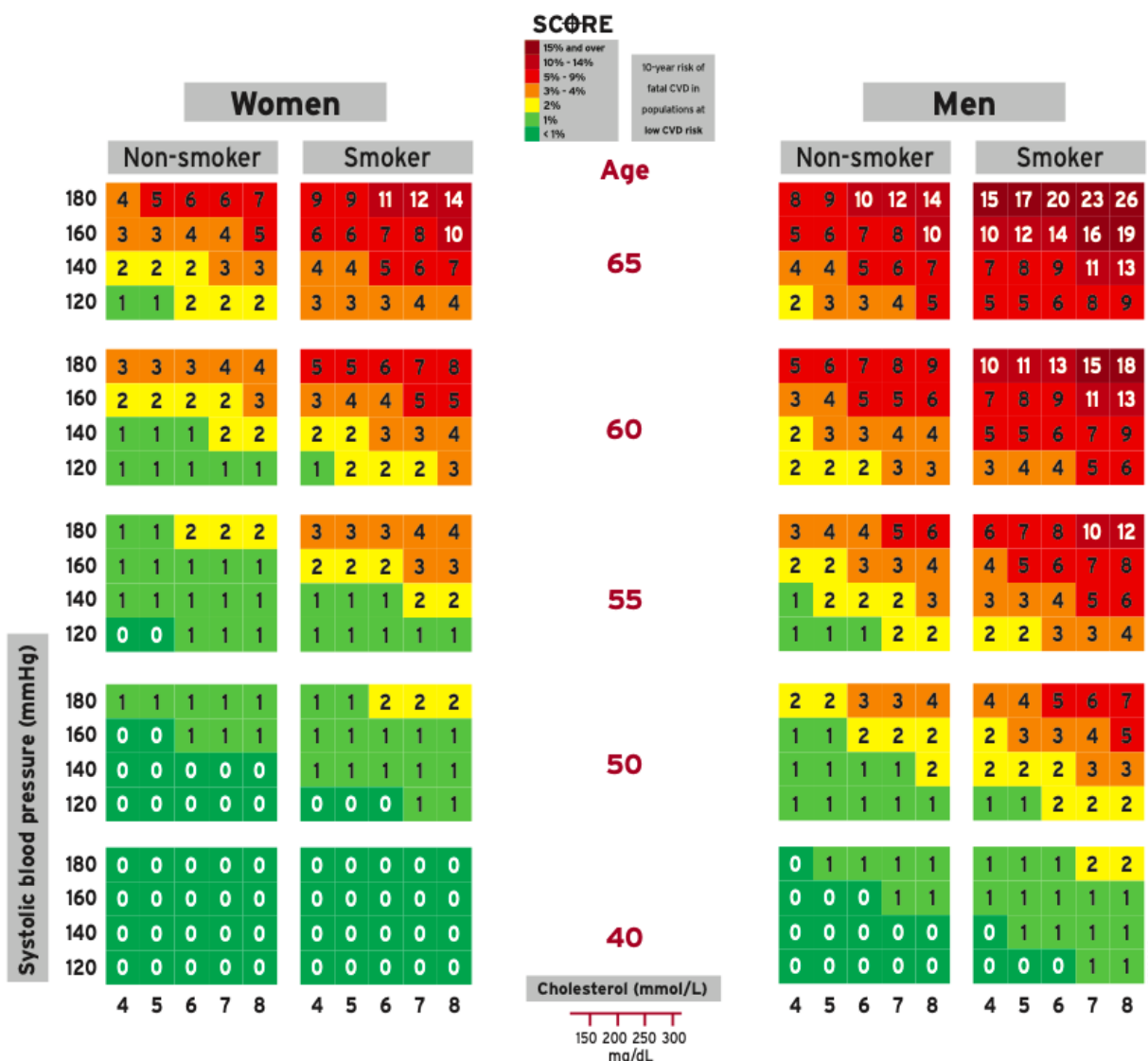


Figura 5. Taules de risc CV SCORE per a països amb baix risc.

- SCORE_OP

El progressiu envelliment poblacional a reu del món (des de l'any 1950 al 2000 s'ha triplicat el nombre de persones majors de 60 anys fins als 600 milions i s'espera que des del 2000 fins al 2050 es torni a triplicar fins a arribar als 2 bilions) i, especialment en els països desenvolupats (a on s'espera un increment del 8% al 25% entre els anys 2000 i 2000 i 2050) crea la necessitat d'adaptar les dades dels estudis de risc CV realitzats en població jove i de mitjana edat a poblacions de persones majors.

Amb aquest objectiu, Cooney *et al.* (2015) publicaren l'*SCORE OLD PATIENTS* (SCOREop) (47). Dels 12 estudis emprats a l'*SCORE*, 3 incloïen persones majors de 65 anys, a Dinamarca, Bèlgica i Itàlia amb un total de 6.154 persones, i a ells s'hi afegiren 40.825 persones de la *Cohort of Norway prospective study* (CONOR) (116). Així, amb aquesta població major de 65 anys es va calcular el risc CV avaluant la discriminació a través de l'AUC i el calibratge a través del test de Hosmer-Lemeshow als 5 anys (per no estar disponibles dades als 10 anys en algunes cohorts). Posteriorment es va simular una validació externa als 10 anys. L'AUC obtinguda fou de 0,74 amb IC 95%: 0,73 – 0,75 i el calibratge d'un 17,6 en homes i 22,7 en dones. Es construïren taules simples de risc (**Figura 6**).

Les Guies europees de prevenció de la MCV recomanen des del 2003 (117) fins a l'actualitat (118) la utilització de l'*SCORE* com a funció pel càlcul del risc CV en països europeus.

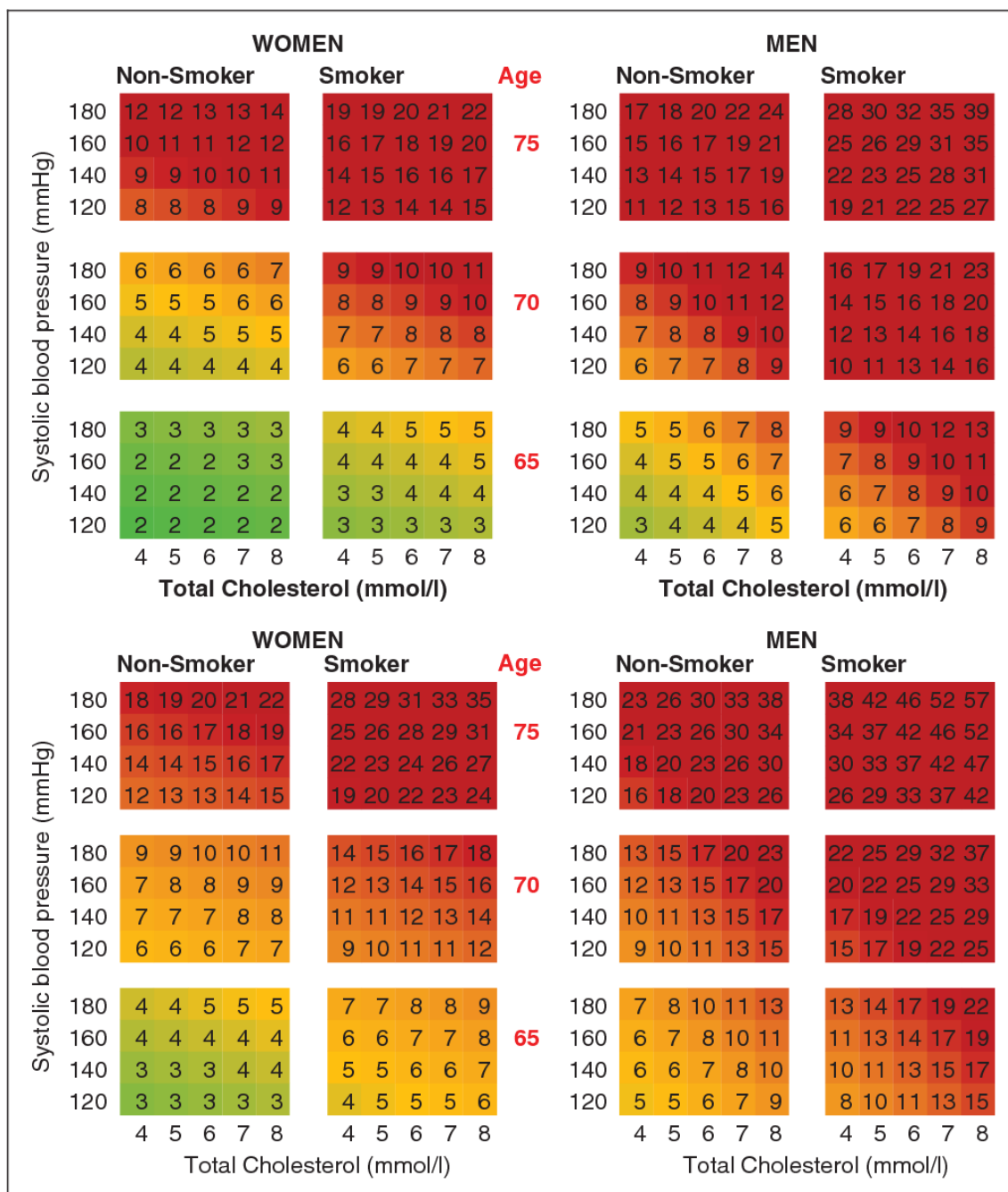


Figura 6. Taula de risc CV SCOREop per països amb baix i alt risc.

5.1.3. REGICOR.

L'estudi REGICOR es va realitzar a sis comarques de la província de Girona: Alt Empordà, Baix Empordà, la Selva, Gironès, Garrotxa i el Pla de l'Estany. Aquesta zona geogràfica conté una superfície de 4.610,8 km² i una població de 608.730 habitants. Entre 1994 i 1996 es va realitzar el primer estudi transversal en 1.748 persones, per mostreig aleatori en dues etapes, 33 poblacions i persones de 25 a 74 anys. En 1999 i 2001 es va analitzar un tall transversal de 3.056 persones de 17 poblacions. A més, entre 2003 i 2006 es va incorporar una altra mostra de 6.500 persones, de la qual han estudiat els FRCV clàssics i altres biomarcadors de perfil lipídic.

El REGICOR va permetre recalibrar la funció de Framingham per a la població mediterrània a partir de dades epidemiològiques pròpies. Aquest recalibratge es va realitzar a través de l'estudi VERIFICA (119) consistent en el reclutament de la mostra entre 1995 i 1998 (5.736 persones d'entre 35 i 74 anys) i el seguiment durant 5 anys. L'objectiu era avaluar la fiabilitat i precisió de l'adaptació de l'equació de Framingham al Registre Gironí del Cor. La incidència acumulativa dels esdeveniments coronaris majors fou de 4% en homes i 1,7% en dones. La funció original de Framingham va predir un 10,4% en homes i 4,8% en dones, i la funció adaptada al Regicor 3,6% i 2% respectivament. Es va evidenciar una bona precisió i fiabilitat de l'equació adaptada i una sobreestimació considerable de la funció original (82).

5.1.4. FRESCO

L'estudi FRESCO (Función de Riesgo Española de acontecimientos Coronarios y Otros) (110) és un estudi secundari publicat l'any 2014 i dirigit a desenvolupar i validar en població espanyola de 35 a 79 anys equacions de risc de malaltia coronària, ictus i risc CV global. L'estudi recull dades de 11 cohorts amb similar metodologia i població de 7 regions entre 1992 i 2005.

De les 64.824 persones reclutades, es seguiren 50.408 (23.289 homes i 27.119 dones; 46,2% i 53,8% respectivament) d'edat entre 35 i 79 anys i amb una mitjana de seguiment de 9,3 anys (i un total de 447.516 persones/any). Es desenvoluparen dos models: A (amb factors de risc que no inclouen dades de laboratori ni TA) i B (amb els factors de risc clàssics).

Es desenvolupen funcions que estimen el risc d'ictus, coronari i CV global als 10 anys per separat. Els factors inclosos en l'equació són el tabac, DM, TAS, perfil lipídic i IMC. Es varen elaborar dos models: A (incloent edat, tabac i IMC) i B (incloent a més dels anteriors, TAS, colesterol total i HDL colesterol i tractament antihipertensiu). En el subgrup de 35 a 74 anys, les noves funcions per malaltia coronària discriminen tan bé com les funcions de Framingham – Regicor, les quals tendeixen per altre part a sobrevalorar el risc coronari en la cohort de validació.

5.1.5. ERICE

L'any 2015 es publicaren les primeres dades del projecte ERICE (Ecuación del Riesgo cardiovascular Española) (111) que té l'objectiu de desenvolupar la primera equació espanyola de predicció del risc CV en població d'edat mitjana i anciana. S'estudiaren conjuntament 7 cohorts espanyoles, de diferents zones geogràfiques, seguint 11.800 persones que aporten dades de seguiment de 107.915 persones/any i que presentaren 1.214 ECV. Com a característica destacable, és important l'elevada representació dins la mostra de pacients diabètics i de majors de 70 anys. L'edat fou el primer FRCV, la TAS, la DM, el tabaquisme i el tractament antihipertensiu s'associaren fortament al desenvolupament d'esdeveniments CV. En canvi, la contribució del colesterol total fou baixa, tant en homes com en dones i especialment en majors de 70 anys. El model final mostrà un bon poder discriminatori (AUC: 0,789 en homes i 0,816 en dones). En definitiva, ERICE proporciona una nova equació de càlcul del risc CV genuïnament obtinguda a partir del risc individual de varies cohorts, ofereix una estimació del risc CV total directa i fiable incloent factors com la DM o el tractament antihipertensiu que habitualment no son considerats. Està pendent la validació externa de l'equació en una cohort espanyola independent i l'avaluació d'utilitat comparant amb altres equacions prèvies.

LIMITACIONS DE LES FUNCIONS DE RISC CARDIOVASCULAR

La limitació més important de les funcions de risc és la baixa sensibilitat de manera que gran part dels esdeveniments coronaris o cardiovasculars es presenten en el grup de població amb risc intermedi (120). Aquesta aparent paradoxa s'explica perquè una gran proporció de la població està en aquesta franja de risc i per tant, aporta molts casos. S'estan fent importants esforços per identificar biomarcadors que millorin la reclassificació d'individus sobretot de risc intermedi.

Altres limitacions són que el nombre de factors que consideren és limitat, que no consideren el temps d'exposició als factors i que l'estimació del risc és habitualment a 10 anys, i en les persones joves caldria una estimació a més llarg termini (96).

6. L'electrocardiograma en els estudis epidemiològics de risc CV.

Des de l'inici de la seva aplicació en els primers anys del segle XX per Einthoven (121), l'ECG s'ha utilitzat fonamentalment com a eina diagnòstica, convertint-se actualment en un element imprescindible en la pràctica clínica. El seu valor esdevé de la seva capacitat de reflectir l'activitat elèctrica cardíaca i la seva correlació amb els fenòmens fisiopatològics cardíacs. Com moltes altres tècniques diagnòstiques, presenta variabilitat en la seva interpretació i els seus resultats no són en molts casos patognomònics d'un procés patològic. La correlació amb la clínica i la situació del pacient és essencial per a la seva interpretació.

L'ECG també s'ha utilitzat en epidemiologia i prevenció de les malalties cardíques en estudis poblacionals. En aquests casos l'aplicació es realitza en individus asimptomàtics o dels quals no es coneix la seva situació clínica i per tant la seva interpretació per determinar la normalitat o l'existència d'alteracions significatives i el seu valor ha de respondre a altres paràmetres, fent-se més complexa. En resposta, es va desenvolupar un sistema de classificació i interpretació de resultats de l'ECG per aquest tipus d'estudis, codificant les diferents alteracions que poden aparèixer a l'ECG en categories. És la reconeguda internacionalment com la Classificació de Minesotta (122). Aquesta classificació permet estandarditzar la interpretació de les alteracions de l'ECG

i codificar-les, classificant-les d'acord amb la seva possible rellevància patològica en alteracions menors i majors.

El FHS ja va incloure inicialment l'ECG dins de les variables a monitorar. En els primers resultats es va incloure la presència de signes electrocardiogràfics d'HVE cardíaca com a predictor independent del risc CV (76). En 1998 es va simplificar la fórmula de càlcul de risc CV extraient les alteracions electrocardiogràfiques suggestives de l'HVE degut a al seva forta associació amb altres factors de risc com la HTA (99). Anteriorment al FHS també s'havien associat alteracions electrocardiogràfiques menors amb el risc CV. Kannel *et al.* (1987) (123) comunicà els resultats del seguiment biennal durant 30 anys de la cohort del FHS analitzant específicament les alteracions menors o inespecífiques de l'ECG (descens de menys d'1 mil·límetre de l'ST en absència de creixement d'ona R i/o T aplanada o invertida en llocs on no hi sol ser) com a possibles predictors de la malaltia coronària. Observà la presentació d'alteracions inespecífiques en el 8,5% dels homes i el 7,7% de les dones, que la freqüència augmentava amb l'edat i una modesta predominança en els homes. La morbiditat i mortalitat ajustades per edat augmentaven al doble en persones d'ambdós sexes que presentaven alteracions. La conclusió de Kannel *et al.* (1987) era la necessitat d'intensificar la conducta preventiva en les persones amb alguna alteració inespecífica de l'ECG en quan a risc CV (123).

Altres estudis rellevants sobre l'associació entre alteracions a l'ECG i risc CV són:

- L'any 1965, la Universitat de Manitoba va publicar (124) un estudi de seguiment de 3.983 homes nord-americans sans de 15 a 64 anys (un 91% menors de 40), durant 15 anys (de 1948 a 1963). Observaren un increment de mort de causa cardíaca i de malaltia coronària al augmentar la TA i que les alteracions inespecífiques de la ST i/o T s'associaven a un increment de 3 vegades de la mortalitat CV. La combinació d'elevació de TA i alteracions de l'ona T a l'ECG elevaven el risc CV en 4 vegades.

- Ostrander *et al.* (1970) (125) realitzaren un estudi a la població nord americana de Tecumseh seguint 4.678 persones majors de 20 anys. El seguiment consistia en una primera revisió entre 1959 i 1960 i una segona entre 1962 i 1965. Ostrander observà la presència de T invertida sense signes ni símptomes de cardiopatia isquèmica en un 1% de persones, percentatge que augmentava amb l'edat (0,2% en individus de 20 a 29 anys i 4% entre 60 i 69 anys), 36% dels que la presentaven inicialment continuaven als 2 anys amb T invertida sense haver presentat signes ni símptomes. La conclusió era que

la T negativa apareix com un signe d'hipertensió o arterioesclerosi coronària, es relaciona amb la presència de factors de risc CV, i suposa un increment de risc estadísticament significatiu de mort per causa CV (de 10% a 25% amb significació estadística al 95%), però que en certs individus potser una condició benigne que no predetermina la presentació de cardiopatia isquèmica en els pròxims anys depenent de la derivació electrocardiogràfica que afecti. Per exemple, la presència de possible T negativa en els derivacions VI a V3 en dones sanes.

- Rose *et al.* (1978) (126) van estudiar 18.403 homes funcionaris de 40 a 64 anys realitzant ECG i codificant les alteracions d'acord amb el sistema de Minnesota i van seguir la cohort durant 5 anys registrant la seva mortalitat coronària. Durant l'estudi el 13% dels homes tingueren coronariopatia simptomàtica. Les alteracions més freqüentment trobades a l'ECG foren: alteracions de Q/QS (2,0%), desviacions de l'eix (3,1%), depressió de l'ST, inversió o aplanament de T, bloqueig auriculoventricular de 1º grau (2,4%), bloqueig de branca esquerra (1,5%). Totes les alteracions augmentaven la seva freqüència amb l'edat. Les que es relacionaren més fortament amb la mortalitat coronària foren l'alteració de Q/QS (proporció ajustada per edat 6,1) defectes de conducció interventricular (proporció ajustada per edat 3,4), depressió de l'ST, inclosa la inespecífica (proporció ajustada per edat 8,2).

- Cedres *et al.* (1982) (127) analitzaren dades de tres estudis de cohorts longitudinals de treballadors de mitjana edat de Chicago: *Chicago People Gas Company (CPGC)*, *Chicago Western Electric Company (CWEC)* i *Chicago Heart Association Detection Project in Industry (DHADP)*. L'objectiu era avaluar l'associació entre alteracions de l'ECG i la mortalitat coronària, CV i per totes les causes independentment dels factors de risc clàssics (HTA, tabaquisme i HLP). El primer estudi analitzà una cohort de 1.465 homes de 40 a 59 anys, el segon 1.893 homes de 40 a 55 anys i el tercer 39.665 homes i dones adults joves i de mitjana edat. En les 3 cohorts de treballadors trobaren associació entre alteracions menors i majors ajustades per edat, TAD, HLP, consum de tabac i mortalitat. Les Hazards Ratios obtingudes a cada estudi foren per alteracions menors (HR CPGC =1,37 IC95% 1,15-1,67; HR CWEC =1,44 IC95% 1,12-1,84 i HR DHADP=1,19 IC95% (0,89-1,60)) i per alteracions majors (HR CPGC =3,28 IC95% 2,44-4,41; HR CWEC=1,35 IC95% 1,00-1,81 i HR DHADP=1,93 IC95% (1,34-2,79)).

- En publicacions successives, un estudi de Shekelle *et al.* (1988) (128) derivat del DHADP, en el que s'havien seguit 9.643 homes i 7.990 dones caucàsiques entre 40 i 64 anys durant 11,5 anys, s'observà que la prevalença ajustada per edat d'alteracions majors de l'ECG era més alta en dones (12,9% front a 9,6%) i que les alteracions menors eren més freqüents en homes (7,3% front a 4,5%). Les alteracions majors augmentaven amb l'edat en ambdós sexes i les menors en homes, però no en dones. Ambdues s'associaven a un increment de risc de mortalitat coronària, CV i per totes les causes, essent aquesta associació més robusta en homes (3,7, 3,4 i 2,4 respectivament) que en dones (1,9, 2,1 i 1,4). Els homes amb alteracions majors tenien considerablement més risc que els que tenien alteracions menors.

- En 1999, el Chicago Western Electric Study (129) va estudiar la relació entre alteracions ECG i la mortalitat coronària, CV i per totes les causes seguint durant 5 anys a 1.673 homes empleats d'aquesta companyia d'entre 40 i 55 anys i els hi realitzaven un ECG anual. El risc de mort per cardiopatia isquèmica, MCV i per totes les causes fou superior en els homes que presentaren un o més ECGs amb alteració menor de l'ST a l'ECG. Per homes amb 3 o més ECG amb alteracions menors de l'ST i T el risc relatiu ajustat per infart de miocardi va ser de 2,28 (IC: 1,16-4,49), per malaltia coronària 2,39 (IC: 1,39-4,12), per MCV 2,30 (IC: 1,44-3,68) i per totes les causes 1,60 (IC: 1,06-2,42) existint un gradient de nombre d'alteracions amb el risc.

- De Bacquer *et al.* (1998) (130) publicaren un estudi en població belga de 11.048 persones, part d'un estudi més ample publicat en el 2000 (131) en seguiment durant 30 anys en 47.358 homes i dones belgues de 25 a 74 anys. Identificaren la prevalença de les alteracions ECG codificant-les d'acord amb el codi Minesotta. La prevalença d'aquestes alteracions s'elevava amb l'edat excepte per la síndrome de *Wolf Parkinson White* i el bloqueig auriculoventricular. Les alteracions majors es trobaren en 6% d'homes i 4,3% de dones; i les menors en 10,4% i 9,5% respectivament. Els patrons Q/QS, HVE, desviació de l'eix a l'esquerra, arrítmies i fibril·lació auricular foren més freqüents en homes independentment de l'edat, el tabaquisme, l'obesitat, la diabetis, estar empleat o la regió de residència. El bloqueig de branca dreta i el *Wolf Parkinson White* foren 3,5 vegades més freqüents en homes mentre que el bloqueig de branca esquerra fou igual en ambdós sexes. En aquest estudi les alteracions menors no es relacionaven amb una major mortalitat CV, mentre que sí ho feien les alteracions majors, i la força de l'associació era diferent segons les alteracions: la depressió de l'ST

tenia una HR: 2,26. (IC: 1,73-2,95) , els bloquejos de branca una HR: 1,76. (IC: 1,25-2,49), la ona T negativa una HR: 1,37 (IC: 1,13-1,66) i les arrítmies una HR: 1,35(IC: 1,05-1,73)

- Greenland *et al.* (2003) (132) publicaren un estudi realitzat en 7.985 homes i 9.630 dones americans de 40 a 64 anys lliures d'altres alteracions electrocardiogràfiques i de malaltia coronària, seguits durant 22 anys. Confirmaren que la depressió de l'ST inespecífica i les anormalitats de la ona T tenien un impacte estadísticament significatiu en l'augment el risc de mort coronària (HR de 1,6 a 2,10), CV (HR de 1,50 a 1,95) i mortalitat total (HR de 1,30 a 1,50) tant en homes (HR de 1,72 a 1,75) com en dones (HR de 2,07 a 2,51) a llarg termini.

- L'any 2007, el comitè executiu de l'estudi WOSCOPS (133) publicà una anàlisi sobre el valor de l'ECG com a element pronòstic de risc CV en persones amb HLP moderada sense antecedents d'infart de miocardi. Classificaren les alteracions a l'ECG d'acord amb la classificació de Minnesota i usant mètode automàtic de lectura i classificació. Seguiren 6.595 homes durant almenys 3,5 anys. L'allargament del QT va obtenir un valor dubtós ja que l'allargament del QTc major (més de 44 mms) no va suposar un increment de risc CV (AUC 52%). Hi hagué de forma significativa més infarts de miocardi fatals i no fatals respecte dels que el tenien menor. Les alteracions menors de l'ST també conferien un augment del risc. La conclusió a la que arriben els autors és que l'ECG conté informació pronòstic independentment de les variables clíniques i que seria útil la utilització de l'ECG en la valoració del risc CV en homes sobretot de 45 anys o més (àrea baix corba ROC 66%).

- Kumar *et al.* (2008) (134) publicaren un estudi de seguiment mitjà de 15 anys de 3.224 homes i dones majors de 65 anys nord-americans i relacionaren alteracions menors de l'ST i T amb ECV. A l'ECG basal, un 7,2% dels individus presentava alteració menor de l'ST i/o T. L'estudi ajusta per FRCV clàssics afegint PCR i gruix de l'íntima de l'artèria carotídia La presència d'alteracions a l'ECG es relacionava directament amb un increment de la mortalitat per qualsevol causa (HR 1,20 .IC: 0,98-1,46), mortalitat CV (HR 1,53. IC: 1,12-2,10), mort coronària (HR:1,76.IC: 1,18-2,61), Infart de miocardi no fatal (HR 1,28. IC: 0,90-1,81) i MCV no fatal (HR 1,05. IC: 0,81-1,35). Les diferències foren estadísticament significatives en mortalitat coronària i CV.

- L'estudi de Bartel *et al.* (1971) (135) amb els resultats del *Evans County Study*, estudiant 3.102 persones entre 1960 i 1962, centrant-se en la observació d'alteracions a l'ECG basal (codificat segons la Minnesota) i les diferències racials observades, mostra que el fet de presentar alguna alteració especificada a l'ECG augmenta amb l'edat, de 29,9% als 15-24 anys a un 50% a més de 75 anys; també s'incrementen el canvis a l'ST les alteracions menors de T d'1,7% a 16,7% i l'increment del voltatge del QRS amb alteracions de T de 0.9 a 16,7% en els mateixos grups d'edat. Hi ha major prevalença en les persones d'ètnia negra en el que també s'observa una prevalença de cardiopatia isquèmica inferior. Per exemple la inversió de T era 3,6 vegades superior en persones d'ètnia negra. Les alteracions que presentaven més diferències eren depressió d'ST, inversió de T, augment de voltatge de QRS, prolongació PR, bloqueig de branca i taquicàrdia sinusal. S'observa que la presentació d'alteracions a l'ECG no és un predictor de cardiopatia isquèmica en persones d'ètnia negra, efecte que s'explica en part per la major freqüència d'HTA.

- Denes *et al.* (2007) (136) publicaren un estudi amb 14.749 dones de 50 a 79 anys seguides durant una mitjana de 5,2 anys (entre 1993 i 1998). Trobaren una prevalença d'alteracions majors del 6,2% i d'alteracions menors del 27,8%. Tant unes alteracions com les altres es relacionaren amb un increment dels ECV independentment dels factors de risc, amb una disminució de la supervivència, per alteracions menors HR: 1,55 (IC95% 1,40-2,11) i per alteracions majors HR: 3,01 (IC95% 2,03-4,46) ajustat per edat, consum d'estatines, DM, HTA, consum de tabac, IMC i tractament hormonal. L'AUC augmentà al afegir la lectura de l'ECG al càlcul de risc amb la funció del FHS de 0,69 a 0,74 per la cardiopatia isquèmica i de 0,68 a 0,70 per la MCV.

- Walsh *et al.* (2010) (137) analitzen 2.585 individus amb mitjana d'edat de 40 anys, 57% dels quals eren dones i 44% d'ètnia negra. Trobaren major prevalença en alteracions menors de l'ST i T (HR:2,21 IC95%: 1,51-3,22) en persones d'ètnia negra, alteracions majors del ST i T (HR:2,51 IC95%: 1,47-4,29) i en criteris d'hipertròfia de ventricles esquerra (HR:3,70 IC95%1,21-11,31).

- Sellers *et al.* (2014) (138) analitzen les alteracions majors i menors de l'ECG en individus diabètics, estudiant una mostra de 635 persones amb edat mitjana de 56 anys. Trobaren associació estadísticament significativa en el sexe (dones HR: 0,79 IC95%:

0,67-0,93), consum d'estatines (HR:0,79 IC95%: 0,67-0,93) i la duració de la DM (HR:1,03 IC95%: 1,0-1,05).

- Denes *et al.* (2013) (139) en un estudi de 16.415 individu hispànics /latins a EEUU observaren diferències estadísticament significatives entre sexe i alteracions majors a l'ECG amb prevalences en homes de 9,21 IC95%: 8,3-10,1 i en dones de 6,6% IC95%: 5,8-7,3 .

- Jorgensen *et al.* (2014) (140) publicaren un estudi de seguiment de persones majors de 65 anys de Copenhage (*Copenhagen City Heart Study*). Seguiren 19.329 persones, la majoria caucàsics, controlant FRCV i feren ECG. Els punts finals principals eren la mortalitat CV i els esdeveniments CV, el secundari la mortalitat total. La mitjana de seguiment va ser de 11,9 anys en mortalitat CV i de 9,8 per la combinació d'esdeveniment CV fatal i no fatal. Aparegueren alteracions majors i menors a l'ECG basal en 30,6% dels individus, estant associats a la presència de factors de risc CV clàssics, tant en homes com en dones. La presència d'alteració a l'ECG en mortalitat CV va augmentar d'un 27,8% a un 41,4% en les persones amb alteracions. En la combinació d'ECV fatal i no fatal augmentà de 50,8% a un 64,6%, i en el cas de mortalitat total augmentà de 71,2% a 87,9%. Ajustant per la presència de FRCV clàssics, la significació de les diferències es mantien, també estratificant per sexes (HR; 1,21. IC: 1,19-1,24). La conclusió a la que arribaren era que la incorporació de l'ECG a la predicció d'ECV millora en persones majors de 65 anys, i també millora marginalment per la mortalitat per totes les causes.

- Terho *et al.* (2016) (141) publicaren un estudi, utilitzant dades del CHD Study (*Coronary Heart Disease study*) realitzat a 12 àrees geogràfiques de Finlàndia entre els anys 1966 a 1972, analitzant la capacitat de l'ECG de predir esdeveniments cardíacs fatals i no fatals en homes i dones de mitjana edat (30 a 61 anys) amb una mostra de 9.524 persones. Trobaren alteracions majors a l'ECG en 135 persones de 1.131, les més freqüents foren inversió de T (8 de 284 persones), depressió ST (5 de 212) i repolarització precoç (13 de 351). La incidència de mortalitat cardíaca va ser 5,2/1.000 persones /any (7,9 en els que tenien alteració a l'ECG i 4,9 en els que no en tenien). En el grup amb alteracions cardíacaques la HR de mort cardíaca va ser de HR=1,7 (IC95%: 1,1-2,5) en els primers 10 anys i de 1,3 (IC95%:1,1-1,5) en els 30 anys de seguiment. Amb una prevalença d'alteracions majors de l'11,9%. Varen ser estadísticament

significatives. La millora de la discriminació va ser moderada augmentant l'AUC de 0,851 a 0,853 als 10 anys i de 0,742 a 0,743 als 30 anys de seguiment. Les alteracions no predeien els esdeveniments cardíacs no fatals. La conclusió és que les alteracions majors de l'ECG estan associades a un increment de risc de mortalitat cardíaca en persones d'edat mitjana. Però el benefici clínic de l'ECG és petit respecte als factors de risc CV tradicionals.

- Hari *et al.* (2019) (142) considerant la teoria de que la inconsistència de la relació entre alteracions menors de l'ECG i mortalitat CV era deguda a que sols es considerava de forma binària (si/no) la seva presència, desenvolupen un estudi de seguiment durant 13,9 anys en 6.746 persones del “*Third National Health and Nutritional Examination Survey (NANES-III)*”, amb una mitjana d'edat de 59 anys i dels que 53% eren dones. Les alteracions menors es classificaren seguint la codificació de Minnesota. Troben que un 37,7% de les persones tenien alguna alteració menor al ECG (27,1% en tenien una i 10,5% dos o més). Les alteracions més freqüents foren les de ST/T (11,95), voltatge de la ona R (9%), alteració de conducció intraventricular (5,1%) i allargament de QT (5,1%). La mortalitat per aquesta causa augmentà proporcionalment amb el nombre d'alteracions menors presentades (sense alteració menor 7,3 %, amb una alteració menor 10,1% i amb dues alteracions menors 16,7%), essent aquestes diferències estadísticament significatives. Cada alteració addicional augmentava el risc en un 13%. Analitzades de forma individual sols les alteracions de l'ST/T conferien major de risc de mort CV forma independent.

- Sjöland *et al.* (2020) (143) publiquen un estudi prospectiu de cohorts realitzat en 855 homes de 50 anys, seguits fins a la seva defunció. Els seus resultats mostren que la presència de T negativa es relaciona amb la presència d'HTA i és un factor de risc independent per la mort CV i la mort per qualsevol causa. La inversió de T com a criteri major confereix més risc que l'alteració com a menor.

- Niu *et al.* (2020) (144) publicaren un estudi de seguiment de 7.872 persones de més de 40 anys durant 4,5 anys als que realitzaren un ECG en repòs a l'inici de l'estudi. Seguiren els ECV (infart agut de miocardi, alteració CV i mort de causa CV) i conclouren que 31,3% persones tenien alteració a l'ECG. A més, durant el seguiment, 464 participants sofriren un esdeveniment CV. Trobaren una millora en la discriminació (HR 1,45. IC95%: 1,11-1,91), reclassificació (NRI: 8%. IC95%: 2-19,5) i un

IDI (7%.IC:95%: 0,1-1,96). No es troba milloria en els individus de risc CV<10 no significatiu calibratge en els individus amb risc CV moderat – alt (<10%), comparant amb la funció de Framingham.

- Chou *et al.* (2011) (145) feren una revisió d'estudis randomitzats, controlats o prospectius de cohorts publicats en anglès entre 2002 i 2011. Es mostren els principals resultats a la **Taula 2**. Diverses anomalies en l'ECG en repòs es van associar amb un major risc d'esdeveniments cardiovasculars posteriors. La ràtio de riscos ajustats conjunts HR:1,9 (IC95%: 1,4-2,5) per a persones amb anomalies del segment ST en repòs (5 estudis); HR: 1,6 (IC95%: 1,3-1,8) per a aquells amb anomalies de l'ona T (6 estudis); i HR: 1,9 (IC95%: 1,6 -2,4) per a aquells amb anomalies del segment ST o de l'ona T (7 estudis). Els criteris d'HVE, la desviació de l'eix esquerre i el bloc de la branca del feix en l'ECG en repòs es van associar amb un risc similar per a ECV posteriors. La HR ajustada agrupada va ser d'1,6 (IC95%: 1,3-2,0) per a HVE (8 estudis) HR:1,5 (IC95%: 1,1-1,9) per a la desviació de l'eix esquerre (3 estudis) i HR:1,5 (IC95%:0,98-2,3 per al bloqueig de branca 4 estudis).

ECG en repòs	HR ajustat (95% CI)
Anomalies en el segment ST	1.9 (1.4-2.5)
Anomalies en la ona T	1.6 (1.3-1.8)
Anomalies en el segment ST or en la ona T	1.9 (1.6-2.4)
Hipertrofia ventricular esquerra	1.6(1.3-2.0)
Bloqueig bifascicular	1.5 (0.98-2.3)
Desviació de l'eix esquerra	1.5(1.1-1.9)

Taula 2. Principals resultats de la metanàlisi de Chou *et al.* (2011) (145).

Abreviacions: ECG: electrocardiograma; HR: hazard ratio.

D'aquesta manera, Chou conclou que a pesar de que existeix evidència de que la presència d'alteracions a l'ECG s'associa, una vegada ajustat per FRCV tradicionals, a

un major risc de presentació de futurs ECV, les implicacions clíniques d'aquest fet encara son poc clares.

II. Justificació



El càlcul del risc CV ha aportat una nova forma d'afrontar la prevenció de la MCV. La seva utilització ha permès identificar dins la població aquells individus amb un major risc de presentar un ECV amb la finalitat de poder-hi actuar de manera més intensa per a prevenir la presentació de la malaltia. Aquesta estratègia sembla més efectiva que actuar sobre cada un dels factors de risc de forma separada, almenys teòricament, ja que l'evidència científica no és del tot clara en aquest aspecte.

De forma generalitzada, en els països del nostre entorn, les actuacions preventives per la MCV prioritzen primer les persones amb molt elevat risc (les que ja han patit un ECV, les que tenen una condició biològica que els confereix risc molt elevat com la hipercolesterolèmia familiar o les que obtenen una puntuació molt elevada en les funcions de càlcul del risc CV) i després l'actuació en els que tenen el risc elevat, per acabar desenvolupant estratègies poblacionals i menys intensives en aquells individus que tenen risc mitjà i baix. El problema és precisament aquest, degut a que el major nombre de persones en la població estan situades en aquesta franja de risc mitjà – alt i, per tant, és en aquest grup en el que es pateixen major nombre d'ECV en nombres absoluts, encara que en termes relatius tinguin menys risc que els de molt alt risc.

D'aquesta manera, millorar la identificació d'aquells que dintre d'aquest grup tenen més alt risc i actuar-hi més intensament en prevenció, tindrà un impacte quantitatiu i qualitatiu elevat en la disminució de la incidència i prevalença de la MCV. La recerca d'identificadors a l'abast dels clínics que aportin major precisió al càlcul del risc CV proporcionarà resultats en la prevenció.

Tenint tot això en compte, aquesta tesi es planteja avaluar en població mediterrània de mitjà – alt risc (i sense haver patit esdeveniment anteriorment) si la incorporació d'una tècnica senzilla, barata i a l'abast de qualsevol consulta clínica com és l'ECG, pot millorar la predicció del risc CV per poder definir un grup de persones en les que s'hauria d'actuar de forma més intensa. Recentment s'han desenvolupat noves mesures que permeten caracteritzar la millora en la

capacitat predictiva de nous factors en les funcions de risc. Això ens permetrà analitzar la millora predictiva de l'ECG en la funció SCORE/SCOREop amb una nova perspectiva avaluant la millora de predicció després de la reclassificació de pacients (NRI) i valorant l'índex de millora en la predicció (IDI).

III. Objectius



Els objectius d'aquesta tesi en una població d'adults mediterranis són:

Objectiu primari

- Analitzar l'associació de les alteracions electrocardiogràfiques majors i menors amb l'aparició d'ECV.
- Determinar si aquesta associació és independent dels factors de risc clàssics de predicció d'ECV i valorar la seva contribució a la predicció d'ECV.

Objectius secundaris

1. Determinar si les alteracions majors i menors milloren la predicció d'ECV en les persones amb risc moderat.
2. Determinar si les alteracions majors i menors milloren la predicció d'ECV en dones i homes.
3. Analitzar la concordança en la interpretació de l'ECG entre observadors per analitzar la concordança entre observadors.
4. Determinar si les alteracions ECG basals majors i/o menors poden millorar la predicció de risc CV respecte de les funcions de càlcul de risc aïllades. L'avaluació de millora de la predicció valora la millora de la discriminació amb tres índex complementaris: comparació d'AUC, NRI i IDI.

IV. Metodologia



I. Estudi Predimed

I.1 Disseny

L'estudi Predimed (89,146) és un assaig clínic multicèntric aleatoritzat que avalua l'impacte de la dieta mediterrània en la presentació d'ECV en persones d'ambdós sexes d'entre 55 i 80 anys d'edat, sense haver presentat cap ECV però amb risc mitjà o alt de fer-ho, categoritzat per la presència de DM, HTA, tabaquisme, elevat LDL-c, baix HDL-c, sobrepès, obesitat, o història familiar de MCV prematura.

L'estudi va incloure 7447 persones (57% dones) i es va desenvolupar entre 2003 i 2009 de forma multicèntrica en 11 nodes ubicats a les Comunitats Autònomes de Navarra, Catalunya, Illes Balears, Canàries, País Valencià, Andalusia i País Basc. En cada comunitat autònoma hi participaren una mitjana de 20 centres d'atenció primària, reclutant una mitjana de 53 participants per centre.

L'estudi Predimed assignà aleatòriament els participants en tres grups: grup de dieta mediterrània suplementada amb oli d'oliva, grup de dieta mediterrània suplementada amb fruits secs (nous) i grup control (grup que seguien una dieta amb reducció de greixos). Les característiques de les poblacions de cada un dels grups varen ser similars. Es va mesurar la incidència d'esdeveniments majors de malaltia CV (infart agut de miocardi, mort de causa CV i accident vascular cerebral). El temps de seguiment mitjà a la publicació de l'estudi Predimed va ser de 4,8 anys. Com a conclusió de l'estudi Predimed, els resultats demostren l'efecte protector de la dieta mediterrània suplementada amb oli d'oliva verge (HR: 0,70.IC: 0,54-0,72) i de la dieta mediterrània suplementada amb nous (HR: 0,72.IC: 0,54-0,96) front a ECV.

De les dades recollides en l'àmplia mostra de població, s'ha recopilat i es continua recopilant informació epidemiològica per avançar en el coneixement de les característiques individuals que poden definir un major risc de patir MCV en població mediterrània. Això permetrà identificar poblacions en què l'actuació

preventiva ha de ser més intensa per disminuir la prevalença global i la mortalitat CV.

1.2. Participants

Per analitzar l'associació entre les alteracions menors i majors de l'ECG, les dades han estat analitzades com a un estudi prospectiu de cohorts on els pacients eren classificats segons l'exposició d'alteracions majors o menors en el moment de la inclusió. La cohort d'aquesta tesi està formada pels pacients captats en els 3 nodes de Navarra, Reus i Palma de l'estudi Predimed, degut a que eren els nodes que tenien disponibles de forma sistematitzada els ECG inicials. Després de la publicació de l'estudi, s'ha continuat el seguiment dels participants fins a l'actualitat (incloent-se totes les dades de seguiment en aquesta tesi fins a 30 de setembre de 2014).

Els **critèris d'inclusió** dels participants eren els següents:

Qualsevol dels dos (a o b)

- a) DM tipus 2. Diagnòstic de DM basat en almenys un dels següents criteris:
 - Tractament amb insulina o fàrmacs hipoglucemians
 - Glucèmia en dejú > 126 mg/dl (no ingesta calòrica en les darreres 8 hores)
 - Glucèmia al atzar > 200 mg/dl amb poliúria, polidípsia o inexplicable pèrdua de pes.
 - Glucèmia > 200 mg/dl en dues mesures després de test de tolerància oral a la glucosa.
- b) Tres o més dels següents factors de risc:
 - Fumador (més d'una cigarreta al dia durant el darrer mes)
 - HTA (sistòlica > o igual a 140 mm Hg i/o diastòlica > o igual a 90 mm Hg o ús de medicació antihipertensiva)
 - LDL colesterol > o igual a 160 mg/dl

- HDL colesterol \leq o igual a 40 mg /dl independentment de tractament hipolipemiant.
- IMC \geq o igual a 25 Kg/m²
- Història familiar de malaltia coronària prematura (infart de miocardi definit, o mort sobtada abans dels 55 anys en pare o home de primer grau de parentiu o abans dels 65 en mare o dona de primer grau de parentiu).

Els **critèris d'exclusió** de l'estudi eren els següents:

- Antecedents documentats de MCV prèvia que inclou: malaltia coronària (angina, infart de miocardi, procediments de revascularització coronària, existència d'ones Q anormals a l'ECG), accident vascular cerebral (isquèmic o hemorràgic, inclosos accidents transitoris) o clínica d'arteriopatia perifèrica amb símptomes de claudicació intermitent)
- Malaltia severa que pogués impedir a la persona la intervenció nutricional de l'estudi (per exemple malaltia digestiva amb intolerància, malaltia maligna avançada, o malaltia severa neurològica, psiquiàtrica o endocrina)
- Qualsevol condició mèdica que limités la supervivència a menys d'un any.
- Immunodeficiència o estat positiu a VIH.
- Ús de drogues il·legals, alcoholisme crònic, o consum problemàtic d'alcohol, consum diari de més de 80 g/dia.
- IMC superior a 40 Kg/m²
- Dificultats o inconvenient sever per canvi d'hàbits de dieta.
- Impossibilitat de seguir una dieta mediterrània per motius religiosos o dificultat per rosegat o empassar.
- Predicció de baixa probabilitat de canvi d'hàbits alimentaris segons escala de Prochaska i Diclemente.
- Història d'al·lèrgia alimentària amb hipersensibilitat a algun component de l'oli d'oliva o nous.

- Participació en algun estudi amb medicaments o us de medicaments en investigació en el darrer any.
- Pacients institucionalitzats per cuidats crònics que limitessin la seva autonomia o capacitat per caminar o adreça estable que impedís la visita als serveis d'atenció primària cada 3 mesos.
- Analfabetisme
- Pacients amb infecció o inflamació aguda que no permetés la participació a l'estudi en els pròxims 3 mesos a la resolució del procés.

D'aquesta manera, s'han inclòs els participants a l'estudi Predimed amb ECG llegible i en el que figurés la data de realització. De les 2417 persones reclutades en els 3 nodes, s'hagueren de descartar 369 individus perquè no constava de forma clara la data (i per tant no es podria assegurar que, en cas d'haver-hi un esdeveniment, aquest fos anterior a l'ECG) i 296 perquè l'ECG no es podia llegir clarament (i evitar d'aquesta forma errors d'interpretació per dificultat a la lectura). Al final s'inclogueren 1.752 individus en aquesta tesi.

1.3. Variables independents

De cada un dels individus inclosos a l'estudi es recolliren les següents dades basals de la base de dades del Predimed:

- Edat en anys.
- Sexe.
- Grup d'assignació a l'estudi Predimed: els individus inclosos a l'estudi eren aleatoritzats en tres grups:
 - Grup control (dieta baixa en greixos)
 - Grups d'intervenció (Mediet):
 - Grups d'intervenció amb seguiment de dieta mediterrània complementada amb oli d'oliva verge.
 - Grup d'intervenció amb seguiment de dieta mediterrània complementada amb nous.

- Tabaquisme: es determinà per entrevista amb pregunta sobre el consum de tabac, que es classificà en tres categories:

- Fumador: almenys una cigarreta al dia durant el darrer mes.
- Ex-fumador: almenys un any sense fumar havent estat prèviament fumador.
- No fumador: mai ha estat fumador.

- Presència d'HTA diagnosticada: es determinà per entrevista amb pregunta sobre si havia estat informat alguna vegada de que tenia TA elevada.

- Presència de DM diagnosticada: es determinà per entrevista amb pregunta sobre si havia estat informat alguna vegada de que patia DM o problemes amb els hidrats de carbó

- Presència d'HLP diagnosticada: es determinà per entrevista amb pregunta sobre si havia esta informat alguna vegada de que tenia el colesterol elevat.

- Pes. Els individus es varen pesar i medir. A través d'aquestes dades es calculà IMC classificant-se en tres categories:

- Obesitat: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Sobrepès: $25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$
- Pes normal: $18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$

- Circumferència abdominal: la circumferència abdominal es va mesurar amb cinta mètrica a l'altura del melic sense pressionar fent prèviament una inspiració profunda i després una espiració. Es va classificà en:

- Elevada : superior a 100 cm en homes i 88 cm en dones
- Normal: inferior a 100 cm en homes i 88 cm en dones

- Ratio circumferència abdominal / altura: com a mesura de distribució del greix corporal. Ambdues mesures expressades en centímetres.

- Risc CV: calculat amb la funció SCORE (46) i SCOREop (47). Aquesta funció es va dissenyar en un estudi a 12 països europeus utilitzant les variables edat, sexe, tabaquisme, colesterol total i HDL-c i TAS. Segons els valors d'aquestes variables i d'acord amb la fórmula obtinguda amb les dades de l'estudi es classifica el risc de

mortalitat CV en 10 anys en baix (inferior a 1%), mitjà (1-5%), alt (5-10%) i molt alt (superior a 10%). S'elaboraren taules de càlcul diferents per països amb alt i amb baix nivell de risc CV i diferenciades per homes i dones. La funció SCOREop es va dissenyar amb dades de 3 dels 12 estudis, que inclouen pacients majors de 65 anys (47) i del CONOR (114).

- Classificació segons SCORE/SCOREop de risc CV alt o Mitjà. Les categories en que es classifica el risc en la funció SCORE i SCOREop, segons la probabilitat de patir esdeveniment CV als 10 anys son: baixa (<1%), mitjà (1-5%), alta (5-10%) i molt alta (>10%)

- ECG de 12 derivacions en repòs: realitzat a la visita d'inclusió a l'estudi (i després en cada revisió). Prèviament a l'inici de l'estudi Predimed es va formar el personal sanitari encarregat de realitzar els ECG amb el fi de minimitzar errors tècnics fonamentalment per incorrecta posició dels elèctrodes i a la utilització dels aparells.

Independentment de la lectura pel metge que incloïa a l'individu en el seu moment, els ECG foren fotocopiats i guardats a cada node de reclutament. La còpia dels ECGs és la que ha estat utilitzada a la tesi, llegida i interpretada, registrant les alteracions. S'identificaren les alteracions electrocardiogràfiques basades en la codificació de Minnesota (122) incorporant algunes que han demostrat posteriorment la seva associació amb la MCV (147) (**Taula 3**).

Taula 3. Característiques dels ECGs i correspondència amb la codificació de Minnesota Code (122) (les alteracions sense numeració no estan incloses a la codificació).

Variable ECG	Descripció	Minnesota Code
Freqüència cardíaca	●Bradicàrdia sinusal (< 50 bpm)	8-8
	●Taquicàrdia sinusal > 100 bpm)	8-7
Ona Q	●Normal	
	●Duració igual o major a 30 msec.	1-3
	●Profunditat igual o major a 25 % de la ona R	9-8-2
	●No valorable	
Segment ST	●Normal	
	●Elevació patològica. En aquest cas mil límetres	

	<p>d'elevació. Punt J.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Descens patològic. En aquest cas mil·límetres de descens > 0,05 mV ● ST rectificat acabat amb una ona T simètrica ● Repolarització precoç: ST elevat convex ≥ 1 mV en V3-V5 amb osca ● Alteració inespecífica de l'ST: Descens inferior a 0,5 mV ● No valorable 	<p>9-2</p> <p>4-1, 4-2, 5-1, 5-2</p> <p>9-7</p> <p>4-3,</p> <p>4-4, 5-3,5-4</p>
Ona T	<ul style="list-style-type: none"> ● Normal. ● T invertida de -0,1 a -0,5 mV ● T simètrica associada a bloqueig de branca dreta ● T negativa asimètrica VI – V3 en dones ● T aplanada de +0,1 a -0,1 mV ● TVI > que TV6 ● TI < que TIII ● T negativa/gegant: Major de - 0,5 mV ● No valorable 	<p>4-3</p> <p>4-1</p>
<p> criteris d'hipertròfia de ventricles esquerra</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Normal (sense cap signe) ● Sí (un dels següents criteris) : RI + SIII major de 25; SI + RV5-6 major o igual a 35 mV. ò R de aVL ≥ 11 mm ò ≥ 16 mm en presència d'hemibloqueig anterior I en cas afirmatiu quin dels criteris. ● No valorable 	<p>3-1</p> <p>3-1+5-1, 5-2, 4-1, 4-2</p>
<p>QT i QT corregit</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Valors anormals (> 450 msec en homes i > 470 msec en dones)* 	
<p>Bloqueig de Branca</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● No ● BBDFH QRS > a 120 msec. ● BBEFH QRS > a 120 msec. ● Hemibloqueig anterior (eix de QRS > de -45°) aïllat ● Trastorn de conducció intraventricular inespecífic: QRS > de 110 milisegons.** ● No valorable 	<p>7-2</p> <p>7-1</p> <p>7-7</p> <p>7-4</p>

Extrasístoles	<ul style="list-style-type: none"> ●No ●Auriculars ●Ventriculars ●No valorable 	<p>8-1-1</p> <p>8-1-2</p>
Ritme	<ul style="list-style-type: none"> ●Sinusal ●Flutter auricular ●Fibril·lació auricular ●Altres: ●No valorable 	<p>8-3-2</p> <p>8-3-1</p>
Bloqueig aurícula – ventricular	<ul style="list-style-type: none"> ●No ●Primer grau ●Segon grau (Mobitz I) ●Tercer grau (o segon Mobitz II) ●No valorable 	<p>6-3</p> <p>6-2-3</p> <p>6-2-2 o 6-1</p>

Abreviatures: BBDFH: bloqueig de branca dreta del feix de Hiss; BBEFH: bloqueig de branca esquerra del feix de Hiss; BPM: batecs per minut; Mseg: milisegons; mV: milivolts. * la duració no ha d'excedir el 10% del valor corresponent a la freqüència cardíaca (QTc). ** Recentment s'ha demostrat que aquesta variable va associada amb un increment de la mortalitat inclús amb absència de cardiopatia (148)

1.4. Variable dependent. ECV.

El seguiment dels individus inclosos a l'estudi Predimed va consistir en visites periòdiques trimestrals on es recollien l'estat actual i variacions en les dades basals i es realitzava intervenció nutricional en els individus dels grups de dieta mediterrània segons els grup al que estava assignat l'individu. A més, es recollia anualment la presentació d'ECV, utilitzant com a font l'entrevista, així com dades d'història clínica d'atenció primària i hospitalària.

Els esdeveniments es registraven d'acord amb les següents definicions:

- Primari: mort de causa CV, infart agut de miocardi o accident vascular cerebral. Aquests criteris també formaven part dels punts finals secundaris i a continuació es defineixen.

- Secundaris:

- Infart agut o recent de miocardi. Un dels següents criteris :

- Pujada típica amb caiguda gradual (Troponina) o pujada amb caiguda més ràpida (CK-MB) de marcadors bioquímics de dany miocàrdic amb almenys un dels següents:

- Síntomes d'isquèmia : inclòs dolor toràcic, epigàstric, braç, canell, mandíbula en exercici o en repòs que sol durar com a mínim 20 min i que podia estar associat a nàusees i vòmits inexplicables, falta d'alè persistent, debilitat, marejos o síncope, o una combinació d'aquests.

- Desenvolupament d'ones Q patològiques a l'ECG: Qualsevol ona Q a les derivacions VI a V3 o Q superior o igual a 30 milisegons (0,03 s) en les derivacions I, II, aVL, aVF, V4, V5 o V6. Els canvis de l'ona Q han d'estar presents en dos derivacions contigües qualsevols i han de ser superiors o igual a 1 mm de profunditat.

- Canvis ECG indicatius d'isquèmia (elevació o depressió del segment ST):

- Elevació del segment ST nou o presumpte en el punt J en dos o més derivacions contigües amb els punts de tall $\geq 0,2$ mV en les derivacions VI, V2 o V3 i $\geq 0,1$ mV en altres derivacions.
- Depressió del segment ST $\geq 0,5$ mm, horitzontal o descendent, en almenys dues derivacions contigües.
- Inversió d'ona T $\geq 0,1$ mV en almenys dues derivacions contigües amb una ona R prominent o relació R/S > 1
- Intervenció de l'artèria coronària (per exemple, angioplàstia coronària)
- Troballes d'infart de miocardi agut a l'examen patològic.

- Infart agut de miocardi establert:

La necrosi del miocardi o infart de miocardi clínicament establerta es defineix a partir de l'ECG estàndard de 12 derivacions, en absència d'alteracions de confusió al QRS (per exemple, bloqueig de branca de feix de Hiss, criteris d'hipertròfia ventricular esquerra o síndrome de Wolff-Parkinson-White) quan es produeixen els canvis QRS següents presents:

- Qualsevol ona Q a les derivacions V2-V3 o

- Ona Q superior o igual a 30 ms (0,03 s) a les derivacions I, II, aVL, aVF, V4, V5 o V6. La Q ha d'estar present en qualsevol de dues derivacions contigües i tenir un voltatge igual o superior a 1 mm de profunditat

- Accident vascular cerebral:

Dèficit neurològic agut de més de 24 hores causat per un deteriorament bruscat de la funció cerebral a causa del bloqueig del flux sanguini en una artèria que irrigui el cervell (trombosi o embòlia arterial) o un accident vascular cerebral transitori. Per excloure altres diagnòstics com ara hipoglucèmia o convulsions, una tècnica d'imatge cerebral (tomografia computada o ressonància magnètica) hauria de demostrar un infart cerebral o hemorràgia.

- Mort de causa CV:

Als efectes d'aquest estudi, la mort CV va incloure les següents causes: malaltia coronària (és a dir, infart agut de miocardi, angina de pit inestable, i altres formes de cardiopatia isquèmica crònica), accident vascular cerebral, arrítmies, insuficiència cardíaca congestiva, edema pulmonar, embolismes pulmonars i aneurisma de l'aorta trencat.

- Mort de qualsevol causa:

Inclou totes les causes de mort, incloses les CV i les causes no CV. Cal confirmar totes les defuncions revisant l'índex nacional de defuncions.

D'aquesta manera, tots els possibles esdeveniments van ser estudiats i confirmats o rebutjats (d'acord amb els criteris definits abans) per un comitè d'esdeveniments constituït per 10 especialistes de l'Hospital Txagorritxu de Vitòria (dos cardíologs, dos neuròlegs, dos internistes, dos endocrinòlegs i dos oftalmòlegs) independents de l'estudi Predimed i que desconeixien la pertinença dels pacients als grups d'estudi (oli d'oliva, fruits secs i dieta baixa en greix). En cas de dubte sol·licitaven nova informació al node remitent de l'esdeveniment i reconsideraven les dades.

1.5. Desenvolupament de l'estudi

Els individus inclosos a l'estudi Predimed amb les condicions i criteris abans assenyalats es sotmetien a una avaluació inicial en la que es recollien dades d'edat, sexe, tabaquisme, IMC, circumferència abdominal, ratio circumferència abdominal / altura, antecedents d'HTA antecedents de DM, antecedents de dislipèmia, història familiar de malaltia coronària prèvia. També es recollien dades sobre la dieta i l'activitat física de l'individu. A més, es realitzava una exploració física amb registre de dades: altura, pes, tensió arterial, analítica i ECG. Les dades eren incloses a la base del node al que pertanyia, i enviades a la base de dades central de l'estudi.

Els participants eren aleatoritzats en tres grups 1:1:1 (control: dieta mediterrània suplementada amb oli d'oliva verge: dieta mediterrània suplementada amb nous). Als dos segons grups se'ls subministrava el complement de la dieta gratuïtament i al primer grup control se'ls subministraven obsequis no alimentaris. Els grups d'intervenció rebien ensinistrament estructurat en dieta mediterrània en sessions trimestrals per un dietista i se'ls hi passava un test estructurat sobre adherència a la dieta mediterrània. Els del grup control realitzaven també sessions dietètiques trimestrals amb la mateixa intensitat que els dels grups intervenció, usant també un test estructurat sobre la dieta.

Biennalment es realitzava una visita de seguiment on es recollien i registraven l'ECG i una analítica de control (amb biomarcadors de seguiment de la dieta mediterrània, com nivells urinaris d'hidroxitirosol i d'àcid alfa linoleic en plasma). Els ECV eren recollits per entrevista amb el pacient, revisió de la història clínica i registre de mortalitat anualment; i abans de ser registrats eren validats per un comitè. En aquesta tesi varen ser recollits esdeveniments des de l'inici de l'estudi Predimed a l'1 d'octubre de 2003 fins al 30 de setembre de 2014.

En la present tesi, la lectura dels ECG la realitzava l'autor. Les dades de l'ECG es registraven en una base de dades i les incloses en la classificació de Minnesota es codificaren amb el seu criteri (122), es varen incloure altres alteracions assenyalades d'interès en la predicció de cardiopatia isquèmica (147-149).

1.6. Validació de lectura de l'ECG. Anàlisi Kappa.

Amb la finalitat de validar la lectura i la interpretació dels ECG, es va realitzar un estudi de concordança, calculant l'índex kappa, de la lectura d'una submostra d'ECG inclosos a l'estudi entre l'autor de la tesi i un expert electrocardiografista.

1.7. Grandària mostral

A l'anàlisi de resultats principals es varen incloure 1.752 pacients dels 3 nodes referits anteriorment que tenien realitzat ECG basal llegible i amb data. Amb aquesta grandària mostral i assumint un ràtio entre els pacients amb alteració major del ECG de 1:3, una incidència d'ECV del 7% i un increment absolut d'almenys un 5% en la incidència d'esdeveniment entre els individus amb alteracions electrocardiogràfiques. L'estudi comptava amb un poder superior al 80% per a detectar aquestes diferències com a estadísticament significatives en un contrast bilateral.

Per a la determinació de la concordança entre dos observadors mitjançant l'índex kappa, s'ha determinat com a necessària una submostra d'ECG d'almenys 228 ECG, per poder tenir una precisió d'almenys 1,5% en l'índex kappa, calculant una prevalença major del 18% i un nivell de confiança del 95%.

1.8. Estadística

S'analitzaren les característiques dels individus de la mostra de l'estudi amb els de la mostra total de l'estudi PREDIMED amb la finalitat de descartar biaixos de selecció, pel fet d'incloure en aquest estudi una submostra de la població de l'estudi PREDIMED seleccionada.

Es compararen les característiques dels individus (edat, sexe, tabaquisme, obesitat, risc CV amb puntuació SCORE/SCOREop, tenir HTA, DM o HLP del total d'individus de l'estudi Predimed (7.447) i de la submostra de la tesi (1.752)

D'altra banda, es realitzà una valoració de la concordança en la lectura d'ECG mitjançant l'índex de concordança Kappa interobservadors com a validació de la lectura dels ECGs, en una submostra de 228 ECG, entre la lectura de l'autor de la tesi (lector 1) i la d'un expert electrocardiografista (lector 2) per a les alteracions majors.

A més, es realitzà un anàlisi bivariant entre els individus que presenten i que no presenten ECV. Es varen utilitzar els tests de "chi-quadrat" per diferències entre variables independents qualitatives y la "t-Student" per diferències entre variables independents quantitatives. Es va determinar la supervivència lliure d'esdeveniment per mètode de Kaplan i Meier. Per determinar si aquestes diferències eren estadísticament significatives es va utilitzar el test del "log-rank".

S'utilitzaren models de regressió de Cox per analitzar l'efecte tant de l'alteració menor com de l'alteració major electrocardiogràfica en l'aparició ECV. S'ajustaren els models per grup d'assignació Predimed i per risc CV avaluat per equació SCORE/SCOREop. Es comprovaren els riscos proporcionals de les variables incloses usant la representació gràfica dels "residus de Schoefeld y el test phtest (stata vers 15.)", Una vegada assumida la proporcionalitat de riscos se realitzà regressió de Cox y es reportaren els HR i intervals de confiança al 95%.

Per reduir l'efecte dels possibles biaixos produïts per l'actuació als tres grups a l'estudi PREDIMED es va ajustar per grup d'aleatorització basal en l'estudi (grup control, grup dieta mediterrània suplementat amb oli d'oliva verge i grup dieta mediterrània suplementada amb nous) i per disminuir l'efecte que pogués tenir el propi risc CV es va fer un segon ajust per puntuació SCORE/SCOREop.

Per avaluar la capacitat de discriminació de la presentació ECV de les alteracions majors a l'ECG (capacitat d'identificar aquells individus que patiran i que no patiran l'esdeveniment) s'ha calculat l'àrea baix corba Característica Operativa del Receptor (AUC), i el Harresl-C índex amb els seus valors predictius positius, negatius, la sensibilitat i especificitat. Per acord es valora que AUC propers a 70 tenen un bon valor significatiu de discriminació. L'índex de Harrels de l'estadístic C valora la bondat de l'ajust del model de puntuació de risc, avaluant si els individus que presenten abans l'esdeveniment tenen de forma significativa un puntuació de risc major.

Per valorar la millora de la discriminació en la predicció de malaltia CV s'han aplicat tres mètodes complementaris (150–153). Clàssicament s'ha utilitzat l'AUC per avaluar la millora de discriminació al introduir una nova variable en la funció de risc per la seva fàcil interpretació i representació visual. Al incrementar-se de forma significativa l'AUC significa que millora la discriminació. S'han comparat les AUC del model amb la funció SCORE/SCOREop sense incorporar les alteracions electrocardiogràfiques i després d'incorporar-les. La comparació d'AUC es va realitzar mitjançant la comparació dels valors predits i els observats mitjançant la opció “roccomp” stata (vers 15, StataCorp, Collage Staton, Texas). Es consideraren diferències estadísticament significatives aquelles amb un p-valor <0.05. Per superar certs inconvenients descrits de l'estadístic C com a paràmetre de valoració de la millora de la discriminació, com són la poca sensibilitat a petites modificacions i que no és un bon informador de l'increment de risc individual, Pencina et al. (2008) (150) desenvoluparen els altres índexs utilitzats també en aquesta tesi:

- NRI (Net Reclassification Improvement). Que s'expressa amb al següent fórmula:

$$\widehat{NRI} = (\hat{P}_{suben, eventos} - \hat{P}_{diquen, eventos}) - (\hat{P}_{suben, noeventos} - \hat{P}_{diquen, noeventos})$$

l calcula les millores en la reclassificació del risc que produeix la introducció d'un nou factor de risc en els individus que presenten i que no presenten esdeveniment, considerant aquest dos grups de forma separada. És a dir, les millores en situar en major risc a aquells que presenten posteriorment esdeveniment i en menor risc a aquells que no en presenten. Aquestes reclassificacions es sintetitzen en un índex calculat per la fórmula anterior.

- IDI (Intagrated Discrimination Improvement):

$$\widehat{IDI} = (\bar{P}_{nuevo, eventos} - \bar{P}_{viejo, eventos}) - (\bar{P}_{nuevo, noeventos} - \bar{P}_{viejo, noeventos})$$

Aquest segon índex és independent de la classificació del risc i es basa en el càlcul del risc individual per aquells que presenten i que no presenten ECV. Combinant els guanys i pèrdues en càlculs de risc per aquells que millora i aquells que empitjora el

percentatge calculat de risc, s'obté l'índex IDI i l'IDI relatiu, que mostren la variació en el càlcul del risc d'un nou mètode o de la introducció d'un nou marcador a factor de risc respecte a un sistema anterior.

Pel càlcul del NRI i de l'IDI s'ha utilitzat el paquet "survIDINRI" del programa estadístic R (versió 4, "RcoreTeam").

El càlcul de la capacitat de discriminació s'ha realitzat per els criteris majors considerant que la presència de criteris menors no aporta major predicció que l'SCORE/SCOREop o no és un factor predictiu independent al desaparèixer la significació estadística de les diferències al ajustar per puntuació SCORE/SCOREop.

1.9. Anàlisi per subgrups

Totes les anàlisis abans descrites s'han realitzat també separatament en subgrups de la mostra, homes i dones, i en els individus de risc CV moderat. A pesar de que separar per subgrups reduïa la mostra disminuint la capacitat estadística de l'anàlisi, algunes variables no varen poder ser avaluades en algun subgrup per insuficiència de la mostra, per tant s'ha considerat d'interès realitzar aquesta anàlisi per subgrups. La separació en homes i en dones s'ha considerat perquè existeixen diferències de comportament envers la presentació de MCV entre els dos sexes, a més que els FRCV poden impactar de forma diferent segons el sexe. També, en els individus de risc moderat perquè són, en nombres absoluts, el subgrup més quantitatiu de la població general, i per tant l'impacte de diferències en el risc i les actuacions conseqüents serà elevat en prevenció de la malaltia.

En els subgrups s'han realitzat les mateixes anàlisis que en el total de la mostra, excepte en aquelles variables en que la mostra existent que els presentava no ho permetia.

1.10. Consideracions ètiques

Predimed és un estudi multicèntric col·laboratiu realitzat a set Comunitats Autònomes de l'Estat espanyol i que va ser aprovat per els Comitès d'ètica corresponents. Tots els individus participants eren informats a adequadament i signaven consentiment informat per participar a l'estudi i de cessió de les seves dades

per la realització de l'estudi i derivats (Annex I). L'estudi Predimed compleix la Declaració de Helsinki de principis ètics per a la recerca en humans.

V. Resultats



I. Descriptiu de la mostra

Del total de les 7.447 persones entre 55 a 80 anys amb risc CV mitjà o elevat però sense haver presentat cap ECV a l'inici de l'estudi incloses a l'estudi PREDIMED, es seleccionaren inicialment els captats als nodes d'investigació de Reus, Navarra i Palma. Els 2.417 individus captats en aquests nodes suposen un 32,45% del total de la mostra de l'estudi Predimed. Varen ser descartats 369 individus per no disposar d'una data clara registrada a l'ECG (i per tant no es podia assegurar la seva relació temporal amb l'esdeveniment en cas de que n'hi hagués) i 296 per no ser la còpia de l'ECG llegible per estar deteriorada o incompleta. La mostra finalment utilitzada en aquest treball és de 1.752 individus (un 72,48% dels reclutats en els 3 nodes i un 23,5% del total dels individus del Predimed) (**Figura 7**). Degut a que la mostra de la tesis no és una submostra recollida a l'atzar, sinó que depenia de la disponibilitat d'ECG basal, es va realitzar primer una anàlisi comparativa de les característiques amb les de la mostra total de Predimed per veure si ambdues eren similars. A la **Taula 4** es mostren les característiques dels individus d'una i altre mostra.

Taula 4. Característiques dels individus de l'estudi (submostra) i del total de la població de l'estudi Predimed.

	SUBMOSTRA	PREDIMED
Població (n)	1.752	7.447
Dones (%)	56,2%	54,7%
Edat. Mitjana	67,7	67,0
Fumadors. (%)	15,0 %	14,1 %
Ex- fumadors (%)	23,7 %	24,6 %
No fumadors (%)	61,3 %	61,3 %
IMC. Mitjana	29,7	30,0
HTA (%)	85,0 %	83,7 %
DM (%)	49,3 %	48,4 %
HLP (%)	70,90 %	72,26 %
ECV (%)	108 (6,2)	360 (4,8)*

Abreviacions: DM: diabetis mellitus; ECV: esdeveniments cardiovasculars; HLP: hiperlipèmia; HTA: hipertensió arterial; IMC: Índex de Massa Corporal. *Els esdeveniments recollits a la

base de dades son més que els reportats a la publicació de *Predimed* ja que inclou un temps de seguiment major al de la publicació de 2013, fins al 30 de setembre de 2014.

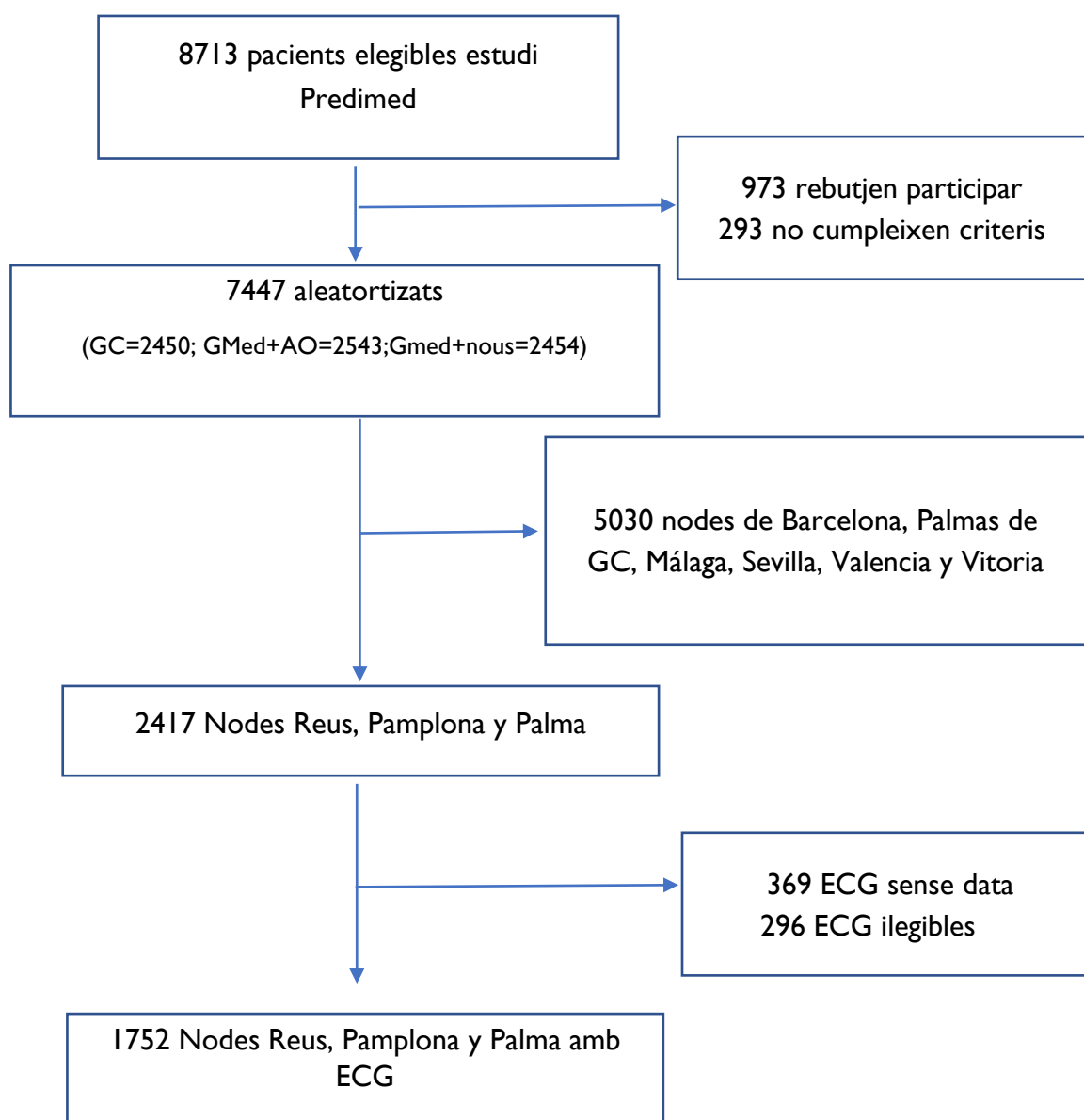


Figura 7. Reclutament de participants.

Les diferències entre les dues mostres són petites. La submostra d'aquesta tesis presenta de forma lleugera un major percentatge de dones, més fumadors, més hipertensos i més diabètics, i lleugerament menys dislipèmics. D'altra banda, l'edat i l'IMC no presenten diferències entre la submostra i la població total de l'estudi *Predimed*. Per tant, observam que a la mostra d'aquest estudi son una mica més freqüents els FRCV (excepte dislipèmia i obesitat) i que son d'edats mitjanes similars.

El nombre absolut i relatiu d'ECV recollits és superior al presentat en la publicació dels resultats de Predimed de 2013 (89), ja que el període de seguiment d'aquesta base de dades és més llarg, fins al 30 de setembre de 2014.

2. Validació de la lectura de l'ECG. Índex kappa.

Es va analitzar la concordança interobservador mitjançant l'índex de concordança kappa entre el lector dels ECG d'aquesta tesi (l'autor) i un expert electrocardiografista com a forma de validar la seva correcta interpretació. Es va utilitzar una submostra de 228 d'ECG de l'estudi comparant la identificació d'alteracions majors, ja que son aquestes que demostren diferències significatives. La mostra donava un marge del 8%, adequat per l'objectiu de l'anàlisi.

La presentació d'una o més alteracions majors va obtenir un valor de kappa de 0,859 amb un error típic de 0,816-0,902. L'índex kappa va ser elevat en 5 de les 6 alteracions que varen poder ser analitzades: T invertida gegant ($K=1$), HVE amb inversió d'ST ($K=1$), BBDFH ($K=0,857$ amb Error Típic: 0,878-0,927), BBEFH ($K=1$) i la FA ($K=0,798$ amb error típic: 0,600-0,996). El descens patològic de l'ST va donar un índex kappa baix ($K=0,351$ amb error típic: 0,165-0,537), s'ha de destacar que la majoria de discrepàncies en aquest paràmetre varen ser entre interpretació com a descens patològic de l'ST (descens > 1 , alteració major) i com alteració inespecífica de l'ST (descens $< 0,5$ mV, alteració menor). Aquesta dada concorda amb l'obtinguda a la majoria d'estudis, en que hi ha una baixa concordança en la identificació del descens de l'ST.

3. Individus amb alteracions menors a l'ECG.

3.1. Descripció de la mostra

De la submostra utilitzada en aquesta tesi, 708 (45,9%) individus presentaren alteracions menors a l'ECG basal. La descripció de les seves característiques i comparació amb els que tenien ECG normal es mostra a la **Taula 5** amb la significació estadística de les diferències.

Taula 5. Descripció dels individus amb i sense alteració menor de l'ECG.

Característiques Basals	no alteració menor		Si alteració menor		total		P valor
	N	n/N (%)	N	n/N (%)	N	n/N (%)	
Edat		67,3 (6,1)		68,2 (5,9)		67,7 (6,0)	
Media (DE)							0,003*
Sexe Home		321/829 (38,7)		345/702 (49,1)		666/1531 (43,5)	
Sexe Dona		508/829 (61,3)		357/702 (50,9)		865/1531 (56,5)	<0,001*
Grup control		251/834 (30,0)		246/708 (34,7)		497/1542 (32,2)	
Grup oli		314/834 (37,6)		238/708 (33,6)		552/1542 (35,8)	
Grup nous		269/834 (32,3)		242/708 (31,6)		493/1542 (33,0)	0,199
SCORE/SCOREop		4,7 (4,2)		5,9 (4,9)		5,3 (4,5)	
Media (DE)							<0,001*
Score risc							
Baix-moderat <5%		549/812 (67,6)		375/689 (54,5)		924/1501 (61,6)	
Alt 5-10%		173/812 (21,3)		214/689 (31,2)		387/1501 (25,8)	
Molt alt >10%		90/812 (11,1)		100/689 (14,5)		190/1501 (12,7)	<0,001*
Fumador		104/834 (12,5)		120/708 (16,9)		224/1542 (14,5)	
Ex-fumador		193/834 (23,1)		174/708 (24,6)		367/1542 (23,8)	
no fumador		537/834 (64,4)		414/708 (58,5)		951/1542 (61,7)	0,020*
Pes normal		35/715 (4,9)		29/608 (4,8)		64/1323 (4,8)	
Sobrepès		310/715 (43,4)		251/608 (41,3)		561/1501 (43,4)	
Obesitat		370/715 (51,7)		328/608 (53,9)		698/1501 (52,8)	0,724
IMC		29,6 (3,4)		29,8 (3,4)		29,7 (3,4)	
Media (DE)							0,254
Cintura		98,1 (9,6)		100,5 (9,8)		99,2(9,8)	<0,001*
Ratio cintura/ altura		0,164 (0,016)		0,161 (0,015)		0,162 (0,016)	
Mitjana (DE)							0,004*
HTA		698/834 (83,7)		611/708 (86,3)		1309/1542 (84,9)	0,175
DM		409/834 (49,0)		370/708 (52,3)		779/1542 (50,5)	0,220
HLP		622/834 (74,6)		465/708 (65,7)		1087/1542 (70,5)	<0,001*

Abreviacions: CV: cardiovasculars; DE: Desviació estàndard; DM: diabetis mellitus; HLP: hiperlipèmia; HTA: hipertensió arterial; IMC: Índex de Massa Corporal.

Les persones amb alteració menor tenien més edat; entre elles hi havia més homes, tenien major RCV amb puntuació més alta i més individus amb risc alt i molt alt, hi havia més fumadors, tenien major perímetre de cintura mitjà (a pesar de que no eren més obesos, diferència que pot estar relacionada amb la major presència d'homes) i tenien menys hiperlipidèmia (potser perquè al tenir més risc CV estaven més identificats i tractats).

3.2. Anàlisi de la mostra d'individus amb alteracions menors.

El percentatge d'individus que presenten ECV i tenen alteració menor (53,7%) és major que el dels que tenen ECV i no la presenten (43,7%), diferència que és estadísticament significativa. No s'observen diferències estadísticament significatives en les alteracions menors analitzades aïlladament, encara que s'observen diferències amples en un o altre sentit però sense aconseguir significació estadística. Alguns patrons com el de T a VI > T a V6 i T I < TIII, poc analitzat a la literatura, però que s'ha identificat com possibles signes precoços de cardiopatia isquèmica en certes condicions, no mostren tampoc associació estadísticament significativa, com es pot observar a la **Taula 6**.

Taula 6. Anàlisi bivariant per esdeveniment CV d'individus amb criteris menors.

	Esdeveniment			p-valor			
	No		Si		Total		
	n/N (%)		n/N (%)		n/N (%)		
	N	1644	N	108	N	1752	
Alteració menor Total	661/1644	(45,3)	47/82	(53,7)	708/1542	(45,9)	0,040*
Taquicàrdia sinusal	28/1644	(1,7)	4/108	(3,7)	32/1752	(1,8)	0,133
Profunditat ona Q	58/1644	(3,5)	5/108	(4,6)	63/1752	(3,6)	0,551
Duració ona Q	73/1644	(4,4)	4/108	(3,7)	77/1752	(4,4)	0,718
Alt. Inespecífica ST	205/1644	(12,5)	14/108	(6,2)	219/1752	(12,5)	0,881
Ona T a VI > V6	103/1644	(6,3)	9/108	(8,3)	112/1752	(6,4)	0,395
Ona T a I < III	24/1644	(1,5)	2/108	(1,9)	26/1752	(1,5)	0,751
HVE sense ona T negativa	91/1644	(5,5)	4/108	(3,7)	95/1752	(5,4)	0,416
Hemibloquejos	152/1644	(9,2)	8/108	(7,4)	160/1752	(9,1)	0,521
Extrasístoles ventriculars	46/1644	(2,8)	38/108	(2,8)	49/1752	(2,8)	0,990
Extrasístoles auriculars	32/1644	(1,9)	3/108	(2,8)	35/1752	(2,5)	0,550
Bloqueig AV 1° i 2° grau	109/1644	(6,6)	8/108	(7,4)	117/1752	(6,7)	0,754

Abreviacions: AV: aurícula -ventricular; HVE: criteris d'Hipertròfia de ventricle esquerra. *p-valor<0.05

La **Figura 8** representa la supervivència lliure d'ECV per mètode de Kaplan i Meier dels individus amb alteració menor i amb ECG normal. Aquesta supervivència en el primer grup disminueix lleument i de forma progressiva essent la diferència estadísticament significativa (pvalue logrank test=0.0170).

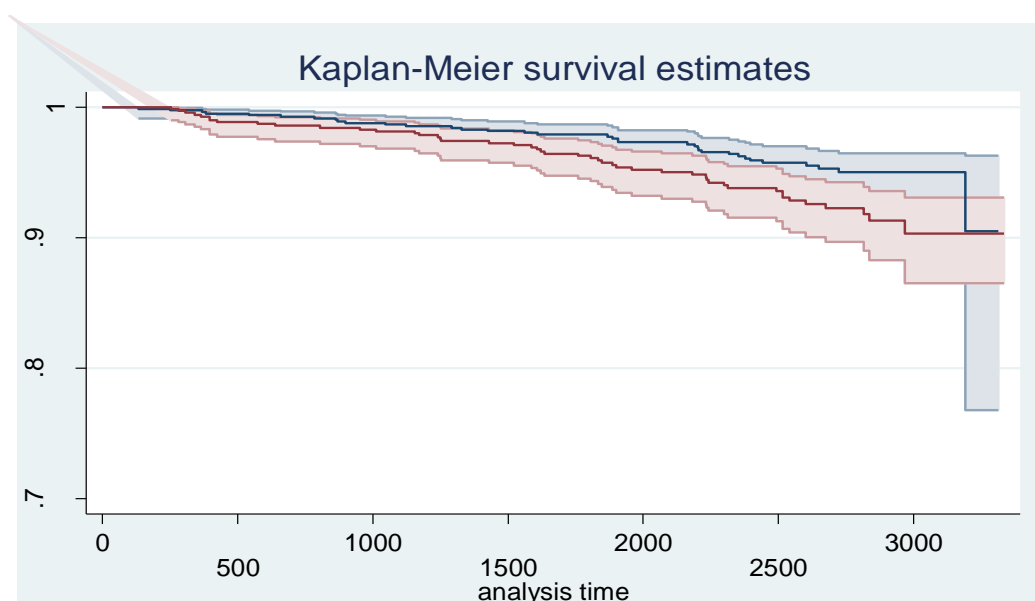


Figura 8. Corbes de supervivència lliure d'esdeveniment CV dels individus amb i sense alteració menor de l'ECG. La línia blava representa l'absència en l'alteració de l'ECG i la vermella representa presència d'alteració de l'ECG.

Per tant, a l'anàlisi no ajustada, la presència d'un o més criteris menors a l'ECG, s'associa amb la presentació d'ECV amb escassa magnitud i és estadísticament significativa. S'observa una lleu disminució de supervivència lliure d'esdeveniment estadísticament significativa. Quan s'ajusta per grup d'aleatorització basal a l'estudi Predimed i per puntuació de risc calculada per SCORE/SCOREop (**Taula 7**), desapareix aquesta significació estadística, el que indica que la presència d'alteracions menors no té un grau d'associació amb els ECV majors que la funció SCORE/SCOREop, o no és un factor de risc independent per la presentació d'ECV.

A la **Figura 9** es pot observar gràficament la variació de risc proporcional de Cox entre els individus amb alteració menor a l'ECG i amb ECG normal una vegada ajustat per grup d'aleatorització basal i puntuació SCOR/SCOREop.

Taula 7. Nivell de significació de diferència de presentació d'ECV amb presència d'alteracions menors ajustant per grup d'aleatorització basal i risc Score.

	Ajustat	p valor
Alteració menor Total	1,38 (0,883-2,17)	0,159
Taquicàrdia sinusal	2,20 (0,81-5,99)	0,121
Profunditat Q mV	0,66 (0,26-1,69)	0,384
Duració Q msec.	0,66 (0,24-1,79)	0,411
Alt. Inespecífica ST	1,24 (0,70-2,17)	0,460
T VI > V6	1,48 (0,75-2,95)	0,262
T I < III	1,01 (0,14-7,13)	0,991
HVE sense T negativa	0,76 (0,258-2,06)	0,581
Hemibloqueig anterior aïllat	0,67 (0,03-1,40)	0,292
Extrasístoles ventriculars	1,03 (0,32-3,25)	0,961
Extrasístoles auriculars	1,23 (0,39-3,99)	0,720
Bloqueig AV 1° i 2° grau (Mobitz I)	0,77 (0,37-1,60)	0,491

Abreujacions: AV: auriculo -ventricular; Hipertròfia de ventricle esquerra; HVE: criteris d'Hipertròfia de ventricle esquerra; Mseg: milisegons; mV: milivolts.

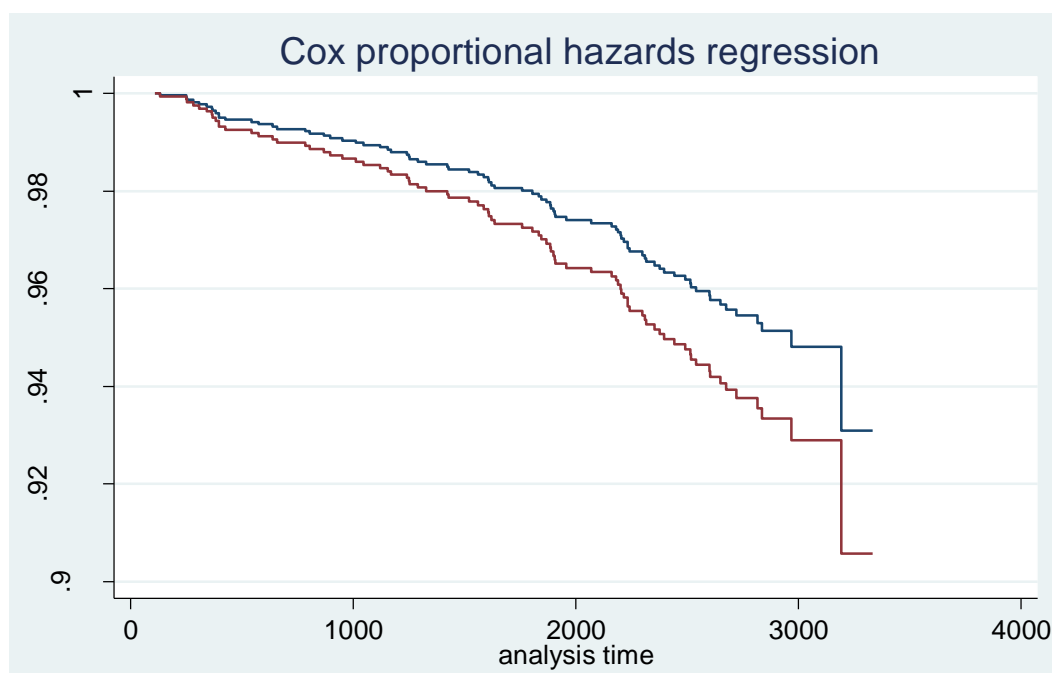


Figura 9. Variació de la raó de risc proporcional de Cox entre els individus amb i sense alteració menor de l'ECG ajustant per grup d'aleatorització basal i risc SCORE/SCOREop. La línia vermella representa la presència d'alteració menor y la blava l'absència d'alteració menor.

4. Individus amb alteracions majors a l'ECG

4.1. Descripció de la mostra.

De la submostra, 421 (24,02%) individus presentaven una alteració major a l'ECG a l'inici de l'estudi. La **Taula 8** compara les característiques dels individus amb i sense alteració major a l'ECG i el grau de significació estadística de les diferències.

Taula 8. Descripció dels individus amb i sense Alteració Major.

Característiques Basals	no alteració major		si alteració major		Total		P valor
	n/N (%)		n/N (%)		n/N (%)		
	N	1331	N	421	N	1752	
Edat	67,4 (6,1)		68,5 (5,9)		67,7 (6,0)		0,001*
Sexe Home	459/1321 (41,4)		212/418 (50,7)		759/1739 (43,6)		0,001*
Sexe Dona	774/1321 (58,6)		206/418 (49,3)		980/1739 (56,4)		
Grup control	422/1331 (31,7)		145/421 (34,4)		567 /1752 (32,4)		0,524
Grup oli	480/1331 (36,1)		150/421 (35,6)		630/1752 (36,0)		
Grup nous	429/1331 (32,2)		126/421 (29,9)		555/1752 (31,7)		
SCORE/SCOREop	5,12 (4,37)		6,28 (4,98)		5,40 (4,56)		<0,001*
Score ric							<0,001*
Baix -moderat <5%	837/1294 (64,7)		206/410 (50,2)		1043/1704(61,2)		0,009*
Alt 5-10%	309/1294 (23,9)		134/410 (32,7)		443/1704 (26,0)		
Molt alt >10%	148/1294 (11,4)		70/410 (17,1)		218/1704 (12,8)		
Fumador	181/1331 (13,6)		82/421 (19,5)		263/1752 (15,0)		0,009*
Ex-fumador	314/1331 (23,6)		101/421 (24,0)		415/1752 (23,7)		
no fumador	836/1331 (62,8)		238/421 (56,5)		1074/1752 (61,3)		
Pes normal	52/1132 (4,6)		16/369 (4,3)		68/1501 (4,5)		0,887
Sobrepès	478/1132 (42,2)		161/369 (43,6)		639/1501 (42,6)		
Obesitat	602/1132 (53,2)		192/369 (52,0)		794/1501 (52,9)		
IMC	29,7 (3,35)		29,7 (3,4)		29,6 (3,4)		0,671
Cintura	98,8 (9,7)		100,1 (10,2)		99,1(9,8)		0,023
Ratio cintura/ altura	0,0163 (0,01)		0,0162 (0,01)		,0163 (0,01)		0,258
HTA	1123/1331 (84,4)		366/421 (86,9)		1489/1752 (85,0)		0,199
DM	669/1331 (50,3)		195/421 (46,30)		864/1752 (49,30)		0,158
HLP	955/1331 (71,8)		287/421 (68,2)		1241/1752 (70,9)		0,159

Abreviacions: CV: cardiovasculars; DE: Desviació estàndard; DM: diabetis mellitus; HLP: hiperlipèmia; HTA: hipertensió arterial; IMC: Índex de Massa Corporal. *p-valor<0.05

Els individus que presenten alteracions majors a l'ECG, tenen més edat, hi ha més homes, tenen major risc SCORE/SCOREop (amb major puntuació mitjana i amb més

individus classificats d'alt i molt alt RCV) i hi ha major proporció de fumadors, totes aquestes diferències amb significació estadística. No hi ha diferències estadísticament significatives en altres factors de risc com l'obesitat, el perímetre de cintura, la HTA, la DM ni la Hiperlipidèmia.

4.2. Anàlisi de la mostra d'individus amb alteracions majors i presentació d'esdeveniment CV.

Taula 9. Anàlisi bivariant per presentar esdeveniment CV d'individus amb alteracions majors a l'ECG.

	Esdeveniment			P valor
	No	Si	Total	
	n/N (%) N 1644	n/N (%) N 108	n/N (%) N 1752	
Alteració major Total	277/1644 (16,8)	34/108 (31,5)	311/1752 (17,8)	<0,001*
Descens ST	64/1644 (3,9)	9/108 (8,3)	73/1752 (4,2)	0,025*
T invertida gegant	11/1644 (0,7)	0/108 (0,0)	11/1752 (0,6)	1
HVE amb T invertida	11/1644 (0,7)	4/108 (3,7)	15/1752 (0,9)	0,001*
BBDFH	109/1644 (6,6)	9/108 (8,3)	118/1752 (6,7)	0,494
BBEFH	33/1644 (2,0)	5/108 (4,6)	38/1752 (2,2)	0,070
QTc allargat	151/1644 (9,2)	21/108 (19,4)	172/1752 (9,8)	0,001*
Bloqueig AV de 2° grau Mobitz II o de 3° grau	1/1644 (0,1)	1/108 (0,9)	2/1752 (0,1)	0,120
QRS > 110	54/1644 (3,3)	7/108 (6,5)	61/1752 (3,5)	0,079
Flutter auricular	8/1644 (0,5)	1/108 (0,9)	9/1752 (0,5)	0,536
Fibril·lació auricular	29/1644 (1,8)	8/108 (5,6)	35/1752 (2,0)	0,006*

Abreviacions: BBDFH: bloqueig de branca dreta del feix de His; BBEFH: bloqueig de branca esquerra del feix de His; HVE: criteris d'hipertrofia de ventricle esquerra.

Observem que les persones amb alteracions majors a l'ECG tenen, de forma estadísticament significativa, quasi el doble d'ECV, diferència que és estadísticament significativa. Les alteracions majors que aïlladament mostren associació estadísticament significativa amb els ECV són el descens patològic de l'ST i l'allargament del QTc que presenten el doble d'ECV i l'hipertrofia del ventricle esquerra amb T invertida i la fibril·lació auricular que en presenten cinc vegades.

La **Figura 10** mostra la representació gràfica de la corba de supervivència lliure d'ECV pel mètode de Kaplan – Meier dels individus amb i sense alteració major de l'ECG .

Observam una disminució de supervivència lliure d'ECV clara, diferència que és estadísticament significativa (p-value logrank test < 0,001).

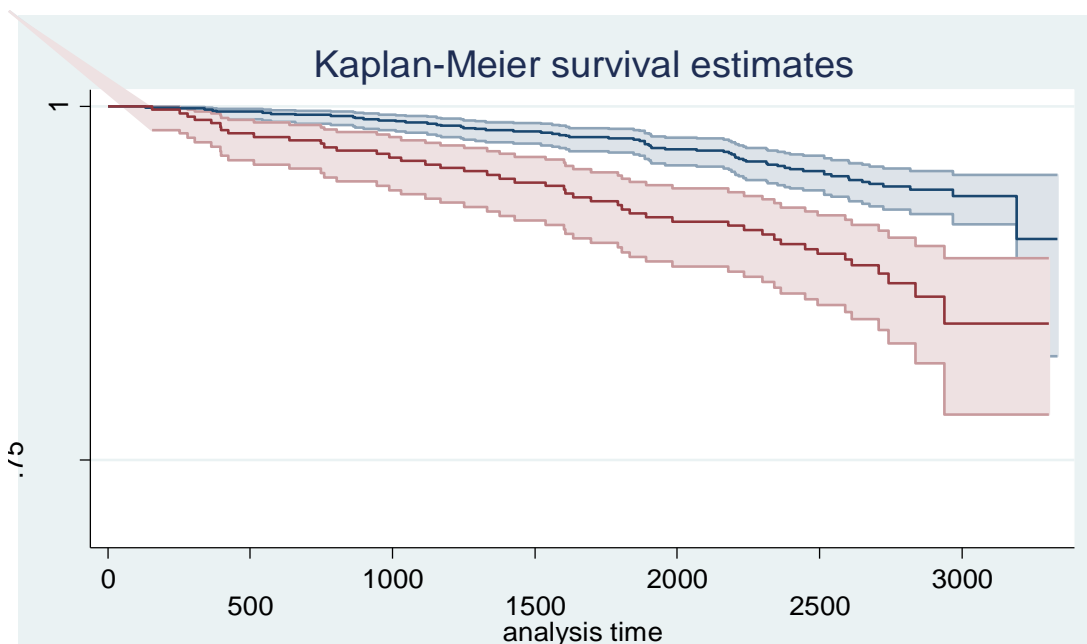


Figura 10. Variació de la supervivència lliure d'ECV per corba de Kaplan-Meier al tenir una o més alteracions majors a l'ECG. La línia vermella representa presència d'alteració de l'ECG i la blava l'absència d'alteració de l'ECG en criteri major.

Al ajustar per grup d'aleatorització basal i puntuació de risc CV per SCORE/SCOREop, les persones amb alteració major tenen 2,1 vegades més probabilitat de desenvolupar un ECV, essent aquesta diferència estadísticament significativa (**Taula 10**).

Taula 10. Risc relatiu (HR) de presentació d'esdeveniment CV ajustat per grup d'aleatorització Predimed i per SCORE/SCOREop.

	Ajustat	p valor
Alteració Major Total	2,10 (1,42-3,09)	<0,001 *
Descens ST*	2,27 (1,14-4,50)	0,019*
T invertida gegant	NA	NA
HVE amb T invertida	5,49 (2,01-15,00)	0,001*
BBDFH	1,07 (0,54-2,13)	0,84
BBEFH	2,34 (0,95-5,75)	0,065
QTc allargat	1,95 (1,20-3,16)	0,007
Bloqueig AV de 2° grau	25,21 (3,42-	
Mobitz II o de 3° grau	185,66)	0,002*
QRS > 110	1,46 (0,67-3,15)	0,341
Flutter auricular	1,52 (0,21-11,12)	0,68
Fibril·lació auricular	2,85 (1,16-7,01)	0,002*

Abreviacions: BBDFH: bloqueig de branca dreta del feix de His; BBEFH: bloqueig de branca esquerra del feix de His; HVE: criteris d'hipertrofia de ventriclle esquerra. *p-valor<0.05

Aïlladament, l'alteració que confereix major risc relatiu estadísticament significatiu és la HVE amb inversió de T (HR: 5,49. IC95%: 2,01-15,00), seguit de la fibril·lació auricular (2,85. IC95%: 1,16-7,01) i del descens patològic de l'ST (2,27. IC95%: 1,14-4,50). El bloqueig AV de segon grau Mobitz II o de 3º grau dona una HR molt elevada, però amb un IC95% molt ample (3,42-185,66) degut al baix nombre de casos, el que suposa una limitació important per interpretar el seu valor.

A la **Figura 11** es representa la disminució de supervivència lliure d'ECV calculada amb la regressió de risc proporcional de Cox ajustant per grup d'aleatorització basal i risc SCORE/SCOREop. Aquesta disminució és ample i estadísticament significativa

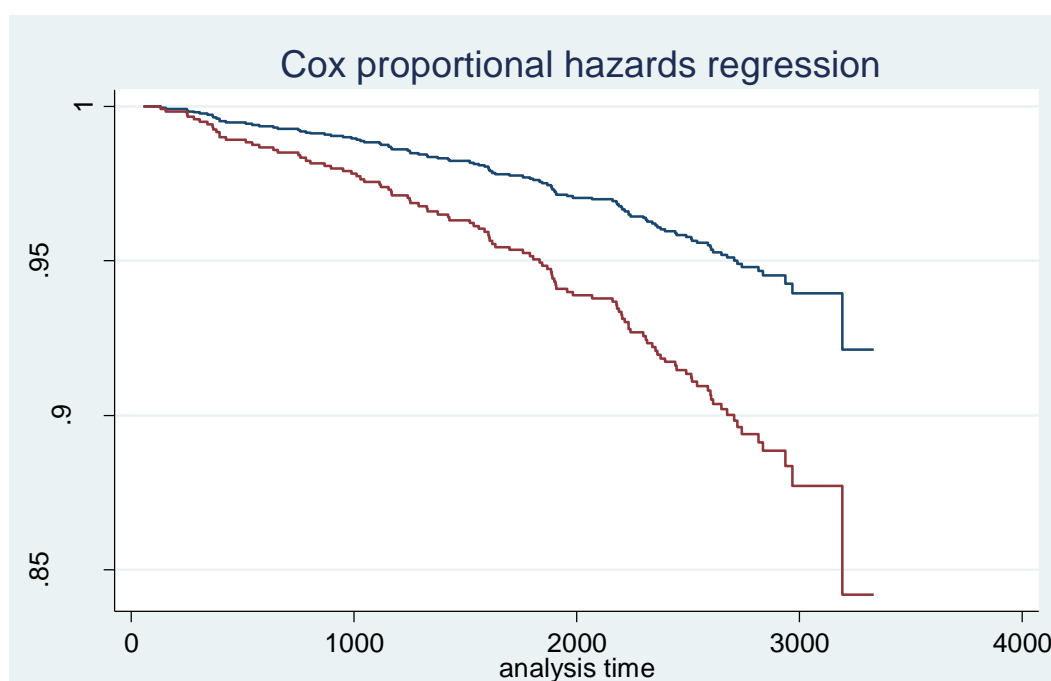


Figura 11. Corba de supervivència lliure de malaltia ajustant per grup d'aleatorització Predimed i Score calculat per raó de risc proporcional de Cox. La linea vermella representa la presència d'alteracions de criteri major i la blava l'absència d'alteració major.

En conseqüència, es pot afirmar que la presència d'alteracions majors i la presència aïllada de descens de l'ST, criteris d'hipertrofia de ventricles esquerra amb T invertida, l'allargament del QTc i presència de fibril·lació auricular mostra diferències estadísticament significatives en la probabilitat de desenvolupament d'ECV sense

ajustar i després d'ajustar per grup d'aleatorització basal i per puntuació de risc SCORE/SCOREop. En la fibril·lació auricular és manté la significació estadística però disminueix la magnitud de la diferència i per el bloqueig auriculoventricular de 2º grau Mobitz II i 3er grau (avançat) apareixen diferències estadísticament significatives al ajustar. La supervivència lliure d'ECV calculada per regressió de Cox disminueix des del principi del seguiment de forma clara i progressiva essent estadísticament significativa.

5. Anàlisi per sexe

5.1. Anàlisi en homes

5.1.1. Alteracions menors

En els homes les alteracions menors de l'ECG no es relacionen de forma estadísticament significativa ni en conjunt ni de forma aïllada per cap d'elles amb el desenvolupament posterior d'ECV, encara que es presenta una major proporció d'homes que presentaren taquicàrdia sinusal entre els que presentaren ECV com es pot observar a la **Taula II**.

Taula II. Anàlisi bivariant del presentació d'esdeveniment CV segons presència d'alteració menor a l'ECG en homes.

	Esdeveniment			p-valor	
	No		Si		Total
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
	N 699	N 60	N 759		
Alteració menor Total	315/699 (45,1)	30/60 (50,0)	345/759 (45,5)	0,177	
Taquicàrdia sinusal	10/699 (1,4)	3/60(5,0)	13/759 (1,7)	0,076	
Profunditat Q mV	30/699 (4,3)	5/60 (8,3)	35/759 (4,6)	0,187	
Duració Q mseg	42/699 (6,0)	3/60 (5,0)	45/759 (5,9)	I	
Alt, Inespecífica ST	69/699 (9,9)	6/60(10,0)	65/759 (9,9)	0,972	
T VI > V6	53/699 (7,6)	6/60 (10,0)	59/759 (7,8)	0,502	
T i < III	10/699 (1,4)	1/60 (1,7)	11/759 (1,4)	0,593	
HVE sense T negativa	42/699 (6,0)	4/60 (6,7)	46/759 (6,1)	0,781	
Hemibloquejos	87/699 (12,4)	6/60 (10,0)	93/759 (12,3)	0,582	
Extrasístoles				0,671	
ventriculars	18/699 (2,6)	2/60 (3,3)	20/759 (2,6)		
Extrasístoles auriculars	17/699 (2,4)	1/60 (1,7)	18/759 (2,4)	I	
Bloqueig AV Iº i 2º grau Mobitz I	71/699 (10,2)	6/60 (10,0)	77/759 (10,1)	0,973	

Abreviacions: AV: aurícula -ventricular; HVE: criteris d'Hipertròfia de ventricle esquerra; Mseg: milisegons; mV: milivolts.

Tampoc hi ha associació significativa amb el desenvolupament d'ECV a l'anàlisi ajustat per grup d'aleatorització basal i per puntuació SCORE/SCOREop (**Taula 12**), associació que sí es presentava en el conjunt de la mostra.

Taula 12. Risc relatiu (HR) de presentació d'esdeveniment CV amb presència d'alteracions menors respecte a classificació de risc per Score en homes.

	Ajustat	p valor
Alteració menor Total	1,14 (0,68-1,91)	0,610
Taquicàrdia sinusal	2,94 (0,91-9,50)	0,071
Profunditat Q	0,98 (0,67-2,62)	0,973
Duració Q	0,78 (0,24-2,49)	0,674
Alt, Inespecífica ST	1,15 (0,49-2,69)	0,752
T VI > V6	1,41 (0,60-3,28)	0,431
T i < III	2,49 (0,33-18,71)	0,372
HVE sense T negativa	1,35 (0,49-3,75)	0,561
Hemibloqueig anterior aïllat	0,74 (0,32-1,74)	0,503
Extrasístoles ventriculars	1,18 (0,29-4,88)	0,812
Extrasístoles auriculars	0,58 (0,08-4,19)	0,581
Bloqueig AV 1° i 2° grau		
Mobitz I	0,72 (0,31-1,71)	0,461

5.1.2. Alteracions majors

Entre els homes que presenten alteració major a l'ECG hi ha més fumadors, tenen un major perímetre de cintura i un risc CV major i tenen major risc de presentar ECV (**Taula 14**). A més, els homes amb alteracions majors a l'ECG tenen, com en el conjunt de la mostra, major edat, major puntuació SCORE/SCOREop i un major nombre de classificats com a d'alt i molt alt risc, i un major perímetre de cintura (a pesar de no ser més obesos). Per la resta de característiques analitzades no hi ha relació estadísticament significativa.

La presentació d'ECV en els individus amb alteració major (45%) és clarament superior a la dels que no la tenen (26,5), diferència que és estadísticament significativa. Aïlladament sols els criteris d'hipertrofia de ventricles esquerra presenta associació molt elevada i estadísticament significativa amb l'increment de risc CV, s'ha detenir en

compte també el baix nombre de casos que es presenten al ser la submostra d'homes menor (**Taula 13**).

Taula 13. Taula descriptiva dels grups de homes amb i sense alteració major a l'ECG.

Característiques Basals	Alteració Major			p-valor			
	No		Si		Total		
	n/N (%)		n/N (%)		n/N (%)		
	N	547	212	N	759		
Edat	66,1	(6,4)	68,2	(6,3)	66,7	(6,4)	<0,001*
Grup control	158/547	(28,9)	73/212	(34,4)	231/759	(30,4)	
Grup oli	193/547	(35,3)	75/212	(35,4)	268/759	(35,3)	
Grup nous	196/547	(35,8)	64/212	(30,2)	260/759	(34,3)	0,227
SCORE/SCOREop	6,95	(4,9)	8,0	(5,6)	7,4	(5,21)	<0,001*
Score risc							
Baix-moderat <5%	234/537	(43,6)	62/209	(29,7)	296/746	(39,7)	
Alt 5-10%	203/537	(37,8)	85/209	(40,7)	288/746	(38,6)	<0,001*
Molt alt >10%	100/537	(18,7)	62/209	(29,7)	162/746	(21,7)	
fumador	142/547	(26,0%)	69/212	(32,5)	211/759	(27,8)	
Ex fumador	255/547	(46,6)	91/212	(42,9)	346/759	(45,6)	
no fumador	150/547	(27,4)	52/212	(24,5)	202/759	(26,6)	0,190
Pes normal	20/448	(4,5)	7/182	(3,8)	27/630	(4,7)	
sobrepès	216/448	(48,2)	92/182	(50,5)	308/630	(48,9)	
Obesitat	212/448	(47,3)	83/182	(45,6)	295/630	(46,8)	0,843
IMC	29,1	(3,0)	29,4	(3,4)	29,2	(3,6)	0,190
Cintura	102,2	(8,7)	104,1	(9,1)	102,8	(8,9)	0,008*
Ratio cintura/ altura	0,016	(0,001)	0,016	(0,001)	0,016	(0,001)	0,022*
HTA	431/547	(78,8)	178/212	(84,0)	609/759	(80,2)	0,109
DM	298/547	(54,5)	112/212	(52,8)	410/759	(54,0)	0,683
HLP	355/547	(64,9)	132/212	(62,3)	487/759	(64,2)	0,497

Abreviacions: CV: cardiovasculars; DM: diabetis mellitus; HLP: hiperlipèmia; HTA: hipertensió arterial; IMC: Índex de Massa Corporal. *p-valor<0.05

Taula 14. Anàlisi bivariant de presentació d'esdeveniment CV segons presència d'alteració major a l'ECG en homes.

	Esdeveniment			p-valor		
	No		Si		Total	
	n/N (%)		n/N (%)		n/N (%)	
N	699	N	60	N	759	
Alteració major Total	185/699 (26,5)	27/60 (45,0)	151/759 (19,9)	0,002*		
Descens ST	22/699 (3,1)	3/60 (5,0)	25/759 (3,3)	0,443		
T invertida gegant	4/699 (0,6)	0/60 (0,00)	4/759 (0,5)	I		
HVE amb T invertida	1/699 (0,1)	3/60 (5,0)	4/759 (0,5)	0,002*		
BBDHH	67/699 (9,6)	7/60 (11,7)	74/759 (9,7)	0,602		
BBEHH	6/699 (0,9)	0/60 (0)	6/759 (0,8)	I		
QTc allargat	86/699 (12,3)	15/60 (25,0)	101/759 (16,3)	0,052		
Bloqueig AV de 2° grau Mobitz II o de 3° grau	1/699 (0,1)	1/60 (1,7)	2/759 (0,3)	0,152		
QRS > 110	32/699 (4,6)	5/60 (8,3)	37/759 (4,9)	0,204		
Flutter auricular	3/699 (0,4)	1/60 (1,7)	4/759 (0,5)	0,281		
Fibril·lació auricular	19/699 (2,7)	1/60 (1,7)	20/759 (2,6)	I		

Abreviacions: BBDHH: Bloqueig de branca Dreta del Feix de Hiss; BBEFH: bloqueig de branca esquerra del Feix de Hiss; HVE: criteris d'hipertròfia de ventricle esquerra.

Ajustant per grup d'aleatorització basal i puntuació SCORE (**Taula 15**), els homes que presenten alteracions majors a l'ECG tenen el doble de probabilitat de presentar ECV, diferència que és estadísticament significativa. Aïlladament, la presència de criteris d'hipertròfia del ventricle esquerra té 19,7 vegades més probabilitat de presentar ECV (amb interval de confiança molt ample per escàs nombre de casos i per tant amb valor limitat); si el QTc és allargat, el risc augmenta 1,92 vegades, i si hi ha bloqueig auricular ventricular de segon grau Mobitz II o de tercer grau el risc augmenta 22 vegades (però també amb un interval de confiança molt ample).

Taula 15. Nivell de significació de diferència de presentació d'ECV amb presència d'alteracions majors ajustant per grup d'intervenció i per SCORE/SCOREop.

	Model 2	p valor
Alteració Major Total	2,00 (1,19-3,34)	0,009*
Descens ST	1,58 (0,49-5,07)	0,441
T invertida gegant	NA	
HVE amb T invertida	19,27 (5,88-63,16)	0,001*
BBDHH	1,10 (0,50-2,43)	0,811
BBEHH	NA	
QTc allargat	1,92 (1,05-3,48)	0,032*
Bloqueig AV de 2° grau Mobitz II o de 3° grau	22,94 (3,03-133,55)	0,002*
QRS > 110	1,33 (,053-3,36)	0,542
Flutter auricular	2,56 (0,33-19,61)	0,361
Fibril·lació auricular	0,84 (0,12-6,06)	0,860

Abreviacions: BBDHH: Bloqueig de branca Dreta del Feix de Hiss; BBEFH: bloqueig de branca esquerra del Feix de Hiss; HVE: criteris d'hipertròfia de ventricle esquerra.

A l'anàlisi de supervivència per regressió de risc proporcional de Cox ajustada per grup d'aleatorització basal i puntuació SCORE/SCOREop (Figura 12), s'observa la disminució de la supervivència lliure d'ECV estadísticament significativa des del principi fins al final del seguiment ampliant-se progressivament.

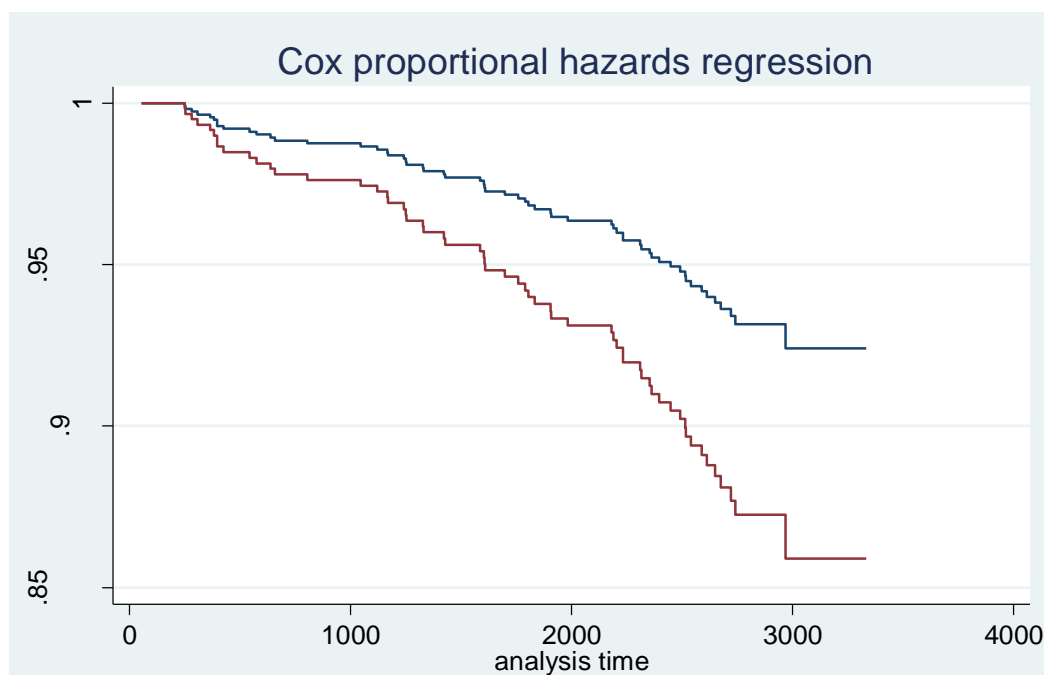


Figura 12. Disminució de supervivència lliure de malaltia al tenir una o més alteracions majors en homes segons la classificació per SCORE/SCOREop per regressió de risc proporcional de Cox. La línia vermella representa la presència d'alteracions majors i la blava l'absència.

5.2. Anàlisi en dones

5.2.1. Alteracions menors

Entre les dones que presenten ECV i les que no, no hi ha diferència rellevant ni estadísticament significativa per la presència d'alguna alteració menor a l'ECG ni per cap de les alteracions analitzades aïlladament. No obstant, en algunes d'elles sí hi ha diferències amples encara que no arribin a tenir significació estadística com la HVE sense inversió de T (més freqüent entre les que no tenen ECV) i la presència d'extrasístoles auriculars, més freqüents en les que sí tenen ECV (**Taula 16**).

Taula 16. Anàlisi bivariant del desenvolupament d'ECV segons presència d'alteració menor a l'ECG en dones.

	Esdeveniment			p-valor
	No	Si	Total	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	933	47	980	
Alteració menor Total	340/933 (36,4)	17/47 (36,2)	357/980 (36,4)	0,970
Taquicàrdia sinusal	18/933 (1,9)	1/47 (2,1)	19/980 (1,9)	0,610
Profunditat Q	28/933 (3,0)	0/47 (0)	28/980 (2,9)	0,640
Duració Q	31/933 (3,3)	1/47 (2,1)	32/980 (3,3)	1
Alt, Inespecífica ST	135/933 (14,5)	8/47 (17,0)	143/980 (14,6)	0,632
T VI > V6	46/933 (4,9)	3/47 (6,4)	49/980 (5,0)	0,513
T I < III	11/933 (1,2)	0/47 (0)	11/980 (1,1)	1
HVE sense T negativa	49/933 (5,3)	0/47 (0)	49/980 (5,0)	0,162
Hemibloquejos	64/933 (6,9)	2/47 (4,3)	66/980 (6,7)	0,764
Extrasístoles ventriculars	28/933 (3,0)	1/47 (2,10)	29/47 (3,0)	1
Extrasístoles auriculars	15/933 (1,6)	2/47 (4,3)	17/980 (1,7)	0,194
Bloqueig AV 1° i 2° grau	38/933 (4,1)	2/47 (4,3)	40/980 (4,1)	1

Abreviacions: AV: aurícula -ventricular; HVE: criteris d'Hipertròfia de ventricle esquerra .

Ajustant per grup d'aleatorització basal i per risc SCORE/SCOREop (**Taula 17**), tampoc hi ha associació estadísticament significativa entre alteracions menors i presentació d'ECV en les dones.

Taula 17. Nivell de significació de diferència de presentació d'ECV amb presència d'alteracions menors respecte a classificació de risc per SCORE/SCOREop en dones.

	Ajustat	p valor
Alteració menor Total	1,00 (0,55-1,80)	0,981
Taquicàrdia sinusal	1,35 (0,19-8,84)	0,761
Profunditat Q	NA	
Duració Q	0,45 (0,06-3,31)	0,436
Alt. Inespecífica ST	1,30 (0,60-2,79)	0,506
T VI > V6	1,71 (0,52-5,58)	0,372
T i < III	NA	
HVE sense T negativa	NA	
Hemibloqueig anterior aïllat	0,51 (0,12-2,11)	0,353
Extrasístoles ventriculars	0,80 (0,11-5,79)	0,822
Extrasístoles auriculars	2,27 (0,54-9,52)	0,264
Bloqueig AV 1° i 2° grau Mobitz	0,72 (0,31-1,71)	0,462

Abreviacions: AV: aurícula -ventricular; HVE: criteris d'Hipertrofia de ventricle esquerra.

5.2.2. Alteracions majors

En les dones amb i sense alteracions majors (**Taula 19**) sols hi ha diferències estadísticament significatives en la classificació del risc CV per SCORE/SCOREop i en la presència de DM. A més, hi ha una major classificació de dones com a de risc CV alt entre les que presenten alteracions majors. No hi ha diferències estadísticament significatives en la resta de característiques.

Taula 19. Taula descriptiva dels grups de dones amb i sense alteració major a l'ECG.

Característiques Basals	Alteració Major			p-valor		
	No		Si		Total	
	n/N (%)		n/N (%)		n/N (%)	
N	774	N	206	N	980	
Edat	68,4 (5,6)		68,9 (5,4)	68,5 (5,6)		0,293
Grup control	261/774 (33,7)		71/206 (34,5)	332/980 (33,9)		
Grup oli	285/774 (36,8)		75/206 (36,4)	360/980 (36,7)		
Grup nous	228/774 (29,5)		60/157 (29,1)	288/980 (29,4)		0,980
SCORE/SCOREop	3,8 (3,2)		3,9 (3,0)	3,8 (3,2)		0,308
Score risc	603/757 (79,7)		144/201 (71,6)	747/958 (78,1)		
Baix-moderat <5%	106/757 (14,1)		49/201 (24,5)	155/958 (16,2)		
Alt 5-10%	48/757 (6,3)		8/201 (4,1)	56/958 (5,8)		
Molt alt >10%						0,001*
Fumador	38/774 (4,9)		13/206 (6,3)	51/980 (5,2)		
Ex fumador	57/774 (7,4)		9/157 (4,4)	66/980 (6,7)		
no fumador	679/774 (87,7)		184/157 (89,3)	863/980 (88,1)		0,243
Pes normal	31/676 (4,6)		9/184 (4,9)	40/860 (4,7)		
Sobrepès	261/676 (38,6)		69/184 (37,5)	330/860 (38,4)		
Obesitat	384/721 (56,8)		106/184 (57,)	490/860 (57,0)		0,955
IMC	30,1 (3,5)		30,0 (3,5)	30,1 (3,6)		0,942
Cintura	96,4 (9,7)		95,8 (9,6)	96,2 (9,5)		0,446
Ratio cintura/ altura	0,162 (0,001)		0,162 (0,002)	0,162 (0,001)		0,775
HTA	683/774 (88,2)		185/206 (89,8)	868/980 (88,6)		0,531
DM	365/774 (47,2)		81/206 (39,3)	446/980(44,6)		0,045*
HLP	594/774 (76,7)		155/206 (75,2)	749/980 (76,4)		0,652

Abreviacions: CV: cardiovasculars; DM: diabetis mellitus; HLP: hiperlipèmia; HTA: hipertensió arterial; IMC: Índex de Massa Corporal. *p-valor<0.05

Les dones amb alguna alteració major a l'ECG inicial tenen major risc de desenvolupar ECV. Individualment, les que tenen descens patològic de l'ST tenen 3 vegades més de

probabilitat de tenir ECV. Les que tenen fibril·lació auricular i les que tenen bloqueig de branca esquerra del feix de Hiss tenen set i quatre vegades major probabilitat, diferències de risc estadísticament significatives (**Taula 20**). A diferència de lo que ocorre en homes, en que només tenen augment de risc aquells amb alguna alteració major i/o criteris d'hipertrofia de ventricle esquerra. Per tant, es pot dir que la fibril·lació auricular i el bloqueig de branca esquerra son aïlladament factors de risc per les dones.

Taula 20. Anàlisi bivariant de la presentació d'ECV segons la presència d'alteració major a l'ECG en dones.

	Esdeveniment			p-valor
	No	Si	Total	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	N 933	N 47	N 980	
Alteració major Total	189/933 (20,3)	17/47 (36,2)	157/980 (16,0)	0,009*
Descens ST	41/933 (4,4)	6/47 (12,8)	47/980 (4,8)	0,009*
T invertida gegant	7/933 (0,8)	0/47 (0)	7/980 (0,7)	I
HVE amb T invertida	10/933 (1,1)	1/47 (2,1)	11/980 (1,1)	0,419
BBDHFH	41/933 (4,4)	2/47 (4,3)	43/980 (4,4)	I
BBEFH	27/933 (2,7)	5/47 (10,6)	32/980 (3,3)	0,015*
QTc allargat	65/933 (7,0)	6/47 (12,8)	71/980 (7,2)	0,132
Bloqueig AV de 2º grau Mobitz II o de 3º grau	0/933 (0)	0/47 (0)	0/980 (0)	I
QRS > 110	22/933 (2,4)	2/47 (4,3)	24/980(2,4)	0,321
Flutter auricular	5/933 (0,5)	0/47 (0)	5/980 (0,5)	I
Fibril·lació auricular	10/933 (1,1)	4/47 (8,5)	14/980 (1,40)	0,03*

Abreviacions: BBDHH: Bloqueig de branca Dreta del Feix de Hiss; BBEFH: bloqueig de branca esquerra del Feix de Hiss; HVE: criteris d'hipertrofia de ventricle esquerra.

Ajustant per grup d'aleatorització basal i per puntuació de risc cardiovascular SCORE/SCOREop (**Taula 21**), observam un augment del risc per tenir alteracions

majors (HR: 2,26.IC95%: 1,25-4,11). A més, aïlladament, el descens patològic de l'ST (HR:2,96.IC95%: 1,25-6,98), el bloqueig de branca esquerra del feix de Hiss (HR:3,61.IC95%: 1,40-9,30) i la fibril·lació auricular (HR:6,66.IC95%: 2,36-28,79), tenen associació estadísticament significativa, sent la darrera la que confereix més risc amb diferència. Atès l'increment de la incidència i prevalença de la fibril·lació auricular dels darrers anys, és un factor a considerar en la prevenció de la MCV. Les diferències que s'observen entre l'anàlisi en homes i en dones és que la magnitud del risc al tenir alteració major és una mica més elevada en el cas de les dones, el moderat major risc que confereix el descens de l'ST, el major risc pels homes al presentar HVE amb inversió d'ST i sobretot la important de diferència de risc al presentar FA de les dones respecte del homes (en els que no hi havia augment de risc)

Taula 21. Nivell de significació de diferència de presentació d'ECV amb presència d'alteracions majors ajustant per grup d'aleatorització basal Predimed i per risc SCORE/SCOREop.

	Ajustat	p valor
Alteració Major Total	2,26 (1,25-4,11)	0,007*
Descens ST	2,96 (1,25-6,98)	0,013*
T invertida gegant	NA	
HVE amb T invertida	1,56 (0,21-11,57)	0,660
BBDHFH	0,88 (0,21-3,68)	0,861
BBEFH	3,61 (1,40-9,30)	0,008*
QTc allargat	1,92 (0,81-4,55)	0,137
Bloqueig AV de 2º grau Mobitz II o de 3º grau	NA	
QRS > 110	1,88 (0,47-7,81)	0,380
Flutter auricular	NA	
Fibril·lació auricular	6,66(2,36-18,79)	<0,001*

Abreviacions: BBDHH: Bloqueig de branca Dreta del Feix de Hiss; BBEFH: bloqueig de branca esquerra del Feix de Hiss; HVE: criteris d'hipertròfia de ventricle esquerra.*p-valor<0.05

Existeixen en aquesta anàlisi, doncs, diferències entre sexes. Les dones presenten respecte als homes un menor augment de risc al tenir alteracions majors a l'ECG i amb el descens patològic de l'ST. En els homes, augmenta el risc al presentar allargament del QTc i bloqueig AV avançat, cosa que no ocorre en les dones, que augmenten de risc si tenen bloqueig complet de branca esquerra del feix de Hiss i sobretot, quan tenen fibril·lació auricular, que no ocorre en els homes.

En les dones, a la representació gràfica de la supervivència lliure d'ECV per regressió de Cox, s'observa una baixada al llarg del seguiment tal i com passava en els homes (encara que en homes de forma més intensa).

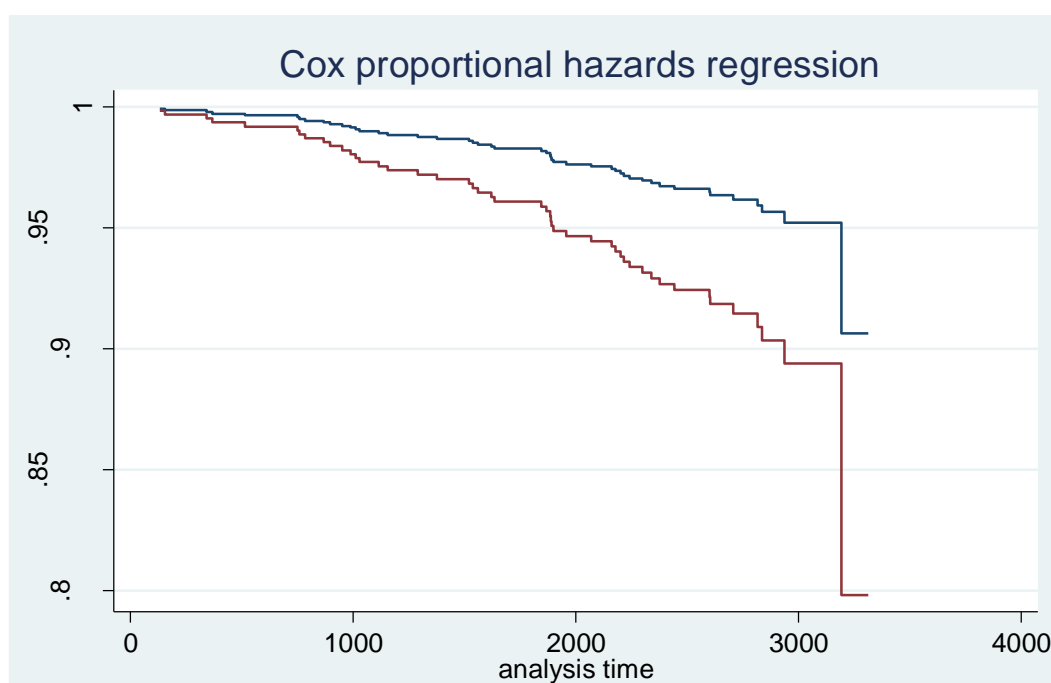


Figura 13. Disminució de supervivència lliure de malaltia al tenir una o més alteracions majors en dones, ajustant per grup d'aleatorització i per risc per SCORE/SCOREop per regressió de risc proporcional de Cox. La línia vermella representa la presència d'alteracions majors i la blava l'absència.

6. Anàlisi en individus amb risc CV moderat.

Analitzant aïlladament els individus que a l'inici de l'estudi presenten risc CV moderat, observem que no hi ha associació estadísticament significativa entre cap característica individual i la presència d'alteració major a l'EC, excepte amb la DM en que sí existeix aquesta diferència estadísticament significativa (**Taula 22**).

Taula 22. Anàlisi descriptiva dels individus de risc moderat CV amb i sense alteració major a l'ECG.

Característiques Basals	Alteració Major						p valor
	No		Si		Total		
	n/N (%)		n/N (%)		n/N (%)		
	N	837	N	206	N	1043	
Edat	65,62	(5,20)	66,38	(5,00)	65,80	(5,17)	0,065
Grup control	279/837	(33,3)	66/206	(32,0)	345/1043	(33,1)	
Grup oli	284/837	(33,9)	75/206	(36,4)	359/1043	(34,4)	
Grup nous	274/837	(32,7)	65/206	(31,6)	339/1043	(32,5)	0,799
Home	603/837	(72,0)	144/206	(69,9)	747/1043	(71,6)	
Dona	234/837	(28,0)	62/206	(30,1)	296/1043	(28,4)	0,542
Fumador	56/837	(6,7)	16/206	(7,8)	72/1043	(6,9)	
Ex-fumador	182/837	(21,7)	39/206	(18,9)	221/1043	(21,2)	
no fumador	599/837	(71,6)	151/206	(73,3)	750/1043	(71,9)	0,618
Pes normal	34/722	(4,70)	5/182	(2,7)	39/904	(4,3)	
Sobrepès	292/722	(40,4)	79/182	(43,40)	371/904	(41,0)	
Obesitat	396/722	(54,8)	98/182	(53,8)	494/904	(54,6)	0,442
IMC	29,86	(3,4)	29,76	(3,2)	29,84	(3,4)	0,680
Cintura	97,93	(9,8)	97,71	(9,8)	97,9	(9,8)	0,770
Ratio cintura/ altura	0,0163	(0,001)	0,0163	(0,002)	0,0163	(0,002)	0,968
HTA	720/837	(86,0)	179/206	(86,9)	899/1043	(86,2)	0,745
DM	364/837	(43,5)	66/206	(32,0)	430/1043	(41,2)	0,003
HLP	647/837	(77,3)	156/206	(75,7)	803/1043	(77,0)	0,631

Abreviacions: CV: cardiovasculars; DM: diabetis mellitus; HLP: hiperlipèmia; HTA: hipertensió arterial; IMC: Índex de Massa Corporal. *p-valor<0.05

Observem diferències estadísticament significatives entre la presentació d'ECV en els que tenen alteracions majors a l'ECG (35,9%) i els que no en tenen (19,1%). En aquest subgrup el QTc allargat (17,9% front a 7,8%), el bloqueig AV avançat (0% front a 2,6%) i el QRS major de 110 milisegons (2,4 front a 7,7%) són les alteracions que individualment presenten associació estadísticament significativa amb el desenvolupament d'ECV (**Taula 23**).

Taula 23. Anàlisi bivariant dels individus amb i sense alteració major que presenten esdeveniment CV i que no en presenten.

	Esdeveniment			p-valor	
	No		Si		Total
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
N	1004	N 39	N 443		
Alteració major Total	192/1004 (19,1)	14/39 (35,9)	206/1043 (19,8)	0,01*	
Descens ST	37/1004 (3,7)	4/39 (10,3)	41/1043 (3,9)	0,062	
T invertida gegant	5/1004 (0,5)	0/0 (0)	5/1043 (0,5)	1	
HVE amb T invertida	7/1004 (0,7)	1/39 (2,6)	8/1043 (0,8)	0,190	
BBDHH	42/1004 (4,2)	2/39 (5,1)	44/1043 (4,2)	0,678	
BBEHH	19/1004 (1,9)	2/39 (5,1)	21/1043 (2,0)	0,183	
QTc allargat	78/1004 (7,8)	7/39 (17,9)	85/1043 (8,1)	0,023*	
Bloqueig AV de 2° grau Mobitz II o de 3° grau	0/1004 (0)	1/39 (2,6)	1/1043 (0,1)	0,037*	
QRS > 110 msec	24/1004 (2,4)	3/39 (7,7)	27/1043 (2,6)	0,041*	
Flutter auricular	3/1004 (0,3)	0/39 (0)	3/1043 (0,3)	1	
Fibril·lació auricular	12/1004 (1,2)	0/39 (0)	12/1043 (1,2)	1	

Abreviacions: BBDHH: Bloqueig de branca Dreta del Feix de Hiss; BBEFH: bloqueig de branca esquerra del Feix de Hiss; HVE: criteris d'hipertrofia de ventricle esquerra. *p-valor<0.05

A la **Figura 14** observam la representació gràfica de la supervivència observada per mètode de *Kaplan i Meier* que mostra la disminució estadísticament significativa (Log

rank test $p=0.003$) de la supervivència lliure d'esdeveniment al presentar alteració major a l'ECG en els individus amb risc cardiovascular previ moderat.

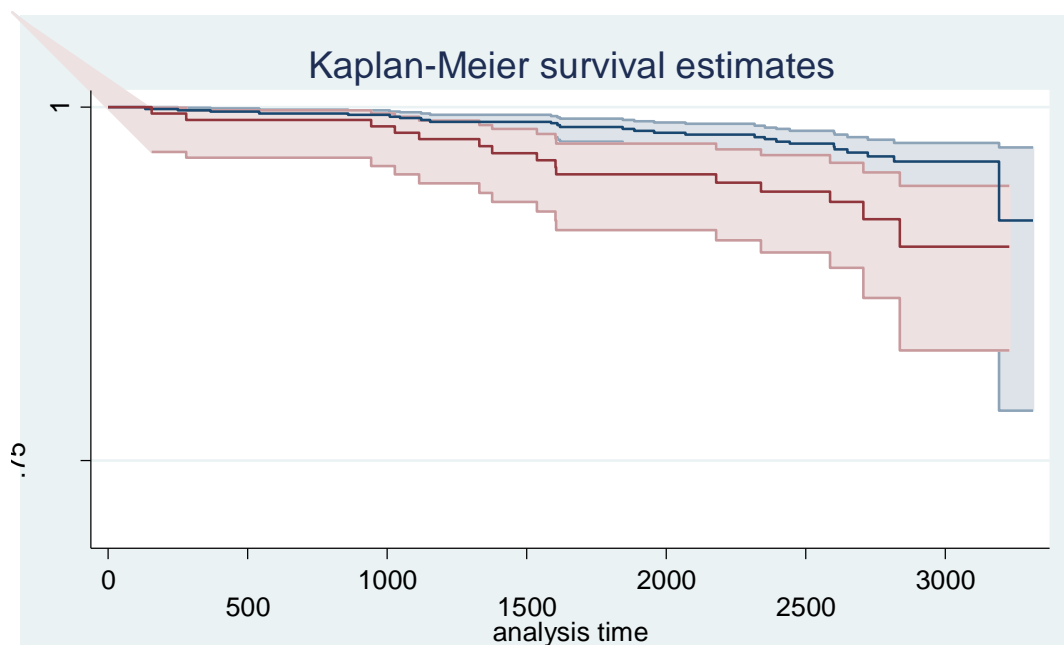


Figura 14. Disminució de supervivència lliure d'ECV per corba de Kaplan i Meier al presentar alteració major a l'ECG en risc moderat. La línia vermella representa la presència d'alteracions majors i la blava l'absència.

7. Discriminació en la predicció de risc CV de les alteracions majors de l'ECG.

Per calcular si la incorporació de la lectura de l'ECG a la valoració del risc CV suposa una millora de la capacitat de predicció s'analitza la discriminació de la prova (identificació correcta dels individus que patiran efectivament un esdeveniment cardiovascular) mitjançant l'AUC o estadístic C, l'índex de Harrels, el NRI (*Net Reclassification Index*) i l'IDI (*Integrated Discrimination Index*). A continuació es mostren els resultats pel total de la mostra i per cada un dels submostres analitzades.

L'anàlisi de la discriminació s'ha realitzat sols per els criteris majors considerant que la pèrdua de significació estadística de l'associació entre ECV i alteracions menors al ajustar per grup d'aleatorització basal i puntuació de la funció de risc

SCORE/SCOREop indica que no modifica l'associació o que no son un factor de risc independent.

7.1. Alteració major en el conjunt de la mostra.

La capacitat de discriminació de les alteracions majors en la predicció dels esdeveniments cardiovasculars obtinguda és pròxima a 0,6 (**Taula 24**), que es considera una capacitat moderada / baixa, essent estadísticament significativa. La seva sensibilitat és baixa, l'especificitat moderada, el Valor predictiu positiu molt baix i el Valor predictiu negatiu (VPN) elevat. L'índex de Harrels que avalua la discriminació també té un valor moderat (0,597) i estadísticament significatiu.

Taula 24. Validesa i discriminació de l'ECG en la predicció d'ECV.

Paràmetre	Valor	IC 95%
AUC	0,594	(0,546 - 0,641)
Sensibilitat %	41,7	(32,3 - 51,5)
Especificitat %	77,1	(75,0 - 79,1)
Valor predictiu positiu %	10,7	(7,90 - 14,0)
Valor predictiu negatiu %	95,3	(94,0 - 96,3)
Harrels c índex	0,597	(0,549 - 0,645)

A la **Figura 15** es representa gràficament aquesta capacitat de discriminació de les alteracions majors per AUC. La presència d'alteracions majors a l'ECG en una persona de les característiques de l'estudi indicarà una moderada major probabilitat de presentació d'ECV.

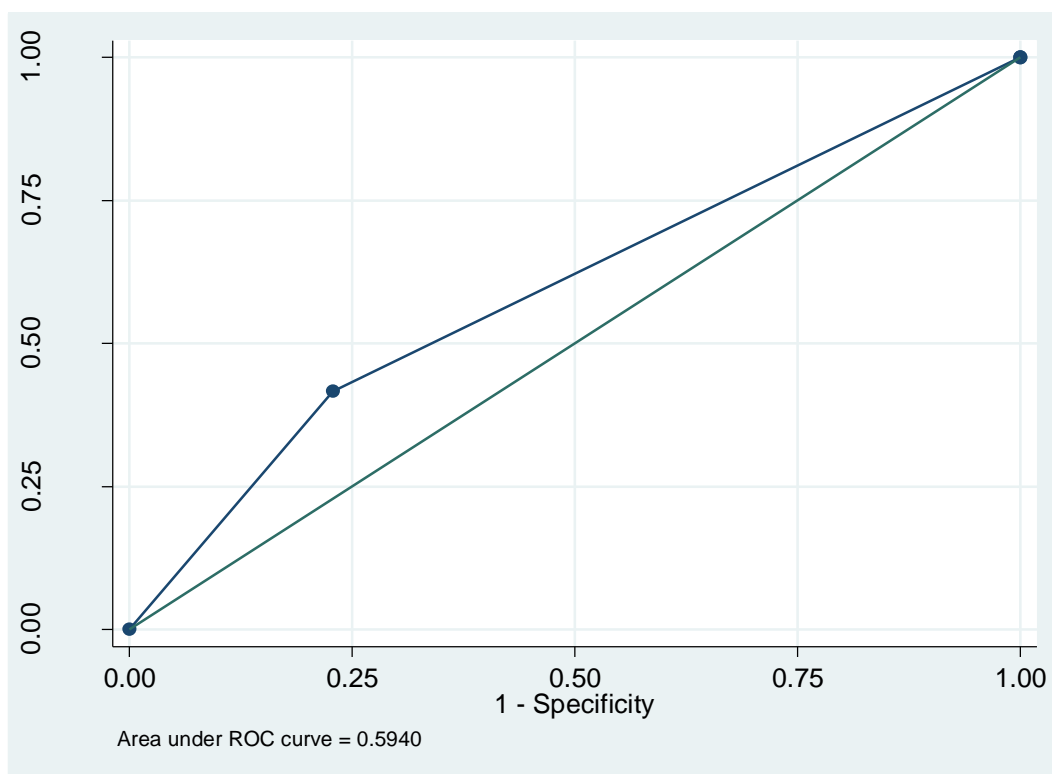


Figura 15. Representació gràfica de la corba ROC d'alteració electrocardiogràfica major per el conjunt de la mostra.

La capacitat de discriminació de l'equació SCORE/SCOREop per la predicció d'ECV en la mostra de pacients d'aquest estudi és de 0,677, que millora quan s'incorporen les alteracions majors de l'ECG a l'equació de risc fins a 0,694. No obstant, quan es comparen ambdues corbes (**Figura 16**), s'observen les diferències amb tendència a la significació estadística (Prob. >chi2 =0.0528) sense arribar a ser-ho. La presentació d'alteracions majors a l'ECG no prediu millor el risc CV que la funció SCORE/SCOREop sola.

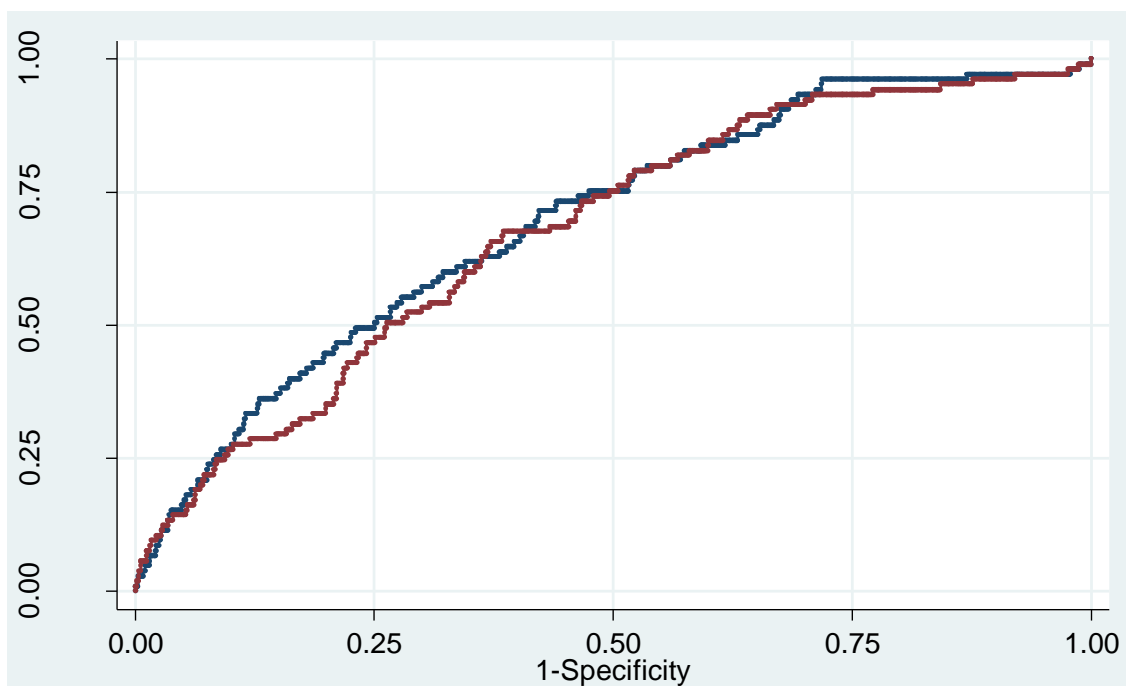


Figura 16. Comparació de les corbes AUC de funció SCORE/SCOREop sola afegint les alteracions majors a l'ECG. Funció SCORE sola (línia vermella): Area 0.6767; Funció SCORE amb alteracions majors (línia blava): Area 0.6942.

A la **Taula 25** es mostra la classificació de risc CV baix, alt i mitjà dels individus amb i sense ECV utilitzant la funció SCORE/SCOREop sola i afegint la presència d'alteracions majors electrocardiogràfiques.

Taula 25. Reclassificació del risc de la equació SCORE/SCOREop afegint la presència de criteri Major a la equació.

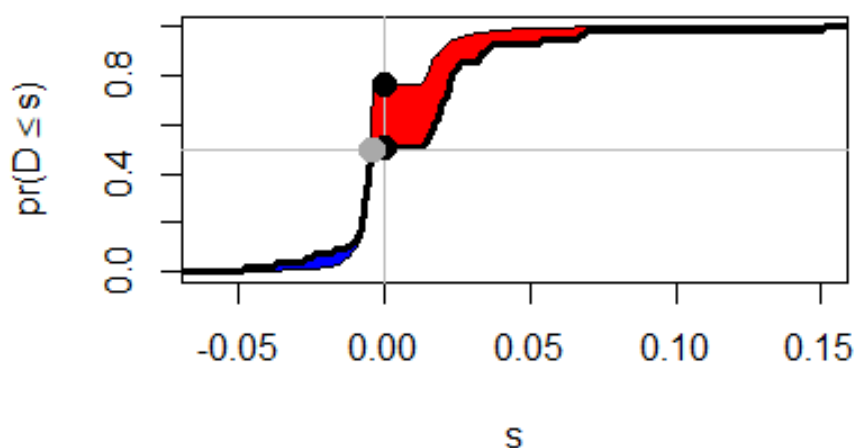
SCORE/SCOREop sense Criteri major	SCORE/SCOREop amb Criteri Major			
	Freqüència % fila	<5 %	5-10 %	>10%
Pacients amb esdeveniment cardiovascular				
<5 %	31 (81,6)	7 (18,4)	0 (0)	38
5-10 %	0 (0)	25 (65,8)	13 (34,2)	38
>10	0 (0)	0 (0)	29 (100)	29
Total	31	32	42	105
Pacients sense esdeveniment cardiovascular				
<5 %	910 (91,4)	86 (8,6)	0 (0)	996
5-10 %	0 (0)	314 (79,9)	79 (20,1)	393
>10	0 (0)	0 (0)	186 (100)	186
Total	910	400	265	1575

En els individus amb ECV, un 18,4% passen de risc moderat/baix a risc alt i un 34,2% passen de risc alt a molt alt al aplicar la presència d'una o més alteracions majors a l'ECG basal. Aquests individus milloren la predicció de l'ECV que presentaren durant el seguiment. Dels individus sense ECV, un 8,6% passen de risc moderat/baix a risc alt i un 20,1 % de risc alt a risc molt alt. Aquests individus empitjoren la seva classificació al predir-se el risc d'un esdeveniment que no s'ha produït durant el seguiment. El balanç d'aquests canvis ens dona els índexs NRI i IDI tal com apareix a la **Taula 26**.

Taula 26. NRI, IDI i IDI relatiu per la mostra global.

Índex	Valor	Error estàndard	p-valor
NRI	0,09	0,044	0,01
Índex	Valor	Interval de confiança	p-valor
IDI	0,01	0,001 – 0,028	0,001
IDI relatiu	0,01	0,041 – 0,189	0,189

Els índexs NRI i IDI reflecteixen una millora de la discriminació de forma moderada/dèbil estadísticament significativa. La representació gràfica de l'IDI es mostra a la **Figura 17**.

**Figura 17.** Representació gràfica de l'IDI en el conjunt de la mostra.

7.2. Alteracions majors en homes

Taula 27. Validesa i discriminació de les alteracions majors en l'ECG en la predicció d'ECV en homes.

Paràmetre	Valor	IC 95%
AUC	0.598	(0,533 - 0,663)
Sensibilitat %	45,9	(33,1 - 59,2)
Especificitat %	73,7	(70,3 - 76,9)
Valor predictiu positiu %	13,0	(8,83 - 18,3)
Valor predictiu negatiu %	94,1	(91,8 - 95,9)
Harrels c índex	0.604	(0,541 - 0,669)

En els homes, l'AUC és estadísticament significativa i una mica major que a la mostra total. La sensibilitat és més gran que en el conjunt de la mostra, l'especificitat és menor, el VPP major i el VPN similar. A la **Figura 18** s'observa la seva representació gràfica. L'índex de Harrels és major que la mostra global, el qual indica major capacitat de discriminació en aquest subgrup.

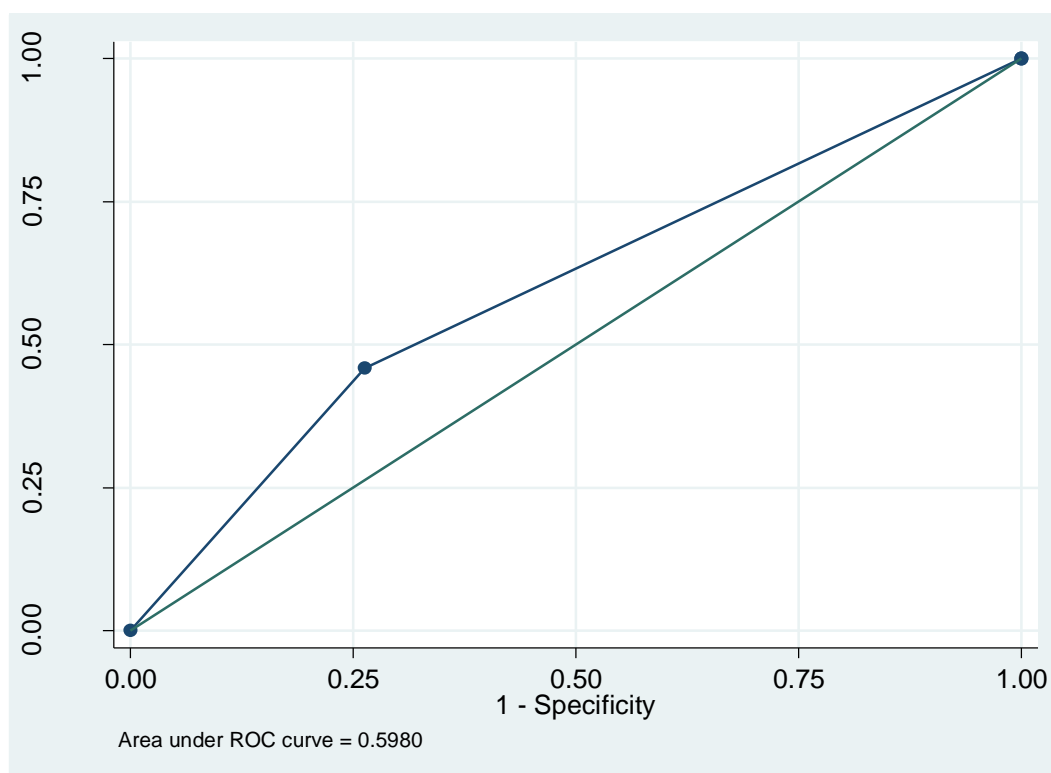


Figura 18. Representació gràfica de la corba ROC de la presència d'alteració electrocardiogràfica major en homes.

A la **Figura 19** observem un lleuger increment de l'AUC quan s'incorpora la presència d'alteracions majors que no tenen significació estadística ($\text{Prob} > \chi^2 = 0.0860$). És a dir, analitzat per AUC la incorporació de les alteracions majors no es discrimina millor la presentació futura dels ECV.

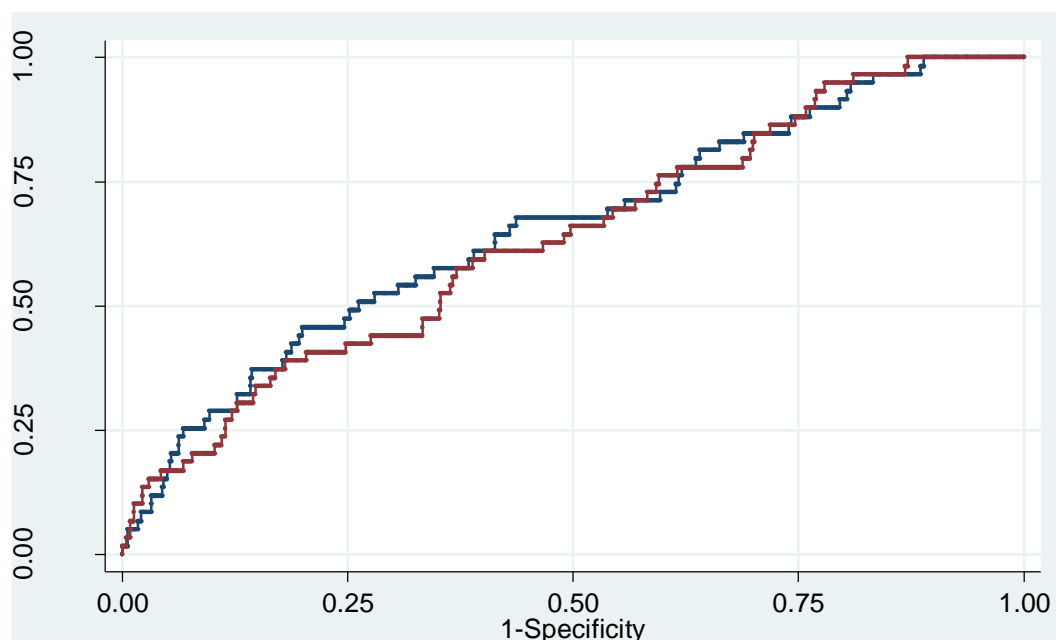


Figura 19. Comparació de les corbes ROC de funció SCORE/SCOREop sola i afegint les alteracions majors a l'ECG en homes. Funció SCORE sola (línia vermella): Area 0.6354; Funció SCORE amb alteracions majors (línia blava): Area 0.6562.

A la **Taula 28** es mostra la classificació de risc d'individus amb i sense esdeveniment usant la funció SCORE/SCOREop sola i afegint la presència d'alteracions majors a l'ECG.

Taula 28. Reclassificació del risc de la equació SCORE/SCOREop afegint la presència de criteri Major a la equació en homes.

SCORE/SCOREop sense Criteri major	SCORE/SCOREop amb Criteri Major			
Freqüència % fila	<5 %	5-10 %	>10	total
Pacients amb esdeveniment cardiovascular				
<5 %	12 (75,0)	4 (25,0)	0 (0)	16
5-10 %	0 (0)	13 (65,0)	7 (35,0)	20
>10	0 (0)	0 (0)	23 (100)	23
Total	12	17	30 (0)	59
Pacientes sense esdeveniment cardiovascular				
5 %	245 (87,5)	35 (12,5)	0 (0)	280
5-10 %	0 (0)	218 (82,30)	47 (17,7)	265
>10	0 (0)	0 (0)	137 (100)	137
Total	324	315	43	682

Dels homes que presenten ECV, un 25% passen de risc moderat/baix a risc alt i un 35% de risc alt a molt alt, és a dir, milloren la seva classificació per predir un ECV que es presenta. Entre els que no presenten esdeveniment, un 12,5% passen de risc moderat/baix a alt i un 17,7% de risc alt a molt alt, és a dir, empitjoren la seva classificació per predir un ECV que no es presenta durant el seguiment. Els índexs NRI i IDI calculats es mostren a la **Taula 29**.

Taula 29. NRI, IDI i IDI relatiu per homes.

Index	Valor	Error estàndard	p-valor
NRI	0,07	0,057	0,251
Index	Valor	Interval de confiança	p-valor
IDI	0,014	0,001 – 0,039	0,001
IDI relatiu	0,026	0,00– 0,058	<0,001

L'NRI és d'un valor moderat sense significació estadística. D'altra banda, l'IDI i IDI relatiu són de magnitud moderada amb significació estadística. L'IDI valora una millora en la discriminació que no és valorada per l'AUC ni per l'NRI. A la **Figura 20** es representa gràficament la millora en la discriminació en IDI.

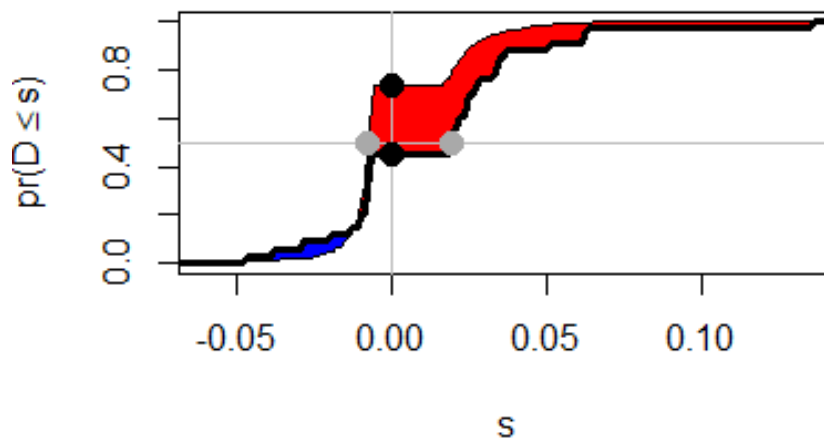


Figura 20. Representació gràfica de l'IDI en homes.

7.3. Alteracions majors en dones.

En les dones l'AUC per la presència d'alteracions majors és menor que en els homes i que el del conjunt de la mostra, però continua essent estadísticament significativa. La sensibilitat és menor que en el conjunt de la mostra i més que en els homes, l'especificitat major que en el conjunt de la mostra i que en els homes, el VPP menor i més intensament que en els homes i el VPN lleugerament major que en el conjunt de la mostra i que en els homes. L'índex de Harrels és lleugerament menor que el de la

mostra global i amb major diferència amb el dels homes, que indica menor discriminació.

Taula 30. Validesa i discriminació de les alteracions majors en l'ECG en la predicció d'ECV en dones.

Paràmetre	Valor	IC 95%
AUC	0,586	(0,523 - 0,664)
Sensibilitat %	37,5	(24,0 - 52,6)
Especificitat %	79,8	(77,1- 82,3)
Valor predictiu positiu %	8,61	(5,18 - 13,3)
Valor predictiu negatiu %	96,2	(94,6- 97,4)
Harrels c índex	0,585	(0,513 - 0,657)

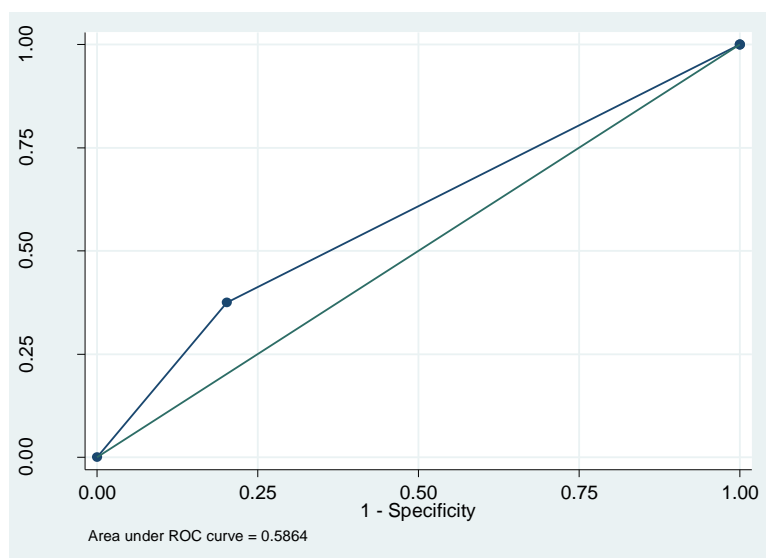


Figura 21. Representació de la corba ROC de la presència d'alteració electrocardiogràfica major en dones.

L'AUC de les dones es representa a la figura 18, és lleugerament menor que en els homes i en el conjunt de la mostra (**Figura 21**).

A la **Figura 22** observem la comparació de corbes ROC amb i sense incorporació d'alteració major a l'anàlisi, el lleu increment experimentat no és estadísticament significatiu ($\text{Prob} > \chi^2 = 0.2202$).

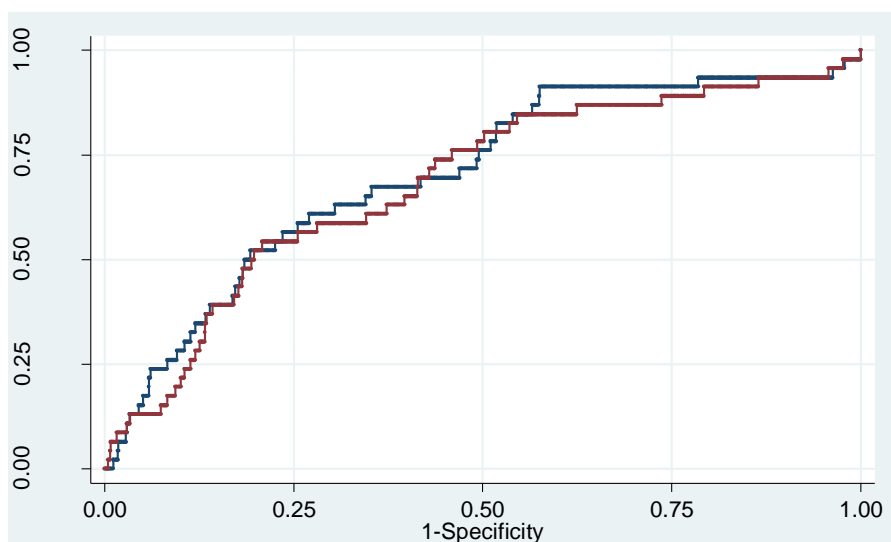


Figura 22. Comparació de les corbes ROC de funció SCORE/SCOREop sola i afegint les alteracions majors a l'ECG en dones. Funció SCORE/SCOREop sola (línia vermella):

Area 0.6827; Funció SCORE/SCOREop amb alteracions majors (línea blava): Area 0.7029.

La classificació del risc CV de dones a la funció SCORE/SCOREop sola i considerant la presència d'alteracions majors a l'ECG es mostra a la **Taula 31**.

Taula 31. Reclassificació del risc de la equació SCORE/SCOREop afegint la presència de criteri Major a la equació en dones.

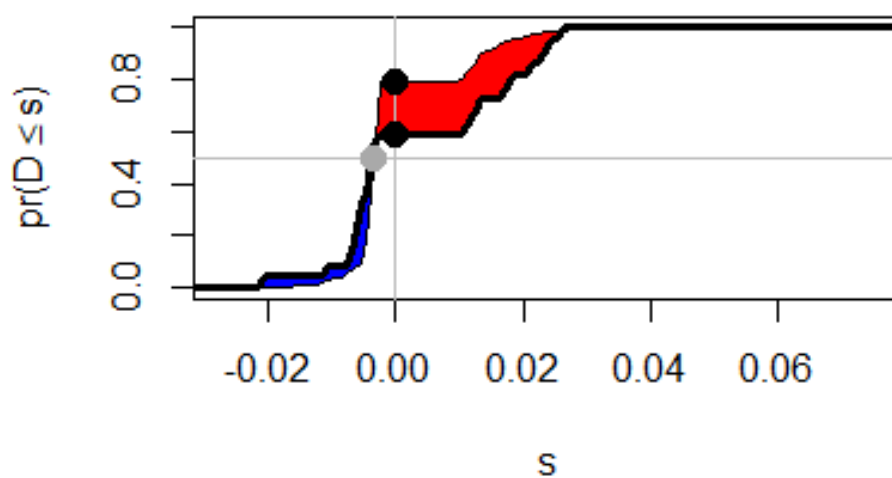
SCORE/SCOREop sense Criteri major	SCORE/SCOREop amb Criteri Major			
Freqüència % fila	<5 %	5-10 %	>10	total
Pacients amb esdeveniment cardiovascular				
<5 %	19 (86,4)	3 (13,6)	0 (0)	22
5-10 %	0 (0)	12 (66,7)	6 (33,3)	18
>10	0 (0)	0 (0)	6 (100)	6
Total	19	15	12(0)	46
Pacients sense esdeveniment cardiovascular				
<5 %	665 (92,9)	51 (7,1)	0 (0)	716
5-10 %	0 (0)	96 (75,0)	32 (25,0)	128
>10	0 (0)	0 (0)	49 (100)	49
Total	665	147	81	893

Un 13,6% de les dones que presenten esdeveniment passen de risc moderat/baix a risc alt i un 33,6% de risc alt a molt alt, milloren la predicció. A més, en les que no presenten esdeveniment, un 7,1% passen de risc moderat/baix a alt i un 25% de risc alt a molt alt. Els índexs NRI i IDI calculats es mostren a la **Taula 32**.

Taula 32. NRI, IDI i IDI relatiu per dones.

Índex	Valor	Error estàndard	p-valor
NRI	0,12	0,12	0,12
Índex	Valor	Interval de confiança	P -valor
IDI	0,004	-0,019 – 0,019	0,279
IDI relatiu	-0,001	-0,002– 0,040	0,657

En les dones, les diferències en els índexs NRI, IDI i IDI no obtenen significació estadística. A la **Figura 23** es representa la diferència de discriminació per IDI.

**Figura 23.** Representació gràfica de l'IDI en dones.

7.4. Alteracions majors en individus de risc CV moderat

Considerant només els individus de risc CV moderat, l'AUC és menor que en el conjunt de la mostra, la sensibilitat és menor, l'especificitat major, el VPP menor i el VPN semblant. L'índex de Harrels és també menor que en el conjunt de la mostra i en els altres subgrups.

Taula 33. Validesa i discriminació de les alteracions majors en l'ECG en la predicció d'ECV en persones amb risc CV moderat.

Paràmetre	Valor	IC 95%
AUC	0,558	(0,438 - 0,677)
Sensibilitat %	31,30	(11,0 - 58,7)
Especificitat %	80,30	(75,3 - 84,6)
Valor predictiu positiu %	7,81	(2,6 - 17,3)
Valor predictiu negatiu %	95,6	(92,3 - 97,8)
Harrels c índex	0,566	(0,447 - 0,685)

En la **Figura 24** es pot observar la discriminació de les alteracions majors en les persones amb risc CV moderat . En aquestes persones la discriminació de les alteracions majors és més propera al valor 0,50, el que indica una capacitat discriminativa més baixa en aquest subgrup.

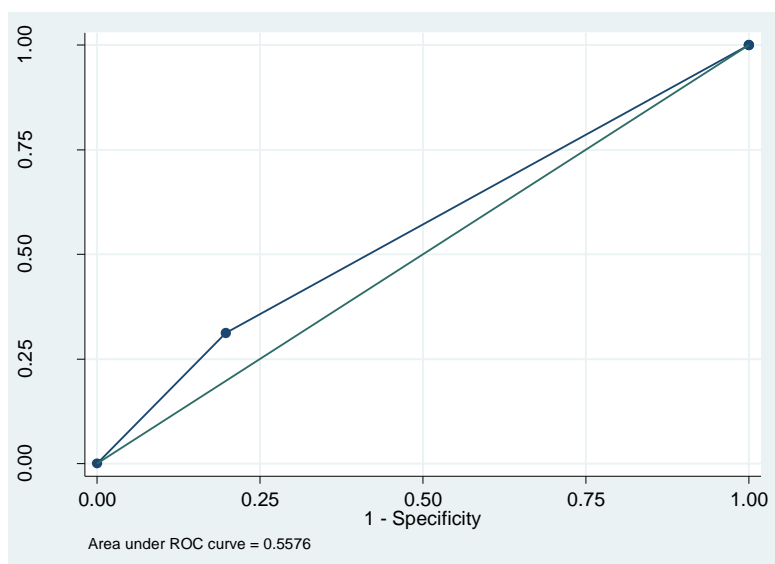


Figura 24. Representació de la corba ROC de la presència d'alteració electrocardiogràfica major en persones de risc CV moderat.

A la **Figura 25** es pot observar la diferència entre les dues corbes ROC, amb funció SCORE/SCOREop sola i considerant també alteracions majors a l'ECG, es veu que no es produeix en aquest subgrup una augment sensible en la discriminació i que no es adísticament significativa ($\text{Prob} > \chi^2 = 0.4503$).

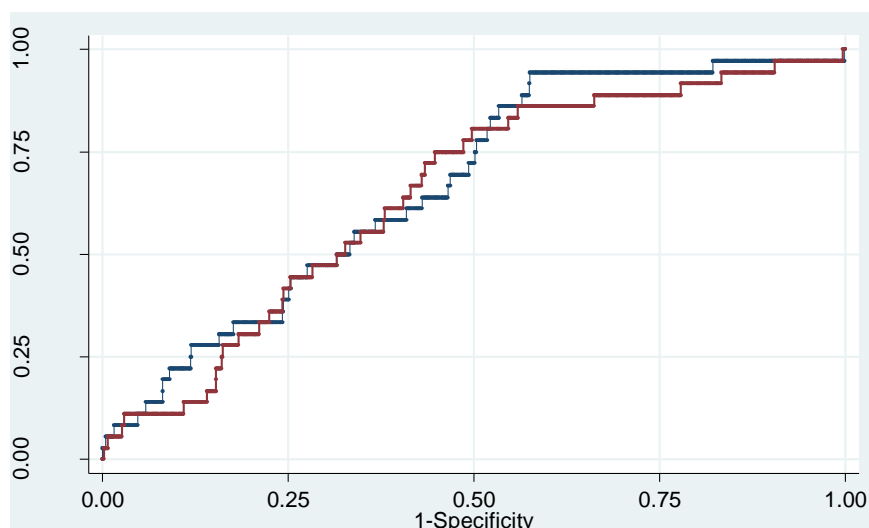


Figura 25. Comparació de les corbes ROC de funció SCORE/SCOREop sola i afegint les alteracions majors a l'ECG en individus de risc CV moderat. Funció

SCORE/SCOREop sola (línia vermella): Area 0.6465; Funció SCORE/SCOREop amb alteracions majors (línea blava): Area 0.668.

En aquest grup no reclassifiquem individus als ser tots de la mateixa classe i per tant no és aplicable el NRI, per tant sols es calcula IDI i IDI relatiu, el quals no obtenen significació estadística.

Taula 34. IDI i IDI relatiu per individus amb risc CV moderat.

Índex	Valor	Interval de confiança	p-valor
IDI	0,005	0,00 – 0,026	0,060
IDI relatiu	-0,001	-0,002 – 0,036	0,876

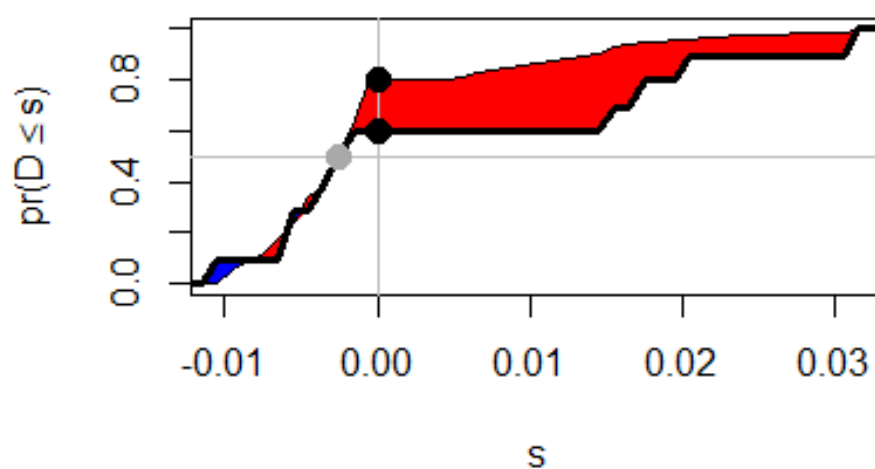


Figura 26. Representació gràfica de l'IDI en individus de risc moderat.

VI. Discussió



Les MCV són un greu problema sanitari global. Es calcula que en 2040 moriran en el món prop de 21,9 milions de persones per MCV, majoritàriament per cardiopaties i malaltia cerebrovascular. A més, es preveu que continuï essent la principal causa de mort i la primera causa d'anys de vida perduts provocant la pèrdua de 326,3 milions d'anys (1,2). Per tant, la recerca sobre la prevenció centrada en els factors de risc que determinen el seu desenvolupament continua essent un dels objectius clau del sistema sanitari per poder definir més selectivament pautes i graus d'actuació dins l'àmbit clínic d'acord amb el perfil de risc de cada individu.

L'estudi Interheart (45), publicat a l'any 2004, mostrava que el 90% del risc poblacional era determinat per 9 factors (tabac, apolipoproteïnes B/AI, HTA, DM, obesitat abdominal, factors psicosocials, consum de fruites i vegetals, consum d'alcohol i activitat física). La MCV és una malaltia complexa amb un origen multifactorial. La identificació de nous biomarcadors és crucial per la identificació precoç i la prevenció primària de la malaltia (154).

D'altra banda, s'han identificat nous biomarcadors de risc CV, com la Proteïna C reactiva d'alta sensibilitat, la homocisteïna, la interleucina 6, la síndrome d'Apnea del Son, el pèptid B natriurètic i les apolipoproteïnes. S'ha estudiat i es continua estudiant la seva aportació a la prevenció de la MCV (61), encara que no s'han desenvolupat indicacions concrets d'aplicació de forma generalitzada ni s'han incorporat més que alguna d'elles a funcions de risc establertes, probablement perquè la seva aportació és quantitativament moderada, per la dificultat d'aplicació rutinària en la pràctica clínica de molts d'ells i per la dificultat d'obtenció de dades sòlides en amples poblacions. D'aquesta manera, continua en avaluació el seu paper i valor, afegint-se als factors de risc clàssics. Graversen *et al.* (2016) analitzaren la contribució de 19 marcadors (entre els que hi havia PCR d'alta sensibilitat, alteracions a l'ECG, alteració del FEV1, HDL colesterol, apolipoproteïnes A i B, IMC, triglicèrids, història familiar de CI, fibrinogen, etc.) i, a pesar de demostrar-se la forta relació amb la producció d'ECV, sols es produïa una petita millora en la discriminació del càlcul del risc CV en 15 d'ells (155).

Les anormalitats electrocardiogràfiques podrien esser una identificador precoç de desenvolupament de malaltia i predir l'aparició d'ECV. Al ser l'electrocardiograma un eina clínica aplicada de forma fàcil i generalitzada, utilitzada quotidianament en tots els nivells de sistema sanitari, podria suposar una contribució rellevant a la prevenció del

risc CV. L'estudi realitzat per aquesta tesi ho analitza en el nostre entorn pròxim, en població mediterrània amb les característiques pròpies que posseeix envers la MCV. Aquest estudi es centra en població de mitjà i alt risc CV perquè l'impacte obtingut d'una actuació sobre aquesta franja de població pot ser alt i d'elevat rendiment, ja que és quantitativament elevat dins el conjunt de la població.

Inicialment, l'estudi de Framingham l'any 1948 va incorporar en els seus criteris, l'hipertrofia de ventricle esquerra com un factor de risc CV, però després es varen excloure de la funció de risc per la seva relació directe amb altres factors de risc com la HTA i la seva moderada sensibilitat i especificitat que li restava poder com a factor independent (156,157). Posteriorment, Cedres *et al.* (1982) (127) realitzaren un estudi en tres cohorts de treballadors de mitjana edat de Chicago amb l'objectiu d'avaluar l'associació entre alteracions de l'ECG i la mortalitat coronària, CV i per totes les causes, independentment dels factors de risc clàssics (HTA, tabaquisme i HLP). En les 3 cohorts trobaren associació entre alteracions menors i majors ajustades per edat, TAD, HLP, consum de tabac i mortalitat. Les Hazards Ratios obtingudes foren per alteracions menors (HR CPGC =1,37 IC95% 1,15-1,67; HR CWEC= 1,44 IC95% 1,12-1,84 i HR DHADP=1,19 IC95% (0,89-1,60)) i per alteracions majors (HR CPGC =3,28 IC95% 2,44-4,41; HR CWEC=1,35 IC95% 1,00-1,81 i HR DHADP=1,93 IC95% (1,34-2,79).

S'han realitzat altres estudis en diferents àmbits i poblacions, els més rellevants citats a la introducció, obtenint dades que confirmen aquesta associació entre les alteracions a l'ECG i la presentació posterior d'esdeveniments. No obstant, hi ha escasses dades en població mediterrània i pocs estudis es centren en població de risc mitjà-alt, la majoria inclouen població general i de mitjana edat.

El present estudi utilitza una mostra de pacients inclosos en l'estudi Predimed. Aquest estudi multicèntric es realitzà entre 2003 i 2009 a diferents comunitats autònomes de l'estat espanyol, incloent 7.447 persones entre 55 i 80 anys sense MCV, però amb risc mitjà – alt de patir-la. Els participants es varen aleatoritzar en 3 grups d'intervenció (grup control amb dieta baixa en greixos, grup de dieta mediterrània suplementada amb nous i grup de dieta mediterrània suplementada amb oli d'oliva verge) per demostrar beneficis de la dieta mediterrània en la prevenció de la MCV. El rigorós procés d'inclusió i exclusió propi d'un assaig clínic, el procés d'aleatorització dels

individus, el procés exhaustiu de recollida de dades, la rigorosa d'identificació i registre d'ECV i el baix nombre de pèrdues durant el seguiment (11,3%), garanteixen una elevada validesa interna. Els resultats de l'estudi es publicaren a 2013 (89), i en 2018 (146) es va publicar una revisió dels resultats amb idèntiques conclusions, la reducció estadísticament significativa del risc CV amb la dieta mediterrània suplementada amb oli d'oliva verge o amb nous. (HR:0,70. IC95%: 0,54-0,92).

La submostra d'individus del PREDIMED utilitzada en aquesta tesi està constituïda pels reclutats en 3 dels nodes o unitats organitzatives de reclutament de l'estudi, les de Reus, Pamplona i Palma. Aquests nodes foren elegits per tenir a disposició de forma ordenada i accessible còpies dels ECG d'inclusió a l'estudi de tots els individus. El total d'individus reclutats en aquests nodes és de 2.417 persones, dels quals s'han pogut incloure a la tesi 1.752. S'excloueren 369 per no haver-hi una data clara de realització de l'ECG (i per tant no poder assegurar que l'ECG fos anterior a un possible ECV) i 296 l'ECG per no ser clarament llegible l'ECG, al estar incomplet o borrós. Al no ser la inclusió en la submostra d'aquesta tesi aleatòria del conjunt d'individus de l'estudi PREDIMED, el primer pas ha estat valorar les característiques entre aquesta la mostra i la submostra per descartar possibles biaixos de selecció. No s'observen diferències importants entre elles. És important mencionar el major nombre d'esdeveniments CV a aquesta tesi en comparació amb la publicació original de PREDIMED (89), això és degut a que l'estudi ha continuat recollint dades i, per tant, el període d'observació és més llarg en aquesta tesi, incloent dades fins el 30 de setembre de 2014 .

Les alteracions de l'ECG identificades s'han classificat d'acord amb la codificació de Minnesota (122), emprada habitualment des del seu disseny en els estudis epidemiològics de MCV, aquesta codificació permet sistematitzar les alteracions i classificar-les en menors i majors segons la seva possible transcendència clínica, disminuint la variabilitat "inter" i "intra" lectors i facilitant la comparabilitat entre estudis. S'ha inclòs alguna altre alteració que ha demostrat més recentment la seva relació amb la MCV (147-149).

La lectura i classificació dels ECG ha estat realitzada per l'autor i validada per un estudi d'anàlisi de concordança Kappa d'una submostra per les alteracions majors amb un expert electrocardiografista, co-director de la tesi. La concordança global obtinguda és elevada pel conjunt d'alteracions majors i per la majoria d'elles individualment (T

invertida gegant =1, criteris d'hipertròfia de ventricle esquerra =1, bloqueig de branca dreta del Feix de Hiss=0,857, bloqueig de branca esquerra del feix de Hiss= 1 i fibril·lació auricular= 0,798). El descens de l'ST va presentar una menor concordança, essent les discrepàncies presentades més freqüents entre l'alteració no específica (criteri menor) i alteració patològica de l'ST (criteri major). La valoració del segment ST en persones asimptomàtiques es de difícil detecció, sobre tot a nivells de 0,05 mV en el punt J, cosa que es reflexa en els estudis publicats on les alteracions de la repolarització solen obtenir valors Kappa de concordança més baixos entre els diferents paràmetres de l'ECG. Algunes variables no es varen poder analitzar pel petit nombre de casos a la submostra de càlcul de concordança. La literatura publicada al respecte mostra grans variacions en la precisió de la lectura de l'ECG en el context clínic, una estimació precisa de com poden variar els nostres resultats en el context clínic no és possible. A més, existeixen escassos estudis sobre concordança en la lectura d'ECG entre metges de família i cardíologs a Espanya, Moreno *et al.* (1995) (158) troben una concordança global moderada (K=0,52. IC95%: 0,50-0,54) i una concordança dèbil per les alteracions de la repolarització (K=0,32. IC95%: 0,27-0,38) i per les alteracions de la conducció ventricular (K=0,36. IC95%: 0,29-0,42) i molt dèbil per les alteracions de la unió auriculo ventricular (K=0,17. IC95%: 0,06-0,27). Més recentment Martin-Rioboó *et al.* (2009) (159) estudien la concordança en el diagnòstic electrocardiogràfic d'hipertròfia ventricular esquerra trobant una concordança entre metges de família i cardíologs dèbil (K=0,378. IC95%: 0,272-0,486). En una revisió àmplia sobre estudis a diferents països entre diferents especialistes, incloent metges de família, internistes i cardiologia, i amb nivells de formació, Salerno *et al.* (2003) (160) troben moderada concordança (K=0,58) entre residents de cardiologia i cardíologs i dèbil entre cardíologs (K=0,38) pel descens de l'ST, bona (K=0,63) per inversió de T i molt bona (K=0,84) per bloqueig de branca.

Per altra banda, el càlcul del risc CV s'ha basat en la funció SCORE/SCOREop per ser la recomanada per les Societats Europees de Cardiologia i d'Arteriosclerosi a la seva guia de 2019 pel maneig de les dislipidèmies per la reducció del risc CV (161) i per adaptar-se a la franja d'edat de l'estudi Predimed. A pesar de que hi ha estudis que mostren una certa sobreestimació del risc per la funció SCORE/SCOREop en la població del nostre àmbit, l'estimació és acceptable per la presa de decisions en prevenció (162).

Amb la finalitat d'avaluar la capacitat predictiva, s'ha analitzat la discriminació de les alteracions electrocardiogràfiques majors i la millora que pot suposar la seva adició usant tres mètodes. El primer, el més usat, és l'AUC o estadístic C i l'índex C de Harrells i la comparació de corbes ROC per avaluar la millora de la discriminació, i dos mètodes més, recentment dissenyats per Pencina *et al.* (2008) que són el NRI i l'IDI. Aquests dos darrers milloren la baixa "sensibilitat" (en el sentit de dificultat per detectar variacions de baixa intensitat) de l'AUC al mesurar la introducció d'un nou factor de risc al càlcul (150).

La freqüència de les alteracions menors obtingudes en aquest tesi és elevada (45,26%). De fet, són més freqüents en homes, en persones de major edat, fumadors i persones amb un risc CV més elevat. La freqüència trobada és superior a la obtinguda a la majoria d'estudis publicats on les poblacions estudiades són d'edats i risc cardiovascular menors als de la mostra d'aquesta tesi (persones majors de 55 anys i amb risc CV moderat o alt), i a que alguns estudis avaluen només les alteracions menors referents al segment ST i la ona T, relacionades més directament amb la cardiopatia isquèmica.

De Bâcquer *et al.* (1998) (163) troben una freqüència d'alteracions menors del 10,4% en població belga de 25 a 74 anys, Jonsson *et al.* (1977) (164) del 20% en dones i del 9% en homes de 18 a 65 anys, Auer *et al.* (2012) (165) del 13% en persones de 70 a 79 anys i Sawano *et al.* (2016) (166) troben un 25% d'anormalitats a l'ECG en població japonesa de totes les edats. L'Evans County Study de Bartel *et al.* (1971)(135) obté una freqüència de 45% i 55% en homes i dones de raça negra de 15 a 74 anys front a 25% i 22% en homes i dones de raça blanca. Les alteracions més freqüents en aquest estudi són les de l'ona T, el voltatge QRS i el bloqueig AV.

Els estudis que ho especifiquen, com els de Rose *et al.* (1978) (126), ShekelleLiao *et al.* (1988) (128), De Bâcquer *et al.* (1998) (162) i Kannel *et al.* (1987) (124) troben una relació directa entre l'edat i la prevalença d'alteracions a l'ECG. De Bâcquer *et al.* (2000) (131) obtenen una relació per totes les alteracions excepte pel bloqueig auriculoventricular i de la síndrome de Wolf Parkinson White (diagnostica sobretot en població jove). Kannel *et al.* (1987) (124) assenyalen que les alteracions menors poden aparèixer i desaparèixer durant el seguiment en un 50% dels individus, fet que pot explicar també la diversitat de dades dels estudis.

Altres estudis, com és el cas de Jorgensen *et al.* (2014) (140), en persones de 65 o més anys i el de Denes *et al.* (2013) (139) en dones de més de 55, troben una prevalença d'alteracions a l'ECG del 30,6% i del 27,8% respectivament. L'estudi de Hari *et al.* (2019) (142), realitzat en una mostra de 6.467 nord-americans sans de mitjana d'edat de 59 anys (53% dones), troba una freqüència d'alteracions menors de 38% i l'estudi de Niu *et al.* (2020) (144) troba una freqüència de 31,3% en 7.872 individus asiàtics d'edat igual o superior a 40. Aquestes freqüències de presentació són més semblants a les d'aquesta tesi.

A la tesi es comparen els individus amb alteracions menors a l'ECG amb els que tenen ECG normal i s'observa que els primers tenen major edat (qüestió ja discutida anteriorment) coincidint amb Kannel *et al.* (1987) (124), i major presència d'homes. Aquesta darrera dada difereix dels estudis de Bàcquer *et al.* (1998) (162) que troben una prevalença clarament major d'alteracions de l'ECG en dones que en homes, diferència que persisteix però que és menor en les alteracions menors i de Jonsson *et al.* (1977) (163) que troben més alteracions menors en dones. En aquesta tesi també s'observa que entre els que tenen alteracions menors hi ha més fumadors i que tenen major puntuació SCORE/SCOREop, menor perímetre de cintura i menys hiperlipidèmia. FRCV com la HTA, i la DM tipus 2 no són més freqüents entre els que presenten alteració menor respecte als que tenen ECG normal. Estudis que ho analitzen com els duit a terme per Mathewson *et al.* (1965) (125), Ostrander *et al.* (1970) (127), de Jorgensen *et al.* (2014) (140) i Tehro *et al.* (2016) (141) sí han trobat relació directa entre les alteracions de l'ECG i els factors clàssics de risc CV. Liao *et al.* (1988) (129) obtenen aquesta relació en homes però no en dones.

Els individus que presenten una o més alteracions menors presenten més ECV durant el seguiment respecte dels que tenen ECG normal, diferència que és estadísticament significativa. També existeix una disminució de la supervivència lliure d'esdeveniment estadísticament significativa, a la gràfica de supervivència de Kaplan-Meier i a la representació gràfica de la supervivència mitjançant la regressió de Cox.

Tenint en compte que existeixen diferències en la distribució d'alteracions menors entre els grups d'aleatorització, i que l'estudi Predimed demostra una reducció de la MCV, s'ha fet una anàlisi ajustada per grup d'aleatorització basal de l'estudi PREDIMED i per puntuació SCORE/SCOREop, observant que aquestes diferències perden la seva

significació estadística. Per tant, es pot considerar que la presència d'una o més alteracions menors a l'ECG està associada al risc CV, però que aquesta associació no és independent del risc CV calculat per la funció SCORE/SCOREop. Cap de les alteracions menors individualment té associació estadísticament significativa amb la presentació d'ECV.

En la literatura, les dades van en aquesta línia, si bé, com posa de manifest la revisió de Chou *et al.* (2011) (145), existeixen discordances entre diferents estudis. Mathewson *et al.* (1965) (125) obtenen que les alteracions inespecífiques de l'ST i de la ona T multipliquen per 3 el risc CV, per 4 si hi ha concomitantment HTA. Cedres *et al.* (1982) (128) mostren relació entre alteracions menors i mortalitat global i CV, exceptuant la causada per cardiopatia isquèmica en homes de mitjana edat. Kannel *et al.* (1987) (124) observen el doble de mortalitat per cardiopatia isquèmica si existeixen alteracions inespecífiques a l'ECG tant en homes com en dones. Liao *et al.* (1988) (129) demostren associació entre les alteracions menors i la mortalitat CV i global i una menor supervivència de mort CV. A l'estudi de Daviglus *et al.* (1999) (130) les alteracions de l'ST i T són predictores de mortalitat CV. A l'estudi de Denes *et al.* (2013) (139) també hi ha associació entre alteracions menors i mortalitat CV en dones majors de 55 any, i Macfarlane *et al.* (2007) (133) també observen que les alteracions menors confereixen augment de risc CV en dones de 55 a 64 anys. Kumar *et al.* (2008) (134) obtenen una relació entre alteracions menors i mortalitat coronària (el doble de risc), però no amb esdeveniments coronaris no mortals. Hari *et al.* (2019) (142) mostren la relació de la presència d'una o més alteracions menors a l'ECG amb la mortalitat CV i calculen que cada alteració confereix un increment del 13% del risc. A l'estudi de Sawano *et al.* (2016)(165) la presència d'alteracions menors de l'ECG suposa un increment del risc CV del 27%. En canvi, Graversen *et al.* (2016) (154) no troben associació entre alteracions menors a l'ECG i ECV. D'aquesta manera, en la línia dels resultats d'aquesta tesi, la majoria d'estudis obtenen associació entre alteracions menors i ECV, si bé la intensitat i característiques d'aquesta associació són diferents segons l'estudi.

El patró TV1 > TV6 és poc analitzat a la literatura, Weyn *et al.* (1962) (166) troben aquesta alteració en un 1,4% d'ECG com alteració aïllada i que la seva presentació s'associa en un 49% de casos a HTA o a sospita de cardiopatia isquèmica. D'altra banda, Okamoto *et al.* (1965) (148) el troben en un 16% d'homes i en un 2% en dones

de 20 a 60 anys sense patologia coneguda i sense tenir una clara relació amb l'edat. En aquesta tesi la prevalença és de 6,4% (7,8% en homes i 5% en dones) i no s'obté associació estadísticament significativa amb la presentació d'ECV. El patró TI< TIII és també poc estudiat, però s'ha descrit una correlació amb l'anterior (167), en aquesta tesi es presenta en 1,4% d'individus (1,4% en homes i 1,1% en dones) i tampoc s'observa associació estadísticament significativa amb la presentació d'esdeveniments.

La capacitat discriminatòria de les alteracions menors no s'ha avaluat, ja que a pesar de que a l'anàlisi bivariant han demostrat relació significativa amb els ECV, quan s'ajusta per risc CV, SCORE/SCOREop desapareix aquesta significació, el que indicaria que la seva associació amb els ECV estaria intervinguda per l'estimació del risc CV i no contribuiria a millorar aquesta predicció.

Els resultats d'aquesta tesi mostren una major associació estadísticament significativa entre la presència d'una o més alteracions majors a l'ECG i presentació d'ECV en el període de seguiment. Tant a la corba de supervivència de Kaplan-Meier com a la regressió múltiple de risc proporcional de Cox s'observa una disminució de supervivència lliure d'ECV al presentar una o més alteració major i aquest augment en el risc de patir una MCV és estadísticament significatiu.

La freqüència de presentació d'una o més alteracions majors a l'ECG obtinguda és del 24,02%. A la bibliografia hi ha dades discrepants, alguns estudis valoren la presentació d'alteracions a l'ECG de forma global sense especificar menors i majors separadament, altres usen mostres que difereixen substancialment de la d'aquest estudi. Bartel *et al.* (135) troben un 25% d'homes i un 22% de dones amb alteracions a l'ECG, Auer *et al.* (2012) (164) una freqüència d'alteracions majors del 23%, molt semblant a la d'aquesta tesi, en persones de 70 a 79 anys i Niu *et al.* (2020) (144) un 31,3% d'alteracions de l'ECG en persones majors de 40 anys. Jorgensen *et al.* (2014) (136) troben una freqüència d'alteracions a l'ECG en persones majors de 65 anys del 30,6%. Aquestes dades són concordants amb les d'aquesta tesi.

Els resultats aquí presentats indicarien que les persones amb alteració major de l'ECG tenen més edat, hi ha més homes, tenen un major puntuació SCORE/SCOREop i hi ha més fumadors; diferències totes estadísticament significatives. Dades que concorden amb la bibliografia publicada com la de Rose *et al.* (1978) (127), que troba que les alteracions del Q/QR estan fortament relacionades amb l'edat i la de SAhekelle *et al.*

(1988) (128), que obtenen una relació directa de presència d'alteracions majors amb l'edat tant en homes com en dones (més freqüents en aquestes per totes les edats excepte de 60 a 64 anys).

En algunes de les alteracions majors analitzades individualment com el descens patològic de l'ST, els criteris d'hipertròfia ventricular esquerra amb inversió de T, l'allargament del QTc i la fibril·lació auricular, existeix associació significativa amb ECV. Quan s'ajusta per grup d'aleatorització basal i risc SCORE/SCOREop persisteix la significació estadística de les diferències i a més n'apareix pel bloqueig AV de 2º grau Mobitz II i de 3º grau (que no en mostrava a l'anàlisi no ajustat).

La concordança d'aquests resultats amb la literatura publicada és més contundent i homogènia que per les alteracions menors.

Un dels estudis pioners sobre l'associació de les alteracions electrocardiogràfiques i els ECV és l'estudi de Cedres *et al.* (1982) (127), en aquesta cohort de treballadors estatunidencs es va observar relació directe entre presència d'alteracions majors i mortalitat global, CV i per cardiopatia isquèmica. Shekelle *et al.* (1988) (128) observen que les persones amb alteracions majors tenen 5,6 vegades més mortalitat per cardiopatia isquèmica, 3,8 per mortalitat cardiovascular i 2,9 per mortalitat per totes les causes. De BÁCquer *et al.* (2000) (131) obtenen un augment d'ECV 2,26 vegades major si hi ha depressió de l'ST, 1,76 vegades si hi ha bloqueig de branca i 1,35 si s'observen arrítmies a l'ECG. També troben que la relació d'alteracions majors amb la mortalitat CV és major en homes que en dones. A l'estudi de Denes *et al.* (2007) (139) les alteracions majors estan relacionades de forma independent amb la mortalitat CV en dones majors de 55 anys. A la revisió de Chou *et al.* (2011) (145) les persones amb alteracions de l'ST tenen una mortalitat CV 1,9 vegades major (IC95%: 1,4-2,5), 1,6 si tenen inversió o aplanament de T (IC95%: 1,3-1,8) i 1,9 si tenen lesdues (IC95%: 1,6-2,4), 1,6 si hi ha criteris d'hipertròfia de ventricles esquerra (IC95%:1,3-2,0) i 1,5 amb desviació de l'eix a l'esquerra i el bloqueig de branca (IC95%: 1,1-1,9).

A més, es troba associació entre mortalitat CV i alteracions majors als 10 anys de seguiment en 2 estudis i als 20 anys en 3 estudis dels analitzats. Beinart *et al.* (2014) (168) troben relació amb QTc allargat i ECV en persones de mitjana edat i més, 1,19 vegades més freqüent, 1,10 vegades més accidents cerebrovasculars (IC95%: 1,07-1,32), 1,25 vegades més insuficiència cardíaca (IC95%: 1,14-1,37) i 1,08 vegades més es

presenta malaltia coronària (IC95%: 1,00-1,18) i 1,12 MCV (IC95%: 1,02-1,20). Sawano *et al.* (2016) (165) afirmen que les alteracions acumulatives axials, estructurals i de la repolarització són predictors significatius a llarg termini de la mortalitat CV. No obstant totes aquestes associacions demostrades, Jonas *et al.* (2018) (168) a la seva revisió sistemàtica conclouen que l'evidència sobre la precisió de la reclassificació afegint l'ECG en repòs als FRCV clàssics té limitacions, i que la millora que aporten és incerta. Per altre part, Jorgensen *et al.* (2014) (140) obtenen al seu estudi amb 6.991 persones majors de 65 anys 1,33 més ECV fatals (IC95%: 1,29-1,36) i 1,21 més esdeveniments fatals (IC95%: 1,19-1,24) si hi ha de les alteracions a l'ECG i conclouen que l'avaluació de l'existència d'alteracions a l'ECG millora la predicció del risc CV de la població major de 65 anys. En resum, veiem que la majoria d'estudis demostren l'associació entre alteracions majors i ECV de forma quantitativament diversa, com en els resultats d'aquesta tesi. Si bé la revisió sistemàtica de dades mostra dubtes sobre el seu paper.

Les alteracions de l'ST i la ona T són les més freqüentment analitzades a la bibliografia i en les que més troba relació directa amb el risc CV, el que és explicable perquè és una alteració potser directament causada per la cardiopatia isquèmica en fases pre-clíniques. Els criteris d'hipertròfia de ventricle esquerra també tenen una relació etiopatogènica perquè són una de les seves causes d'HTA i a més una major càrrega per la vascularització cardíaca amb la hipertròfia del múscul cardíac i augment de requeriments en la circulació coronària.

L'interval QTc allargat s'ha relacionat directament amb arrítmies de reentrada funcional, "torsades de pointes" i mort sobtada, i també amb la incidència d'accident vascular cerebral (169). Aquest mateix estudi mostra una relació positiva i independent entre l'interval QTc allargat i esdeveniments cardíacs i vasculars en persones de mitjana edat, no limitada per sexe ni ètnia. La fibril·lació auricular també s'ha demostrat relacionada directament amb insuficiència cardíaca, fenòmens isquèmics cardíacs secundaris i potencial trombòtic amb accident cerebrovascular; el HR per accident cerebrovascular és de 2,50 (IC95%: 1,28-4,89) i per infart agut de miocardi de 2,16 (IC95%: 1,41-3,31) en dones i 1,26 (IC95%: 0,83-1,83) en homes en un estudi de Staerk *et al.* (2017) (170). El bloqueig auriculo ventricular avançat, de 2º grau Mobitz II i de 3 grau, està relacionat amb ECV tant per les seves possibles causes coronàries com per les repercussions hemodinàmiques que pot tenir.

A l'AUC de la presentació d'alteracions majors a l'ECG s'observa una capacitat discriminatòria moderada estadísticament significativa en la predicció d'ECV (0,594. IC95%: 0,546-0,641). El seu valor predictiu negatiu és alt (95,5%) i l'especificitat moderada (77,1%), la sensibilitat (41,7%) i el valor predictiu positiu (10,7%) baixos. Al considerar la presència d'alteracions majors a l'ECG a més de la funció SCORE/SCOREop, hi ha un increment lleu d'aquesta capacitat discriminatòria amb tendència a la significació estadística, sense arribar a obtenir-la (0,6767 a 0,6942 amb Prob $\chi^2 = 0,0528$). L'índex IDI és de 0,01 i el NRI de 9% essent estadísticament significatius, el que indica una millora en la discriminació utilitzant els índexs IDI i NRI. Aquest fet pot avalar l'afirmació de Pencina et al. (2008) (150) de que són més sensibles a millores moderades de discriminació que l'AUC. La magnitud de les diferències en l'IDI i NRI assenyalades són moderades i podríem concloure que a pesar de ser estadísticament significatives no suposen una millora en la discriminació prou rellevant que justifiqui la seva incorporació en les equacions de càlcul del risc CV.

Quan en homes ajustam per grup d'aleatorització basal i per funció SCORE/SCOREop, apareixen a més diferències amb el QTc allargat i el bloqueig AV de 2° grau Mobitz II i/o de 3° grau. En dones, les alteracions menors no millorarien la predicció d'ECV, les alteracions majors s'associen a la presència d'ECV quan s'ajusta per les funcions de risc CV i específicament al tenir depressió de l'ST, bloqueig de branca esquerra i fibril·lació auricular, diferències que es mantenen estadísticament significatives quan s'ajusten per grup d'aleatorització basal de Predimed i puntuació Score.

En resum, els criteris d'hipertrofia de ventricle esquerra, el QTc allargat i el bloqueig AV de 2° grau Mobitz II i de 3° grau s'associen amb ECV en homes; i la depressió de l'ST, el bloqueig de branca esquerra i fibril·lació auricular s'hi associen en les dones. La presentació d'una o més alteracions majors a l'ECG s'associa de forma estadísticament significativa en els dos sexes al analitzar-los junts i separatament.

En homes, la capacitat discriminatòria obtinguda per AUC és moderadament superior al total de la mostra i estadísticament significativa (0,59. IC95%: 0,53-0,663). La sensibilitat és baixa (45,95%) i la especificitat moderada (73,7%). El valor predictiu positiu obtingut és molt baix (13%) i el valor predictiu negatiu alt (94,1), el que significaria que presentar alteracions majors proporciona una escassa probabilitat de presentar ECV i que el fet de no tenir alteracions majors fa probable que no es

presenti ECV. La comparació d'AUC no proporciona diferències estadísticament significatives (prob $\chi^2 = 0,082$). Respecte a la reclassificació que proporciona la presència d'alteracions majors, te tendència a millorar-la de forma menys intensa que a la nostra global (NRI 7% envers 9%) però sense obtenir significació estadística ($p=0,082$). La millora de discriminació valorada per IDI és moderada (IDI: 0,01 amb $p=0,001$) i estadísticament significativa

En dones, la capacitat de discriminació calculada per AUC és menor que a la mostra global i continua essent estadísticament significativa (0,58. IC95%: 0,523-0,661) i la millora de discriminació comparant AUCs (de 0,6827 a 0,7029) respecte a la funció SCORE/SCOREop no te significació estadística (Prob $>\chi^2=0.2202$). La sensibilitat és menor (S: 37,5%) i l'especificitat major que en homes i en el conjunt (E:73.7%). La millora discriminatòria per AUC continua tenint tendència a la millora però sense significació estadística (prob χ^2 : 0,22), la reclassificació tendeix a la millora (NRI: 0,12) sense significació estadística ($p=0,12$) i l'IDI és baix (IDI:0,014) i sense significació estadística ($p=0,279$).

Atès que els individus amb risc CV moderat son la franja més nombrosa de la població i per tant suposen la major part dels ECV en nombres absoluts, s'ha analitzat aquest grup de població separatament. Una millor intervenció suposaria una disminució important d'ECV en nombre absoluts i per tant tindria un impacte sanitari rellevant. Segons les dades obtingudes en aquest estudi la incorporació de les alteracions de l'ECG al càlcul del risc CV no milloraria de forma important la predicció d'aquests esdeveniments en aquest subgrup de població ja que la comparació d'AUC obté un augment moderat de 0.646 a 0.668 sense significació estadística. Observem associació estadísticament significativa entre alteracions majors i bloqueig AV de 2° grau Mobitz II i de 3° grau i trastorn de conducció intraventricular (QRS > 110 msec) i ECV i que es produeix una disminució de supervivència lliure d'esdeveniment al tenir una o més alteració major. Aquests son els paràmetres en que ens haurem de fixar en aquest subgrup de població per identificar millor els que tenen un major de desenvolupar un futur ECV. I en aquest subgrup, en homes, el bloqueig auriculoventricular avançat, i en dones, la depressió de l'ST.

En aquest grup de risc, les alteracions majors tenen una més baixa capacitat discriminatòria no estadísticament significativa (AUC: 0,558. IC95%: 0,438-0,667), amb

sensibilitat (S:31,3%), especificitat (80,3%) i valors predictiu positiu (7%) i negatiu més baixos que al conjunt de la mostra. La millora de discriminació amb AUC no és significativa (prob X^2 : 0,45) i l'IDI tampoc és estadísticament significatiu ($p=0,060$).

Existeixen pocs estudis que valorin el valor predictiu de considerar les alteracions electrocardiogràfiques afegides a les equacions de risc CV. Entre aquests estudis es troba el de Graversen *et al.* (2016) (155) abans esmentat, que obté dades concordants amb els d'aquesta tesi. Graversen *et al.* (2016) (155) analitzen la millora de la discriminació incorporant 19 marcadors de risc (entre els que hi ha les alteracions majors de l'ECG) a l'SCORE en 8.476 persones de 21 a 79 anys de l'estudi de Copenhagen City Heart Study amb risc CV elevat o DM, obtenint sols en 15 marcadors lleus millores en la discriminació. Cap marcador millorava els tres índexs (AUC, IDI ni NRI) i les alteracions menors de l'ECG no estaven relacionades amb la mortalitat CV després d'ajustar per risc SCORE, igual que en aquesta tesi. Les alteracions majors sí millorarien la discriminació calculada per IDI de forma moderada i estadísticament significativa (IDI: 0,06 amb $p=0,020$) i de forma no estadísticament significativament per AUC (0,004 amb $p=0,086$) ni per NRI (0,019 amb $p=0,423$). En els grups d'edat entre 40 i 70 anys i de risc CV mitjà, Graversen *et al.* (2016) (155) no troben cap diferència amb significació estadística. En els individus de risc mitjà sols la disminució del FEVI va millorar la predicció. Les dades d'aquest estudi podrien suportar l'afirmació de que l'IDI i NRI poden ser més "sensibles" a millores més petites de la discriminació que la corba ROC i aconsella la utilització simultània dels 3 índexs.

Niu *et al.* (2020) (144) troben una millora en la discriminació (HR 1,45. IC95%: 1,11-1,91), reclassificació (NRI: 8%. IC95%: 2-19,5) i un IDI (0,7.IC:95%: 0,1-1,96) en els individus amb risc CV molt alt (> 10) però no en individus amb risc CV < 10 utilitzant la funció de Framingham. D'acord amb aquest estudi (concordant amb la tesi) l'adició de l'ECG per el càlcul de risc CV sols tindria utilitat en els individus de risc alt. Les alteracions de l'ECG poden estar relacionats causalment amb la MCV a través de dany cardíac previ a presentar ECV i per tant ser predictors de la presentació d'esdeveniments.

VII. Conclusions



Les conclusions d'aquesta tesi doctoral basada en l'estudi Predimed en adults de la zona mediterrània són:

1. La presència d'alteracions menors a l'ECG en una població mediterrània amb risc CV mitjà està relacionada amb la presentació d'ECV, però no és un factor de risc independent. No hi ha diferències importants quan s'analitzen separatament homes i dones.
2. Les alteracions majors es relacionen amb un major nombre ECV i són un factor de risc independent. Les alteracions que individualment demostren associació estadísticament significativa són el descens de l'ST, els criteris d'hipertròfia ventricular esquerra amb inversió de la ona T, el QTc allargat i la fibril·lació auricular.
3. Existeix increment de risc més elevat entre les alteracions majors i ECV en dones que en homes. En homes, les alteracions majors associades als ECV són el descens de l'ST, els criteris d'HVE, bloqueig auriculo-ventricular avançat i el QTC allargat. En dones les alteracions majors associades als ECV són el descens d' ST, bloqueig de branca esquerra del feix de Hiss i la fibril·lació auricular.
4. La presentació d'alteracions majors a l'ECG ofereix una moderada millora de la capacitat discriminatòria en la predicció de risc CV quan s'incorpora a la funció de risc SCORE/SCOREop amb tendència cap a la significació estadística quan es compara l'AUC. La diferència sí és estadísticament significativa quan s'utilitzen els índexs IDI i NRI. Això, suposa una millora moderada/ baixa en la discriminació i la reclassificació dels individus.
5. En individus amb risc CV moderat, la capacitat discriminatòria de les alteracions majors de l'ECG quan s'incorporen a la funció SCORE/SCOREop no es veu millorada significativament.
6. Els resultats d'aquest estudi no permeten considerar la inclusió de les alteracions majors de l'ECG en funcions de risc CV. No obstant, sí que aconsellen tenir en compte l'augment del risc CV que suposa

VII. Conclusions

l'observació d'una o més alteracions majors en ECG realitzats dins l'àmbit clínic en el decurs del procés assistencial, en especial dins la vessant preventiva de l'atenció primària.

VIII. Bibliografia



1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12–85.
2. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88.
3. Orozco-Beltran D, Cooper RS, Gil-Guillen V, Bertomeu-Martinez V, Pita-Fernandez S, Durazo-Arvizu R, et al. Trends in mortality from myocardial infarction. A comparative study between Spain and the United States: 1990-2006. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(12):1079–85.
4. WHO Mortality Database - WHO [Internet] (consultat el 03/12/2021).
5. Institute for Health Metrics and Evaluation. The Lancet. Findings from the Global Burden of Disease Study 2017 [Internet]. (consultat el 03/12/2021).
6. Ministerio de Sanidad SS e I. Registro de altas-CMBD Hospitalización Año 2014 [Internet]. Madrid; 2016. (consultat el 03/12/2021).
7. INEbase / Lista completa de operaciones [Internet]. (consultat el 03/12/2021).
8. W R. Alimentäre faktoren in der entstehung von arteriosklerose und hypertonie. *Med Klin*. 1932;28:487–521.
9. A keys. Atherosclerosis: a problem in newer public health - PubMed. *J Mt Sinai Hosp N Y* . 1953;20(2):118–39.
10. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum Total Cholesterol and Long-term Coronary Heart Disease Mortality in Different Cultures: Twenty-five—Year Follow-up of the Seven Countries Study. *JAMA*. 1995;274(2):131–6.

11. Dawber TR, Moore FE, Mann G V. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health*. 1957;47(4 Pt 2):4–24.
12. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33–50.
13. Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Heslin AS, Kashn HA. Cigarette smoking and coronary heart disease. Combined experience of the Albany and Framingham studies. *N Engl J Med*. 1962;266:796–801.
14. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med*. 1993;153(5):598–615.
15. Kannel WB. Blood Pressure as a Cardiovascular Risk Factor: Prevention and Treatment. *JAMA*. 1996;275(20):1571–6.
16. van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med*. 2000;342(1):1–8.
17. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani U, Manson JE, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation*. 1997;95(5):1132–7.
18. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1291–7.

19. 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* (London, England). 2002;360(9349):1903–13.
20. Lakier JB. Smoking and cardiovascular disease. *Am J Med*. 1992;93(1A).
21. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med*. 1985;313(24):1511–4.
22. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med*. 1990;322(4):213–7.
23. Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic heart disease, atherosclerosis, and longevity. *Circulation*. 1966;34(4):679–97.
24. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1979;90(1):85–91.
25. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1993;328(5).
26. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E and T of HBC in A (Adult TPI. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–421.
27. Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000;284(3):311–8.

28. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):720–32.
29. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ.* 1994;308(6925):367.
30. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation.* 1977;55(5):767–72.
31. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation.* 2007;115(4):450–8.
32. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595–607.
33. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D’Agostino RB, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA.* 2004;292(20):2495–9.
34. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal - Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48(9):1684–99.
35. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care.* 1979;2(2):120–6.

36. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the “only-50%” myth. *Arch Intern Med.* 2001;161(22):2657–60.
37. Engeland A, Bjørge T, Sjøgaard AJ, Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32-year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. *Am J Epidemiol.* 2003;157(6):517–23.
38. Kannel WB, LeBauer EJ, Dawber TR, McNamara PM. Relation of Body Weight to Development of Coronary Heart Disease. *Circulation.* 1967;35(4):734–44.
39. Jee SH, Sull JW, Park J, Lee S-Y, Ohrr H, Guallar E, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med.* 2006;355(8):779–87.
40. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol.* 1990;132(4):612–28.
41. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation.* 2007;116(19):2110–8.
42. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau AB. Alcohol consumption before myocardial infarction. Results from the Kaiser-Permanente epidemiologic study of myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1974;81(3):294–301.
43. Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E, George J, Britton A, Bobak M, et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ.* 2017;356: j909.
44. Mukamal K, Lazo M. Alcohol and cardiovascular disease. *BMJ.* 2017;356.:j1340.

45. Yusuf PS, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* (London, England). 2004;364(9438):937–52.
46. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003.
47. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(10):1093–103.
48. Pinho-Gomes AC, Peters SAE, Thomson B, Woodward M. Sex differences in prevalence, treatment and control of cardiovascular risk factors in England. *Heart*. 2020;107(6):462–7.
49. Millett ERC, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 2018;363:k4247.
50. Ferdinand KC, Yadav K, Nasser SA, Clayton-Jeter HD, Lewin J, Cryer DR, et al. Disparities in hypertension and cardiovascular disease in blacks: The critical role of medication adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(10):1015–24.
51. Cockerham WC, Bauldry S, Hamby BW, Shikany JM, Bae S. A Comparison of Black and White Racial Differences in Health Lifestyles and Cardiovascular Disease. *Am J Prev Med*. 2017;52(1S1):S56–62.
52. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006;295(13):1549–55.
- 53 Tarnoki AD, Tarnoki DL, Molnar AA. Past, present and future of cardiovascular twin studies. *Cor Vasa*. 2014;56(6):e486–93.

54. Chen G, Levy D. Contributions of the Framingham Heart Study to the Epidemiology of Coronary Heart Disease. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):825–30.
55. Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L, Schunkert H. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: the challenges ahead. *Cardiovasc Res.* 2018; 114:1241-57.
56. Dhingra R, Gona P, Nam BH, D'Agostino RB, Wilson PWF, Benjamin EJ, et al. C-reactive protein, inflammatory conditions, and cardiovascular disease risk. *Am J Med.* 2007;120(12):1054–62.
57. Nordet PR, Mendis S, Dueñas A, De La Noval R, Armas N, De La Noval IL, et al. Total cardiovascular risk assessment and management using two prediction tools, with and without blood cholesterol. *MEDICC Rev.* 2013;15(4):36–40.
58. Prugger C, Luc G, Haas B, Morange PE, Ferrieres J, Amouyel P, et al. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(3):659–66.
59. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med.* 2006;145(1):21–9.
60. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med.* 2006;166(13):1368–73.
61. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2631–9.

62. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med.* 2008;5(4):0600–10.
63. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GDO, Collins R, Kostis JB, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA.* 2005;294(14):1799–809.
64. K S Mc Cully. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis - PubMed. *Am J Pathol.* 1969;56(1):111–28.
65. Bucci M, Tana C, Giamberardino MA, Cipollone F. Lp(a) and cardiovascular risk: Investigating the hidden side of the moon. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(11):980–6.
66. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet (London, England).* 2005;365(9464):1046–53.
67. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):61–72.
68. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(2):6.
69. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA.* 2020;323(14):1380–400.
70. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951;41(3):279–81.

71. Doyle JT, Heslin AS, Hilleboe HE, Formel PF, Kornis RF. A prospective study of degenerative cardiovascular disease in Albany: report of three years' experience. I. Ischemic heart disease. *Am J Public Health Nations Health*. 1957;47(4 Pt 2):25–32.
72. Chapman JM, Goerke LS, Dixon W, Loveland DB, Phillips E. Measuring the risk of coronary heart disease in adult population groups. The clinical status of a population group in Los Angeles under observation for two to three years. *Am J Public Health Nations Health*. 1957;47(4 Pt 2):33–42.
73. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Coronary heart disease among minnesota business and professional men followed fifteen years. *Circulation*. 1963;28:381–95.
74. The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. The pooling project research group. *J Chronic Dis*. 1978;31(4):201–306.
75. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 1976;38(1):46–51.
76. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83(1):356–62.
77. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286(2):180–7.
78. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdán F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(3):253–61.
79. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health

- Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(2):105–14.
80. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet (London, England).* 1992;339(8808):1523–6.
 81. Fragopoulou E, Antonopoulou S. The French paradox three decades later: Role of inflammation and thrombosis. *Clin Chim Acta.* 2020;510:160–9.
 82. Pérez G, Marrugat J, Sala J and the REGICOR Study Group. "Myocardial infarction in Girona, Spain: Attack rate, mortality rate and 28-day case fatality in 1988". *J. Clin. Epidemiol.* 1993; 46 (10): 1173-1179
 83. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52(11):707–15.
 84. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(8):634–8.
 85. García J, Elosua R, José Tormo Díaz M, Audicana Uriarte C, Zurriaga Ó, Segura A, et al. Myocardial infarction. Population case-fatality in seven Spanish autonomous communities: the IBERICA Study. *Med Clin (Barc).* 2003;121(16):606–12.
 86. Rigo Carratalá F, Frontera Juan G, Llobera Cànaves J, Rodríguez Ruiz T, Borrás Bosch I, Fuentespina Vidal E. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en las Islas Baleares (estudio CORSAIB). *Rev Española*

Cardiol. 2005;58(12):1411–9.

87. Amézqueta Gonñi JC, Guembe Suescun MJ, González Diesgo P, Grijalba Uche A, Moreno Iribas C, Sobejano Tornos I, et al. Estudio Riesgo Vascular en Navarra (RIVANA). Aplicación en la práctica asistencial. *Bit.* 2009;17(3).
88. 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 Española Cardiol.* 2011;64(4):295–304.
89. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1279–90.
90. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004;328(7455):1519
91. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Woodward M, MacMahon S, et al. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet (London, England).* 2003;362(9395):1527–35.
92. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England).* 2009;373(9677):1765–72.
93. C Baigent, A Keech, PM Kearney, L Blackwell, G Buck, C Pollicino, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet (London, England).* 2005;366(9493):1267–78.

94. Vartiainen E. The North Karelia Project: Cardiovascular disease prevention in Finland. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2018;2018(2):13.
95. Damen JAAG, Hooft L, Schuit E, Debray TPA, Collins GS, Tzoulaki I, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *BMJ.* 2016;353:i2416.
96. Elosua R. Las funciones de riesgo cardiovascular: utilidades y limitaciones. *Rev Española Cardiol.* 2014;67(2):77–9.
97. Pyorala K. Assessment of coronary heart disease risk in populations with different levels of risk. *Eur Heart J.* 2000;21(5):348–50.
98. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J.* 2000;21(5):365–70.
99. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837–47.
100. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105(3):310–5.
101. Aranceta J, Rodrigo CP, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, et al. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin.* 2004;123(18):686–91.
102. Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Segà R, et al. Evaluation of the global cardiovascular absolute risk: the Progetto CUORE individual score. *Ann Ist Super Sanita.* 2004;40(4):393–9.
103. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibrating the

- SCORE Cardiovascular Risk Chart for Use in Spain. *Rev Española Cardiol*. 2007;60(5):476–85.
104. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93(2):172–6.
105. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611–9.
106. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743–53.
107. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335(7611):136–41.
108. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475–82.
109. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, Goff DC, Howard G, Howard VJ, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA*. 2014;311(14):1406–15.
110. 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)*. 2014;61:66–74.
111. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, et al. La ecuación ERICE: la nueva ecuación autóctona de riesgo cardiovascular

- para una población mediterránea envejecida y de bajo riesgo en España. *Rev Española Cardiol.* 2015;68(3):205–15.
112. 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.* 2017;357:j2099.
113. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(14):1209–27.
114. Hense HW, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J.* 2003;24(10):937–45.
115. De Filippis AP, Young R, McEvoy JW, Michos ED, Sandfort V, Kronmal RA, et al. Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in a modern multi-ethnic cohort. *Eur Heart J.* 2017;38(8):598–608.
116. Næss Ø, Sjøgaard AJ, Arnesen E, Beckstrøm AC, Bjertness E, Engeland A, et al. Cohort profile: cohort of Norway (CONOR). *Int J Epidemiol.* 2008;37(3):481–5.
117. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;24(10):1601-10.

118. 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.
119. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(1):40–7.
120. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. "Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR". *Rev Esp Cardiol*, 2011;64:385-94.
121. Barold SS. Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(1):99–104.
122. Blackburn H, Keys A, Simonson E, Rautaharju P, Punsar S. The electrocardiogram in population studies. A classification system. *Circulation*. 1960;21:1160–75.
123. Kannel WB, Anderson K, McGee DL, Degatano LS, Stampfer MJ. Nonspecific electrocardiographic abnormality as a predictor of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113(2 Pt 1):370–6.
124. Mathewson FA, Brereton CC, Keltie WA, Paul GI. The University of Manitoba Follow-up Study. A Prospective Investigation of Cardiovascular Disease: Part II. Build, Blood Pressure and Electrocardiographic Factors Possibly Associated with the Development of Coronary Heart Disease. *Can Med Assoc J*. 1965;92(19):1002.
125. Ostrander LD. The relation of "silent" T wave inversion to cardiovascular disease in an epidemiologic study. *Am J Cardiol*. 1970;25(3):325–8.
126. Rose G, Baxter PJ, Reid DD, McCartney P. Prevalence and prognosis of electrocardiographic findings in middle-aged men. *Br Heart J*. 1978;40(6):636–43.

127. Cedres BL, Liu K, Stamler J, Dyer AR, Berkson DM, Paul O, et al. Independent contribution of electrocardiographic abnormalities to risk of death from coronary heart disease, cardiovascular diseases and all causes. Findings of three Chicago epidemiologic studies. *Circulation*. 1982;65(1):146–53.
128. Shekelle RB, Liu K, Dyer A, Colette P, Stamler J. Major and minor electrocardiographic abnormalities and risk of death from coronary heart disease, cardiovascular diseases and all causes in men and women. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(6):1494–500.
129. Daviglius ML, Liao Y, Greenland P, Dyer AR, Liu K, Xie X, et al. Association of nonspecific minor ST-T abnormalities with cardiovascular mortality: the Chicago Western Electric Study. *JAMA*. 1999;281(6):530–6.
130. De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M. Prevalences of ECG findings in large population based samples of men and women. *Heart*. 2000;84(6):625.
131. De Baqquer R, De Baker G, Kornitzer M. "Prevalence of ECG findings in large population based samples of men and women". *Heart* 2000; 84: 625-633.
132. Greenland P, Xie X, Liu K, Colangelo L, Liao Y, Daviglius ML, et al. Impact of minor electrocardiographic ST-segment and/or T-wave abnormalities on cardiovascular mortality during long-term follow-up. *Am J Cardiol*. 2003;91(9):1068–74.
133. Macfarlane PW, Norrie J. The value of the electrocardiogram in risk assessment in primary prevention: experience from the West of Scotland Coronary Prevention Study. *J Electrocardiol*. 2007;40(1):101–9.
134. Kumar A, Prineas RJ, Arnold AM, Psaty BM, Furberg CD, Robbins J, et al.

- Prevalence, prognosis, and implications of isolated minor nonspecific ST-segment and T-wave abnormalities in older adults: Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2008;118(25):2790–6.
135. Bartel A, Heyden S, Tyroler HA, Tabesh E, Cassel JC, Hames CG. Electrocardiographic Predictors of Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med*. 1971;128(6):929–37.
136. Denes P, Larson JC, Lloyd-Jones DM, Prineas RJ, Greenland P. Major and minor ECG abnormalities in asymptomatic women and risk of cardiovascular events and mortality. *JAMA*. 2007;297(9):978–85.
137. Walsh JA, Prineas R, Daviglus ML, Ning H, Liu K, Lewis CE, et al. Prevalence of electrocardiographic abnormalities in a middle-aged, biracial population: Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *J Electrocardiol*. 2010;43(5):385.e1-385.e9.
138. Sellers MB, Divers J, Lu L, Xu J, Smith SC, Bowden DW, et al. Prevalence and determinants of electrocardiographic abnormalities in African Americans with type 2 diabetes. *J Epidemiol Glob Health*. 2014;4(4):289–96.
139. Denes P, Garside DB, Lloyd-Jones D, Gouskova N, Soliman EZ, Ostfeld R, et al. Major and minor electrocardiographic abnormalities and their association with underlying cardiovascular disease and risk factors in Hispanics/Latinos (from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos). *Am J Cardiol*. 2013;112(10):1667–75.
140. Jørgensen PG, Jensen JS, Marott JL, Jensen GB, Appleyard M, Mogelvang R. Electrocardiographic changes improve risk prediction in asymptomatic persons age 65 years or above without cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):898–906.

141. Terho HK, Tikkanen JT, Kenttä T V., Junntila MJ, Aro AL, Anttonen O, et al. The ability of an electrocardiogram to predict fatal and non-fatal cardiac events in asymptomatic middle-aged subjects. *Ann Med.* 2016;48(7):525–31.
142. Hari KJ, Singleton MJ, Ahmad MI, Soliman EZ. Relation of Minor Electrocardiographic Abnormalities to Cardiovascular Mortality. *Am J Cardiol.* 2019;123(9):1443–7.
143. Sjöland H, Fu M, Caidahl K, Hansson PO. A negative T-wave in electrocardiogram at 50 years predicted lifetime mortality in a random population-based cohort. *Clin Cardiol.* 2020;43(11):1279–85.
144. Niu J, Deng C, Zheng R, Xu M, Lu J, Wang T, et al. The Association and Predictive Ability of ECG Abnormalities with Cardiovascular Diseases: A Prospective Analysis. *Glob Heart.* 2020;15(1):59.
145. Chou R, Arora B, Dana T, Fu R, Walker M, Humphrey L. Screening asymptomatic adults with resting or exercise electrocardiography: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155(6):375-85.
146. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018;378(25):e34.
147. Bayes de Luna AB de. *Electrocardiografía clínica.* Spain: Editorial Publicaciones Permanyer; 2012. 553 p.
148. Aro AL, Anttonen O, Tikkanen JT, Junntila MJ, Kerola T, Rissanen HA, et al. Intraventricular conduction delay in a standard 12-lead electrocardiogram as a predictor of mortality in the general population. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(5):704–10.

149. Okamoto N, Simonson E, Blackburn H. The TV1-TV6 pattern for electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy and ischemia; sensitivity and specificity. *Circulation*. 1965;31:719–29.
150. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27(2):157–72.
151. Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, Janssens ACJW, Greenland P. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol*. 2012;176(6):473–81.
152. Pickering JW, Endre ZH. New metrics for assessing diagnostic potential of candidate biomarkers. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(8):1355–64.
153. Pencina MJ, D'Agostino RB. Evaluating Discrimination of Risk Prediction Models: The C Statistic. *JAMA*. 2015;314(10):1063–4.
154. Smulders YM, Thijs A, Twisk JW. New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful. *Eur Heart J*. 2008;29(4):436–40.
155. Graversen P, Abildstrøm SZ, Jespersen L, Borglykke A, Prescott E. Cardiovascular risk prediction: Can Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) be improved by adding simple risk markers? Results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(14):1546–56.
156. Wilson PW, Mcgee DL, Kannel WB. Obesity, very low density lipoproteins, and glucose intolerance over fourteen years: The Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1981;114(5):697–704.
157. Cabezas M, Comellas A, Gómez JR, Grillo LL, Casal H, Carrillo N, et al. [Comparison of the sensitivity and specificity of the electrocardiography criteria for left ventricular hypertrophy according to the methods of

- Romhilt-Estes, Sokolow-Lyon, Cornell and Rodríguez Padial]. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50(1):31–5.
158. Moreno Castillo A, Iglesias Gómez P, Arbesu Fernández E. [Level of agreement in the interpretation of electrocardiograms]. *Aten primaria*. 1995;16(4):187–91.
169. Martín-Rioboó E, López Granados A, Cea Calvo L, Pérula De Torres LÁ, García Criado E, Anguita Sánchez MP, et al. [Interobserver agreement on electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients in Andalusia. PREHVIA study]. *Aten primaria*. 2009;41(5):248–54.
160. Salerno SM, Alguire PC, Waxman HS. Competency in interpretation of 12-lead electrocardiograms: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med*. 2003;138(9):751–60.
161. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290(1):140–205.
162. Brotons C, Moral I, Soriano N, Cuixarrt LL, Osorio D, Bottaro D, Puig M, Joaquinet X, Marcos A, Casasa A. "Impacto de la utilización de las diferentes tablas SCORE en el cálculo del riesgo cardiovascular. *Rev. Esp. Cardiol*. 2014; 67(2): 94-100.
163. De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M, Blackburn H. Prognostic value of ECG findings for total, cardiovascular disease, and coronary heart disease death in men and women. *Heart*. 1998;80(6):570–7.

164. Jonsson B, Åstrand I. Electrocardiographic findings in men and women aged 18 to 65. *Scand J Soc Med.* 1977;5(1):41–53.
165. Auer R, Bauer DC, Marques-Vidal P, Butler J, Min LJ, Cornuz J, et al. Association of major and minor ECG abnormalities with coronary heart disease events. *JAMA.* 2012;307(14):1497–505.
166. Sawano M, Kohsaka S, Okamura T, Inohara T, Sugiyama D, Shiraishi Y, et al. Independent Prognostic Value of Single and Multiple Non-Specific 12-Lead Electrocardiographic Findings for Long-Term Cardiovascular Outcomes: A Prospective Cohort Study. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157563.
167. Weyn AS, Marriott HJ. The T-V1 taller than T-V6 pattern. Its potential value in the early recognition of myocardial disease. *Am J Cardiol.* 1962;10:764–6.
168. Jonas DE, Reddy S, Middleton JC, Barclay C, Green J, Baker C, et al. Screening for Cardiovascular Disease Risk With Resting or Exercise Electrocardiography: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;319(22):2315–28.
169. Beinart R, Zhang Y, Lima JAC, Bluemke DA, Soliman EZ, Heckbert SR, et al. The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(20):2111–9.
170. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9):1501–17.

IX. Annex



ANNEX I. MODEL DE CONSENTIMENT INFORMAT ESTUDI PREDIMED

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE

Título de proyecto: EFECTOS DE LA DIETA TIPO MEDITERRÁNEO EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Centro (s) Participante (s) e Investigador (es) Principal (es):

Centro de salud correspondiente; Dr. M. Fiol.

Objetivo

Investigar el efecto de tres dietas potencialmente saludables (tipo mediterráneo suplementada con aceite de oliva virgen, tipo mediterráneo con frutos secos o baja en grasa) sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en pacientes con alto riesgo de padecerla.

Metodología empleada. Desarrollo del estudio

En este estudio participan un total de 16 Centros repartidos por toda España y se pretende incluir un total de 7.000 pacientes que o bien sean diabéticos o bien presenten varios factores de riesgo vascular. Una vez incluido en el estudio:

- Se le hará una historia clínica y se le pasarán unas encuestas sobre su consumo de alimentos, su actividad física y su consumo de tabaco y alcohol anualmente.
- Se le realizará una exploración física con medida del peso, la talla y diámetros de cintura y cadera anual
- Se le extraerá sangre (unos 40 mL) para la determinación de parámetros bioquímicos y genéticos y se le recogerá una muestra de orina y un pequeño fragmento de las uñas de los pies. Se repetirán las extracciones sanguíneas al año, a los tres años y a los cinco años del estudio
- Se le realizará un electrocardiograma anual

- Se le aconsejará sobre la dieta que deberá seguir y cada 3 o 6 meses, se le insistirá sobre dicha dieta. Además, algunos participantes recibirán unos suplementos de frutos secos o aceite de oliva virgen. A los que no reciban estos suplementos, se les harán algunos regalos cada año.

La duración prevista del estudio es de 6 años en total a partir de la primera visita, aunque es posible que el Comité de Seguimiento decida la finalización precoz del estudio basándose en resultados provisionales.

Intervención

En este proyecto se pretende evaluar el efecto de varias dietas en la prevención cardiovascular. Un tercio de los participantes recibirá el consejo dietético para seguir una dieta baja en grasas y a los dos tercios restantes se les aconsejará una dieta tipo mediterráneo (rica en verduras, frutas, hortalizas, pescado, aves, legumbres, etc.). Además, los participantes incluidos en uno de los dos grupos de dieta tipo mediterráneo recibirán cantidades suplementarias de frutos secos (nueces, almendras, avellanas) y los del otro recibirán suplementos de aceite de oliva virgen. El entrar dentro de uno u otro grupo será por azar. No se le administrará ningún fármaco específico, ni se le modificará el tratamiento que Vd. toma habitualmente. Si a lo largo del estudio fueran necesarias modificaciones en su tratamiento habitual, estas serán realizadas por el/los médico/s que le atienden habitualmente.

Beneficios y riesgos

Su participación en el estudio le puede ayudar a un mejor conocimiento de su estado de salud, de los factores de riesgo cardiovascular y de una dieta saludable. También es posible que Vd no obtenga ningún beneficio directo por participar en el estudio. No obstante, es probable que parte de la información que se obtenga pueda beneficiar en un futuro a otros pacientes y pueda contribuir a un mejor conocimiento del efecto de la dieta sobre la enfermedad cardiovascular.

El estudio no implica ningún riesgo para su salud ya que la cantidad de sangre obtenida en la extracción será ligeramente superior a la cantidad extraída al realizar una analítica completa. La extracción de la muestra de sangre puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y le puede ocasionar un pequeño hematoma que desaparece en pocos días. Más raramente puede provocar un mareo transitorio.

Beneficios y riesgos potenciales derivados de la participación en el estudio genético

Los riesgos derivados de su participación en el estudio genético no van más allá de los propios asociados a una extracción sanguínea, puesto que este protocolo es lo único que se requiere. Es de obligatoriedad por parte del investigador el aportar cualquier información genética que pueda suponer un riesgo o un beneficio médico para el sujeto.

Acontecimientos adversos

Al no tratarse de un estudio con fármacos, no se prevé ningún efecto adverso, a no ser alguna reacción de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la dieta mediterránea como el aceite de oliva o los frutos secos, que seguramente Vd. ya habrá probado alguna vez.

Voluntariedad

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria por lo que en cualquier momento puede retirarse del mismo, sin tener que dar explicaciones y sin que se vaya a ver afectada la relación con su equipo médico habitual.

Confidencialidad

Todos los datos recogidos sobre su participación en este estudio serán considerados como confidenciales, esta confidencialidad se asegurará mediante la codificación de la identidad del paciente, así como mediante la eliminación de cualquier dato que pudiera asociarse a su persona. Los datos que se obtengan del estudio no le serán comunicados ni a Ud. ni a su médico. Los resultados

serán analizados por grupos o subgrupos de investigadores. Se le garantiza la absoluta confidencialidad de los datos obtenidos en el estudio que siempre serán usados para finalidades estadísticas y nunca con carácter individual. En las listas de trabajo no constará su nombre y sólo constará el número que se le haya asignado en el estudio. En el informe final del estudio o en caso de comunicar estos resultados a la comunidad científica, se mantendrá su personalidad en el anonimato.

Se informará, tal como prevé en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal de que éstos podrán ser objeto de tratamiento automatizado y de los derechos que asisten a los participantes en estudio de consultar, modificar o eliminar del fichero sus datos personales. La responsabilidad del fichero global corresponde al Hospital Clínico de Barcelona, pero los distintos centros participantes dispondrán también de una copia de los datos globales del estudio.

Muestras biológicas

Las muestras derivadas de este estudio se almacenarán en Biobancos acreditados y por un plazo ilimitado de tiempo. El acceso a las muestras solo podrá realizarse bajo la conformidad del investigador que tenga asignada la responsabilidad de custodiarlas bajo documento firmado. Cualquier análisis o cesión de muestras a terceros se realizará bajo la aceptación, mediante documento escrito, del investigador responsable de custodiar las muestras, pudiéndose obtener toda la información del voluntario exceptuando cualquier dato que pudiera identificarlo. Si el participante revoca su consentimiento al empleo de las muestras biológicas que de él se hayan derivado, éstas serán destruidas.

Tratamiento de la información obtenida

La información derivada de este estudio se almacenará en una base de datos en soporte electrónico, así como en un archivo en formato papel, bajo custodia de uno de los investigadores principales. El acceso a la base de datos será

restringido y la información de almacenará por un plazo de tiempo ilimitado, exceptuando el caso en el cual alguno de los sujetos de estudio revoque su participación en el mismo y solicite la destrucción de toda la información que de él se ha derivado.

Compensación

No se prevé ningún tipo de compensación económica. No obstante, algunos participantes recibirán una compensación en forma de productos alimenticios (frutos secos o aceite de oliva virgen) u otros pequeños regalos para mantener su interés en el estudio.

Investigadores del estudio

Si tiene alguna duda sobre algún aspecto del estudio o le gustaría comentar algún aspecto de esta información, por favor no deje de hacérselo saber a los miembros del equipo investigador (Investigador principal Dr. M Fiol del Servicio de UCI-Coronarias del Hospital Universitario de Son Dureta, Tel. 971175000, ext 75972) o del Centro Coordinador, Dr R Estruch, Tel 93 2279365. En caso de que una vez leída esta información y aclaradas las dudas decide participar en el estudio, deberá firmar su consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el Comité Etico de Investigación Clínica de les Illes Balears (CEIC-IB).

La obtención y el tratamiento de las muestras y datos derivados del estudio siguen las disposiciones definidas en la Ley de Investigación Biomédica de 14/2007 de 3 de julio de 2007.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de proyecto: EFECTOS DE LA DIETA TIPO MEDITERRÁNEO EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Centro (s) Participante (s) e Investigador (es) Principal (es):

Centro de salud correspondiente; Dr. M. Fiol.

Yo, (nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con..... (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- cuando quiera.
- sin tener que dar explicaciones
- sin que repercuta en mis cuidados médicos

Doy mi conformidad para participar en el estudio

Fecha

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE

ESTUDIO GENÉTICO

Título de proyecto: EFECTOS DE LA DIETA TIPO MEDITERRÁNEO EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Centro (s) Participante (s) e Investigador (es) Principal (es):

Centro de salud correspondiente; Dr. M. Fiol.

Como parte del estudio “Efectos de la dieta tipo mediterráneo en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular” se incluye la extracción del ADN para la realización de estudios genéticos.

El ADN es un elemento que está presente en todas sus células porque lo ha recibido de sus padres y lleva un código en forma de “genes” que determina sus características físicas personales, como el color de ojos, de piel, etc. Las diferencias entre unas personas y otras nos pueden ayudar a explicar por qué algunas personas desarrollan la enfermedad cardiovascular y otras no.

Se le pide su consentimiento para que con su sangre se hagan 2 cosas:

I.- Que acepte que en el ADN de su sangre se estudien algunos genes relacionados con la nutrición, la oxidación, la coagulación y la respuesta inflamatoria, así como que se estudien algunos marcadores genéticos relacionados con las enfermedades cardiovasculares, como los polimorfismos del gen de la enzima convertora de la angiotensina, de la apolipoproteína E, de la alcohol deshidrogenasa, de la paraoxonasa I, de la subunidad p22phox de las

NADH/NADPH oxidasas, de la óxido nítrico sintasa, del factor de necrosis tumoral alfa, de la interleuquina-6, de la proteína C reactiva, del inhibidor del activador del plasminógeno I y de la adiponectina.

2.- Es probable que en un futuro se descubran más genes que puedan estar también involucrados en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Por ello se le solicita que autorice al Investigador a almacenar su muestra para el estudio de otros genes que se puedan descubrir en el futuro. Si Ud acepta autorizar este almacenamiento, se eliminarán de la muestra todos los vínculos con su identidad, antes de guardarla.

Ud debe otorgar su consentimiento informado por escrito, indicando que parte del estudio genético acepta y firmando este documento, antes de la obtención del ADN.

Si Ud acepta sólo los estudios genéticos descritos en el punto 1, su muestra se destruirá después completar la prueba.

Si Ud acepta que se guarde esa muestra para futuros estudios como se describe en el punto 2, el Investigador garantizará que guardará y utilizará la muestra hasta que ya no quede más ADN.

Si cambia de opinión después de dar sangre para el estudio genético, usted puede pedir que se destruya su sangre y su ADN. No obstante, si ha aceptado que se guarde su muestra de ADN (punto 2), deberá pedir que se destruya su muestra de sangre antes de que termine el estudio. Cuando finalice el estudio, se retirará el vínculo que liga su muestra de ADN con su identificación. Una vez se haya destruido este vínculo, no será posible encontrar su muestra y por tanto no podrá ser destruida.

Los resultados serán analizados por grupos o subgrupos de participantes. Se le garantiza la absoluta confidencialidad de los datos genéticos obtenidos del estudio.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados en reuniones científicas, Congresos Médicos o publicaciones científicas, manteniendo una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

Si Ud precisa mayor información sobre este estudio puede contactar con el grupo investigador (Investigador principal Dr. M Fiol del Servicio de UCI-Coronarias del Hospital Uiversitario de Son Dureta, Tel. 971 175000, ext 75972)

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO ESTUDIO GENÉTICO

Título de proyecto: EFECTOS DE LA DIETA TIPO MEDITERRÁNEO EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Centro (s) Participante (s) e Investigador (es) Principal (es):

Centro de salud correspondiente; Dr. M. Fiol.

1. Yo declaro bajo mi responsabilidad que he leído la Hoja de Información sobre el estudio genético y acepto participar en él.
2. Se me ha entregado una copia de la Hoja de Información al paciente. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio genético y los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar.
3. Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificará mi sangre y mis muestras de ADN con un número único.

4. Soy libre de retirarme del estudio genético en cualquier momento del estudio por cualquier razón y sin que tenga ningún efecto sobre mi tratamiento médico futuro.

Punto 1.- Yo DOY / No DOY mi consentimiento voluntariamente para que se pueda realizar los estudios genéticos en relación con la dieta y las enfermedades cardiovasculares en mi muestra de ADN

Punto 2.- Yo DOY / No DOY mi consentimiento voluntariamente para que se guarde mi muestra de ADN. Esto permitirá la realización de nuevas pruebas en el futuro cuando se tengan más conocimientos sobre los genes relacionados con las enfermedades cardiovasculares.

Consiento en participar voluntariamente en los apartados marcados de este estudio genético

Fecha

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador