

La escala de Framingham sobrevalora el riesgo cerebrovascular de la diabetes y el síndrome metabólico en la población española

B. Costa, J.J. Cabré, F. Martín, J.L. Piñol, J. Basora y J. Bladé, en representación del Grupo de Investigación ITG

Objetivo. Estimar el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) de la diabetes, en el contexto del síndrome metabólico (SM) o fuera de él, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del National Cholesterol Education Program (NCEP).

Diseño. Estudio multicéntrico y prospectivo de cohortes.

Emplazamiento. Atención primaria de salud. **Participantes.** Sujetos de 55-85 años libres de ACV incluidos desde 1998 en una muestra poblacional aleatoria y representativa para el seguimiento del SM en Reus (Tarragona).

Mediciones principales. El riesgo de ACV se estimó con la escala de Framingham aplicando un algoritmo informático de cálculo automático y un diseño factorial por diagnósticos (diabetes y/o SM). Se comparó el riesgo teórico con la incidencia real de acontecimientos cerebrovasculares (1998-2003).

Resultados. Entre 728 sujetos (412 mujeres; edad media de 66 años; índice de masa corporal = 29), 457 (62,8%) no tenían diabetes ni SM, 93 (12,8%) con SM no tenían diabetes, 72 (9,9%) con diabetes no tenían SM y 106 (14,5%) presentaban ambas enfermedades (según criterios de la OMS). Según el NCEP, estas proporciones fueron del 60,7; el 14,8; el 7,8 y el 16,7%. El riesgo de ACV medio a 10 años para los 4 grupos (OMS/NCEP) fue: 8,4/9,1; 10,8/10,5; 18/17,3 y 18,8/19,1%, respectivamente. La incidencia acumulada de acontecimientos cerebrovasculares fue del 2,8; 1,4; 5,4 y 3,8% (OMS) y 2,5; 2,8; 3,5 y 5,8% (NCEP).

Conclusiones. El riesgo de ACV calculado mediante la fórmula de Framingham es muy elevado en sujetos con diabetes, con independencia de su integración en el SM. Es muy probable que la escala también sobredimensione este riesgo en la población española.

Palabras clave: Diabetes. Síndrome metabólico. Síndrome X. Enfermedad cerebrovascular. Riesgo cerebrovascular.

THE FRAMINGHAM FUNCTION OVERESTIMATES STROKE RISK FOR DIABETES AND METABOLIC SYNDROME AMONG SPANISH POPULATION

Objective. To estimate stroke risk for diabetes, isolated or associated to metabolic syndrome (MS) according WHO and National Cholesterol Education Program (NCEP) criteria.

Design. Multicentre and prospective cohort study.

Setting. Primary health care.

Participants. Subjects between 55-85 years-old without any evidence of stroke, included from 1998 in a random population sample for MS follow-up during routine practice in Reus (Tarragona, Spain).

Main measurements. Stroke risk was achieved using Framingham function by means of a computerized algorithm using a diagnostic factorial design (diabetes and/or MS). Theoretical stroke risk and cumulated incidence of stroke events (1998-2003) were compared.

Results. Among 728 subjects (412 women, mean age =66 years old, body mass index =29 kg/m²), 457 (62.8%) did not have diabetes, nor MS, 93 (12.8%) had MS without diabetes, 72 (9.9%) diabetes without MS, and 106 (14.5%) presented both conditions (WHO rules). According NCEP criteria were 60.7%, 14.8%, 7.8%, and 16.7%, respectively. Ten-year estimated stroke risk accounted for (WHO/NCEP) 8.4/9.1%, 10.8/10.5%, 18/17.3%, and 18.8/19.1%. Cumulated incidence for stroke events were: 2.8%, 1.4%, 5.4%, and 3.8% (WHO), and 2.5%, 2.8%, 3.5%, and 5.8%, respectively (NCEP).

Conclusions. Stroke risk scores were extremely increased among diabetic subjects irrespective to MS diagnose. The Framingham function probably overestimates stroke risk among Spanish individuals.

Key words: Diabetes. Metabolic Syndrome. X-Syndrome. Stroke. Stroke risk.

English version available at

www.atencionprimaria.com/112.059

A este artículo sigue un comentario editorial (pág. 399)

Grupo de Investigación en Diabetes y Metabolismo. Atención Primaria Reus-Altebrat. Àmbit de Tarragona-Terres de l'Ebre. Institut Català de la Salut. Tarragona. España.

Correspondencia:
B. Costa.
Centre Diabetis Salou.
Via Roma, 32, 1-B. 43840 Salou.
Tarragona. España.
Correo electrónico:
costaber@gmail.com

Manuscrito recibido el 21 de mayo de 2004.
Manuscrito aceptado para su publicación el 17 de noviembre de 2004.

Resúmenes presentados en congresos y reuniones científicas: XIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Barcelona, diciembre de 2003.
XVII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Valencia, mayo de 2004.
64 Scientific Sessions. American Diabetes Association. Orlando (Florida, Estados Unidos), junio de 2004.

Introducción

El accidente cerebrovascular (ACV) es una de las causas principales de mortalidad, hospitalización, incapacidad y, en buena lógica, de sobrecoste sanitario en la mayoría de países desarrollados. En realidad, su impacto social deriva de las secuelas motrices y cognitivas y de la comorbilidad asociada. Pese a que se dispone de estrategias preventivas válidas, su aplicación en la práctica clínica sistemática es muy irregular^{1,2}.

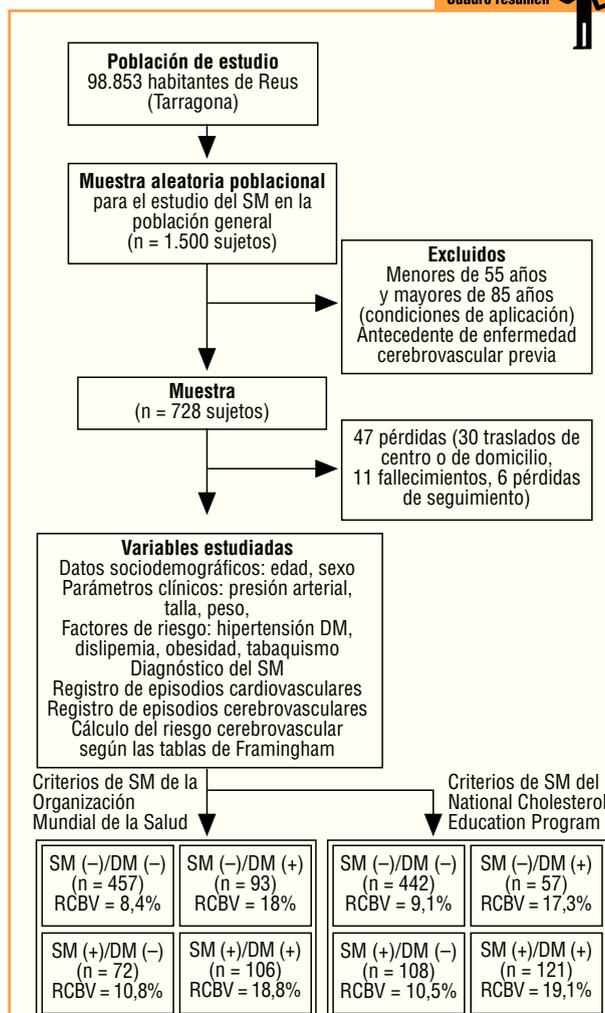
En la actualidad está plenamente demostrado que la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico (SM) aumentan el riesgo cardiovascular, pero no es tan evidente que se produzca un aumento paralelo del riesgo de ACV³. De hecho, en España aún no se ha evaluado en detalle ese riesgo contrastando las diversas fuentes informativas aplicadas al campo concreto de la diabetes, en el contexto del SM o fuera de él. Además de la dificultad que comporta el seguimiento prolongado de una cohorte y el establecimiento de criterios diagnósticos mínimos de un ACV, la ausencia de información se explica por 3 razones fundamentales. En primer lugar, no hay una escala estandarizada para medir el riesgo de ACV. Pese a disponer de modelos matemáticos, el riesgo que confiere la diabetes varía según cuál sea la modalidad lesiva cerebrovascular (infarto lacunar, aterotrombosis, cardioembólica, hemorrágica), lo que dificulta su estimación⁴. Por otra parte, no suelen aplicarse fórmulas de cálculo provenientes de otras sociedades por su falta de ajuste con el estilo de vida mediterráneo, aunque podrían utilizarse en ausencia de otras fuentes más apropiadas de información. En segundo término, influyen las conjeturas clasificatorias que han propiciado al menos 4 definiciones de SM durante los últimos años⁵⁻¹⁰. Por último, la confirmación de un ACV, sobre todo si es transitorio o asintomático, es compleja en personas de edad avanzada, y más en el entorno de la atención primaria.

Habitualmente se asume que la diabetes es un factor de riesgo de ACV, pero se desconoce si su integración en el SM amplifica ese riesgo o bien actúa con independencia del síndrome. Con todas las limitaciones mencionadas, el propósito de este primer trabajo es aportar una estimación preliminar del riesgo de ACV global asociado con la diabetes tipo 2, en presencia o ausencia de SM, mediante la escala de Framingham. En segundo término, contrastar los índices de riesgo teórico así obtenidos con la incidencia real de ACV durante 5 años de seguimiento de una cohorte (1998-2003) en atención primaria de salud.

Pacientes y métodos

En 1998 se inició un estudio multicéntrico y prospectivo de cohortes en un área urbana con cerca de 100.000 habitantes (censo poblacional superponible a la pirámide de la población general de

Material y métodos Cuadro resumen



Esquema general del estudio

Estudio multicéntrico y propectivo de cohortes para valorar el riesgo de enfermedad cerebrovascular (RCBV) asociado a la diabetes (DM) y el síndrome metabólico (SM) mediante la escala de Framingham, a partir de una muestra aleatorizada y representativa de la población de Reus.

Cataluña), a partir de una muestra aleatoria y representativa de la población > 14 años. La finalidad fue estimar la prevalencia del SM, el riesgo asociado y la incidencia de ACV investigando los factores más influyentes, susceptibles de prevención. Se estimó que para una prevalencia teórica del 17% de SM, contando con una precisión de $\pm 2\%$ y un riesgo alfa de 0,05 se precisaba una muestra poblacional aproximada de 1.500 individuos, aceptando un 20% de pérdidas.

El estudio contó con la aprobación ética institucional y el consentimiento informado de los participantes, conocedores de la apertura de una base con sus datos de filiación, examen básico de salud (anamnesia familiar, personal, hábitos tóxicos y antropometría), analíticos en sangre (perfil bioquímico, hematológico y lipídico, prueba de tolerancia oral a la glucosa ante al menos un

factor de riesgo para la diabetes, glucohemoglobina A_{1c} e insulí-nemia basal) y en orina (detección de microalbuminuria y, en su caso, cuantificación en muestra de 24 h), en conexión con la historia clínica informática de atención primaria. La base de datos contiene diagnósticos de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, dislipemia, obesidad), los datos electrocardiográficos más relevantes (fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda y cardiopatía isquémica) y un registro asociado de episodios vasculares presentes y futuros así como de los tratamientos recomendados.

Se diagnosticó diabetes, según las últimas recomendaciones del grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a partir de una glucemia basal en sangre venosa ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) o una glucemia a las 2 h de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl), y se promovió su confirmación en ausencia de síntomas¹¹. Los criterios seguidos en este estudio para el diagnóstico de SM se esquematizan en la tabla 1, tanto las normas de la OMS⁵ como del National Cholesterol Education Program de 2001 (NCEP)⁶.

En cuanto a la definición de diagnósticos, se asumió la presencia de una cardiopatía ante una historia clínica demostrativa de cardiopatía isquémica y/o insuficiencia cardíaca tras valorar los exámenes complementarios disponibles en cada caso (electrocardiograma, prueba de esfuerzo y gammagrafías). Se consideró que había una vasculopatía cerebral ante una historia clínica sugestiva de accidente isquémico transitorio, ACV y/o pruebas de imagen que los evidenciasen. A todos los sujetos sin registro de complicaciones cerebrovasculares se les practicó un examen neurológico básico en un intento de descartar los procesos silentes. En caso de sospecha razonable, se propuso la cumplimentación de un cuestionario (Mini-Mental) y la realización de una prueba de imagen (tomografía computarizada). Se consideró el diagnóstico de vasculopatía periférica ante una ausencia de pulsos periféricos o bien ante su demostración mediante eco-Doppler. La hipertrofia ventricular izquierda se valoró mediante criterios electrocardiográficos convencionales (Sokolow-Lyon y Cornell) y, en caso de disponerse, mediante ecocardiografía.

A efectos de esta evaluación se seleccionó a los sujetos de 55-85 años (margen aplicable para el cálculo del riesgo, según las tablas de Framingham) sin antecedentes previos de ACV. Se usó la escala desarrollada por D'Agostino et al, basada en la referencia de Framingham, revisada recientemente por Straus et al¹²⁻¹⁴. Esta escala concede especial relevancia a la edad, el sexo y la medida de la presión arterial sistólica (discriminando el consumo de fármacos antihipertensivos). Tras establecer una primera puntuación, ésta se modula y amplifica si concurre alguno de los siguientes factores de riesgo cerebrovascular: tabaquismo activo, diabetes, enfermedad cardiovascular establecida (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio u otras formas de isquemia coronaria, claudicación intermitente o isquemia arterial periférica), fibrilación auricular e hipertrofia ventricular izquierda. Los baremos posibles de riesgo cerebrovascular a 10 años oscilan entre el 1 y el 80%. Todos los datos sobre riesgo cerebrovascular se trataron de forma automática con un algoritmo informático de cálculo específico para este estudio.

El análisis estadístico se realizó mediante paquetes convencionales (SPSS® versión 11.0), efectuando primero un examen descriptivo. Se llevó a cabo un análisis factorial de los datos por diagnósticos (SM/diabetes × sí/no), para lo que se configuraron 4 grupos que iban desde la ausencia de las 2 condiciones hasta la presencia de ambas, pasando por la presencia de una de las dos. Los parámetros cualitativos se han indicado en el texto como frecuencia y porcentaje entre paréntesis. Para los datos cuantitativos

TABLA 1
Parámetros diagnósticos de síndrome metabólico

| |
|--|
| <p>Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)</p> <p>Alteración del metabolismo glucídico/diabetes mellitus</p> <p>y/o</p> <p>Resistencia a la insulina demostrada mediante pruebas de laboratorio</p> <p><i>Y 2 o más de las siguientes condiciones</i></p> <p>Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg</p> <p>Triglicéridos elevados ($\geq 1,7$ mmol·l⁻¹, 150 mg·dl⁻¹) y/o cHDL bajo ($< 0,9$ mmol·l⁻¹ o 35 mg·dl⁻¹ en varones; $> 1,0$ mmol·l⁻¹ o 39 mg·dl⁻¹ en mujeres)</p> <p>Obesidad central (varones: índice cintura-cadera $> 0,90$; mujeres: índice cintura-cadera $> 0,85$) y/o IMC > 30</p> <p>Microalbuminuria (tasa de excreción urinaria de albúmina ≥ 20 µg·min⁻¹ o cociente albúmina/creatinina ≥ 20 mg·g⁻¹)</p> <p>Se requiere al menos uno de los componentes invariables y 2 o más de los variables⁵</p> <p>Criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP)</p> <p><i>3 o más de las siguientes condiciones</i></p> <p>Circunferencia de cintura > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres</p> <p>Triglicéridos elevados ($\geq 1,7$ mmol·l⁻¹, 150 mg·dl⁻¹)</p> <p>cHDL $< 1,03$ mmol·l⁻¹ o 40 mg·dl⁻¹ en varones o $< 1,29$ mmol·l⁻¹ o 50 mg·dl⁻¹ en mujeres</p> <p>Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg</p> <p>Glucosa basal $\geq 6,1$ mmol·l⁻¹ o 110 mg·dl⁻¹</p> |
|--|

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal.

se ha expresado la media aritmética \pm desviación estándar (DE). En la estadística inferencial bivariable cualitativa se usó la prueba de la χ^2 . En la cuantitativa se aplicó la prueba de la t de Student o el análisis de varianza, previa comparación con la normal (Kolmogorov-Smirnov). Para estimar el riesgo cerebrovascular de cada grupo se calculó la probabilidad media y su intervalo de confianza (IC) del 95%.

Resultados

En la muestra se incluyó a 728 sujetos, con 412 (56,6%) mujeres. La edad media fue de 66,4 \pm 7,3 años, el índice de masa corporal (IMC) de 29,3 \pm 4,9 y la presión arterial sistólica (PAS) de 140,1 \pm 18,5 mmHg. En 335 casos (46%) medió un tratamiento con fármacos antihipertensivos. Con las normas de la OMS, 199 individuos (27,3%) tenían criterios de SM y 178 (24,4%) de diabetes tipo 2, en 103 casos (57,9%) a partir de la glucemia basal y en 75 (42,1%) a partir de la glucemia a las 2 h de la sobrecarga oral.

En la muestra, 457 sujetos (62,8%) no tenían diabetes y SM, 93 (12,8%) tenían SM sin diabetes, 72 (9,9%) diabetes sin SM y 106 (14,5%) asociaban ambas entidades (normas de la OMS). Respecto a la clasificación del NCEP, las proporciones fueron: 60,7; 14,8; 7,8 y 16,7%. A título orientativo, en la tabla 2 se detalla la distribución de los su-

TABLA 2 Distribución de los sujetos a estudio según los parámetros incluidos en la fórmula de Framingham para el cálculo del riesgo cerebrovascular

| Parámetro cualitativo, n (%) | Grupo diagnóstico de la OMS | | | | p |
|--|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------|
| | SM (-)/DM (-) (n = 457) | SM (+)/DM (-) (n = 93) | SM (-)/DM (+) (n = 72) | SM (+)/DM (+) (n = 106) | |
| Sexo (mujeres) | 256 (56,0) | 55 (59,1) | 38 (52,8) | 63 (59,4) | 0,781 |
| Tratamiento farmacológico antihipertensivo | 184 (40,3) | 49 (52,7) | 29 (40,3) | 73 (68,9) | < 0,001 |
| Tabaquismo activo | 57 (12,5) | 13 (14,0) | 10 (13,9) | 15 (14,2) | 0,948 |
| Enfermedad coronaria | 36 (7,9) | 12 (12,9) | 17 (23,6) | 26 (24,5) | < 0,001 |
| HVI | 7 (1,5) | 0 (0) | 8 (11,1) | 5 (4,7) | < 0,001 |
| Fibrilación auricular | 15 (3,3) | 1 (1,1) | 8 (11,1) | 6 (5,7) | 0,006 |
| Parámetro cuantitativo (media ± DE) | | | | | |
| Edad (años) | 66 ± 7,5 | 66,7 ± 7,2 | 67,6 ± 8 | 67,1 ± 6,6 | 0,21 |
| IMC | 28,4 ± 4,6 | 31,7 ± 4,4 | 27,8 ± 4 | 32,3 ± 5 | < 0,001 |
| PAS (mmHg) | 137,1 ± 17,8 | 150,1 ± 19,6 | 137,6 ± 18,4 | 146,4 ± 16,3 | < 0,001 |

OMS: Organización Mundial de la Salud; SM: síndrome metabólico; DM: diabetes mellitus; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; DE: desviación estándar.

TABLA 3 Riesgo cerebrovascular a 10 años según el grupo considerado

| Síndrome metabólico | Diabetes mellitus | | | |
|---------------------|-------------------|----------------------|------------|----------------------|
| | n (%) | DM (-) IC del 95% | n (%) | DM (+) IC del 95% |
| SM (-) (OMS) | 457 (8,4) | 7,7-9 | 93 (18) | 14,6-21,5 |
| SM (-) (NCEP) | 442 (9,1) | 7,9-13,2 | 57 (17,3) | 15,5-19,7 |
| SM (+) (OMS) | 72 (10,8) | 9-12,7 | 106 (18,8) | 16,3-21,4 |
| SM (+) (NCEP) | 108 (10,5) | 9-13,5 | 121 (19,1) | 14,6-23,4 |

OMS: Organización Mundial de la Salud; NCEP: National Cholesterol Education Program; SM: síndrome metabólico; DM: diabetes mellitus; IC: intervalo de confianza.

jetos, categorizados según las normas de la OMS (diabetes y SM), en función de los parámetros necesarios para el cálculo del riesgo cerebrovascular. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos respecto a la edad, el sexo o el tabaquismo activo, pero sí en el resto de las variables analizadas. Los portadores del SM en ausencia de diabetes también eran comparables con los diabéticos sin SM en cuanto a la edad, el sexo, el tabaquismo y, adicionalmente, el consumo de antihipertensivos y el número de acontecimientos cardiovasculares previos determinado por una mayor proporción de trazados electrocardiográficos de fibrilación auricular (11 frente a 1%) e hipertrofia ventricular (8 frente a 0%). Entre los sujetos con SM pero sin diabetes hubo más obesos (72 frente a 26% con IMC > 30), dislipémicos (55 frente a 17%) e hipertensos (82 frente a 57%), con una cifra de PAS media estadísticamente más elevada.

El riesgo cerebrovascular global estimado a 10 años para los individuos de la muestra completa fue 11,2 (10,2%)

(IC del 95%, 10,4-11,9). Según los criterios del NCEP, el riesgo cerebrovascular global a 10 años fue 10,2 (9,7%) (IC del 95%, 9,8-11,3). La distribución del riesgo por grupos atendiendo a ambas normativas se refleja en la tabla 3. Si tomamos como referencia un riesgo cerebrovascular del 8,4% para los sujetos sin SM ni diabetes, añadir tan sólo el SM supuso un incremento del riesgo del 28,6%. Sin embargo, añadir tan sólo la diabetes supuso un incremento del 114,3% y añadir ambos, SM y diabetes, conllevó un aumento del 123,8% en el riesgo cerebrovascular medio estimado. En el análisis de estos incrementos aplicando los criterios del NCEP estas proporciones apenas se modificaron.

En la figura 1 se expresan las diferencias en el riesgo cerebrovascular calculado en función del sexo para cada franja de edad a tenor de los criterios de la OMS. En la figura 2 se hace lo propio teniendo en cuenta los criterios diagnósticos del NCEP. La máxima probabilidad de enfermedad cerebrovascular entre los varones correspondió al grupo de 75-79 años y entre las mujeres al de 80-84 años, siendo la única que superó el riesgo calculado para los varones. Por su parte, la figura 2 es prácticamente superponible. Durante el seguimiento se produjeron 47 pérdidas (6,4%) debidas a traslado de centro o domicilio (n = 30), no aclaradas (n = 6) y 11 fallecimientos, 6 de causa cardiovascular. En la tabla 4 se esquematiza la distribución de los

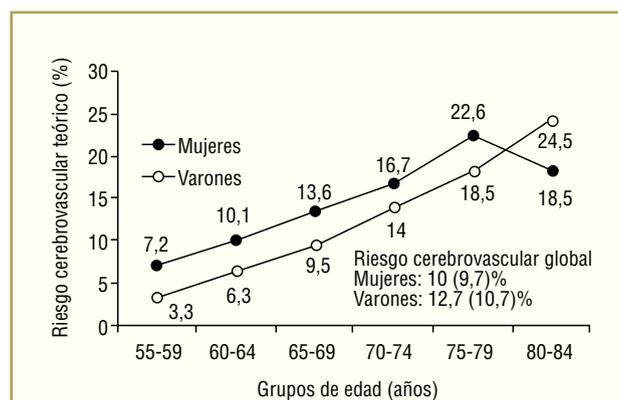


FIGURA 1

Riesgo cerebrovascular medio teórico a 10 años estimado por la ecuación de Framingham en función de la edad y el sexo en la muestra evaluada (criterios de la Organización Mundial de la Salud).

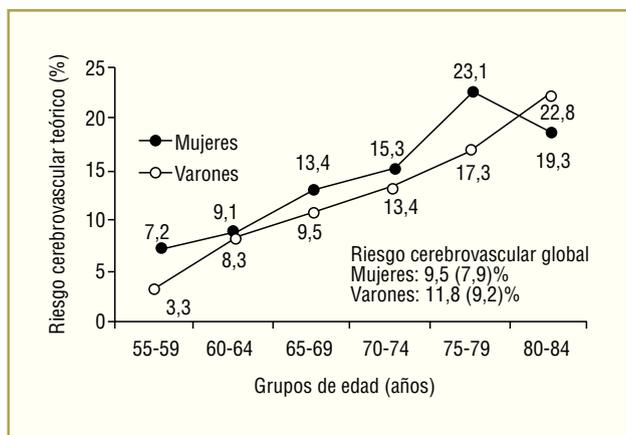


FIGURA 2 Riesgo cerebrovascular medio teórico a 10 años estimado por la ecuación de Framingham en función de la edad y el sexo en la muestra evaluada (criterios del National Cholesterol Education Program).

TABLA 4 Incidencia acumulada a 5 años de ACV

| Síndrome metabólico | Diabetes mellitus | |
|---------------------|---------------------|--------------------|
| | DM (-) | DM (+) |
| SM (-) (OMS) | 13 (2,8%) (n = 457) | 5 (5,4%) (n = 93) |
| SM (-) (NCEP) | 11 (2,5%) (n = 442) | 2 (3,5%) (n = 57) |
| SM (+) (OMS) | 1 (1,4%) (n = 72) | 4 (3,8%) (n = 106) |
| SM (+) (NCEP) | 3 (2,8%) (n = 108) | 7 (5,8%) (n = 121) |

OMS: Organización Mundial de la Salud; NCEP: National Cholesterol Education Program; SM: síndrome metabólico; DM: diabetes mellitus. Se indica el número de episodios cerebrovasculares diagnosticados durante 5 años de seguimiento, el porcentaje sobre el total de grupo y el número de casos por categoría.

ACV registrados en los 4 grupos establecidos durante el seguimiento efectuado durante los 5 primeros años del estudio (según la OMS y el NCEP). En total se registraron 23 episodios (3,2%), ninguno de ellos fue fatal y tan sólo 2 produjeron secuelas motrices o cognitivas importantes. La distribución de los acontecimientos en los 4 grupos considerados por la OMS (2,8; 1,4; 5,4 y 3,8%) y por el NCEP (2,5; 2,8; 3,5 y 5,8%) expresó índices de incidencia acumulada significativamente inferiores que la incidencia esperada a tenor del riesgo cerebrovascular calculado mediante la ecuación de Framingham, particularmente en los grupos sin el diagnóstico de diabetes.

Discusión

La diabetes tipo 2, la hipertensión arterial, particularmente la sistólica, la obesidad, la dislipemia y la microalbuminuria se asocian con frecuencia con un aumento del riesgo cere-

brovascular, preferentemente de carácter isquémico^{15,16}. Esta fusión de riesgos dificulta la individualización del riesgo propio de la diabetes con respecto a la globalidad del SM. Debido a que los datos epidemiológicos disponibles son escasos, el estudio que se presenta pretende aportar una estimación preliminar en la población española.

Pese a la modestia de esta muestra, los resultados indican que el riesgo cerebrovascular global estimado es más elevado entre los sujetos con diabetes o SM que en la población sin ambas entidades. La escala utilizada procede de la población norteamericana de Framingham y todavía no ha sido validada en España y en otros países de nuestro entorno. Aunque es cierto que su estimación del riesgo cerebrovascular podría estar alejada de la realidad, también es probable que los factores ambientales y genéticos que influyen en él se hayan distribuido aleatoriamente entre los 4 grupos revisados y, por tanto, las diferencias relativas informarían acerca de las tendencias intergrupos.

El grupo de investigación se ha especializado en la prevención de la diabetes y del SM. Por esta razón, el uso sistemático de la prueba de tolerancia oral a la glucosa permitió anticipar el diagnóstico de la situación glucémica. En una reciente y completa revisión de la evidencia científica disponible se esquematizaron los principales factores de riesgo cerebral y se otorgó un papel muy relevante a la hipertensión, que incrementaría de 3 a 5 veces el riesgo relativo de enfermedad cerebrovascular¹⁴. Por el contrario, en esta misma revisión se redujo el riesgo propio de la diabetes, lo que suscitó un debate todavía abierto, ya que la evidencia científica es de menor categoría. De hecho, la función de la hiperglucemia como factor de riesgo cerebrovascular modificable siempre ha sido controvertida y han coexistido estudios que lo apoyan abiertamente con otros que le restan relevancia^{17,18}. Incluso en la bibliografía autóctona, los resultados observados son dispares. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en la demarcación de Manresa se observó que había una asociación entre ACV e hiperglucemia tras 28 años de seguimiento¹⁹. En esta misma línea, en otro estudio prospectivo efectuado en el área urbana de Barcelona se asoció la diabetes con un peor pronóstico de la hemorragia intracerebral^{20,21}. En contraste, otras informaciones señalan diferencias en la incidencia según la edad y el sexo, con independencia de los valores de glucemia²². Los resultados aquí aportados no pueden responder a estos interrogantes ni pretenden realizar comparaciones a favor de una posición glucocentrista. Tan sólo insinúan que el riesgo cerebrovascular propio de la diabetes podría ser independiente de su integración en el SM, al menos si éste se define con los criterios de la OMS o del NCEP y el riesgo cerebrovascular se valora usando la escala de Framingham. En efecto, la diabetes sola aumentó notablemente el riesgo cerebrovascular basal y la adición del SM a la diabetes sólo implicó un incremento discreto. Para explicar estos valores se debe considerar que, por definición de la escala, la diabetes recibe una no-

Discusión
Cuadro resumen



Lo conocido sobre el tema

- La diabetes es un factor de riesgo cerebrovascular bien conocido.
- La enfermedad cerebrovascular implica un sobrecooste sanitario evidente derivado de su mortalidad y la morbilidad asociada.
- Hay un método de cálculo basado en las tablas de Framingham, realizadas sobre población norteamericana, apenas aplicado en nuestro medio.

Qué aporta este estudio

- El riesgo cerebrovascular calculado según la fórmula de Framingham es muy elevado.
- La incidencia real de accidentes cerebrovasculares observada en este estudio es netamente inferior a la calculada por dichas tablas, lo que sugiere una sobrevaloración del riesgo.
- La integración de la diabetes dentro del síndrome metabólico, definido por las normas de la OMS o del NCEP, amplifica notablemente el riesgo cerebrovascular.
- Se precisan escalas de riesgo cerebrovascular adaptadas a nuestro entorno.

table puntuación directa y aumenta el baremo de riesgo cerebrovascular de todos los casos así diagnosticados. Por otra parte, la mayor incidencia de hallazgos electrocardiográficos en estos pacientes, aunque podría ser anecdótica, también confiere mayor puntuación.

Por el contrario, la elevación del riesgo cerebrovascular no puede atribuirse a una evolución prolongada de la diabetes porque prácticamente la mitad de los sujetos fueron diagnosticados mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa, es decir, en etapas iniciales de la enfermedad. Por descontento, la prevalencia de diabetes que se deduce es similar a la comunicada por otros estudios epidemiológicos en los que se emplea de manera sistemática la sobrecarga oral²³. Sin embargo, el porcentaje de obesos, dislipémicos, hipertensos y su PAS fue inferior en este grupo y, aun así, el riesgo cerebrovascular medio superó al de los portadores de un SM en ausencia de diabetes. Este dato reforzaría la idea de una sobrevaloración del factor diabetes en la ecuación de Framingham, por lo menos cuando se aplica en nuestra población mediterránea.

La interpretación global de los resultados aportados apunta en 3 direcciones: *a)* o los datos resaltan el riesgo cerebrovascular propio de la diabetes; *b)* o son fruto de una escala

de medida que lo sobredimensiona claramente, y *c)* o bien se dan ambas circunstancias. El análisis de los ACV observados durante 5 años de seguimiento también apunta más hacia la segunda interpretación. La incidencia acumulada durante este período fue del 3,2%, frente al 8,4% teórico estimado a 10 años por la fórmula. La aplicación de los criterios diagnósticos de SM del NCEP, mucho más clínicos que los de la OMS, proporciona una incidencia más acorde con la lógica si consideramos que tanto la diabetes como el SM son factores predictivos de riesgo para la enfermedad cerebrovascular (5,8% al conjuntarse ambos). Un resultado parecido se observó en el seguimiento efectuado en la factoría Pirelli de Manresa (el 7,14 frente al 1,2%), aunque en el estudio se incluyó únicamente a varones¹⁹. Sus autores registraron 72 episodios en 28 años y en la muestra de Reus documentamos 23 en 5 años. Obviamente, las características de ambas poblaciones son distintas, pero sus hallazgos refuerzan la idea de una sobrestimación. Las diferencias en la incidencia de ACV entre los 4 grupos diagnósticos parecen marginales si consideramos su reducido impacto e intentar explicarlas rozaría la más pura conjetura. No obstante, sugieren que aplicar la definición NCEP del SM aproxima más las proporciones de riesgo a la incidencia real, siempre en un tono de menor impacto que el inferible mediante la escala cerebrovascular de Framingham.

Tradicionalmente se ha puesto el énfasis en que la bibliografía disponible en la población española es escasa, limitación aún más evidente en los pacientes ancianos²⁴. Aunque su estudio no parece tener excesivo sentido desde el prisma de la prevención, muchos pacientes de esas características no son ingresados o no son evaluados aun a sabiendas de que el pronóstico vital y cerebrovascular en esta franja etaria es claramente peor²⁵. Por otra parte, se han constatado ciertas diferencias en la atención sanitaria recibida según el sexo^{26,27}, la etnia y otros factores²². Es ilustrativo que la incidencia de episodios tromboembólicos en los varones de Framingham fuese un 40% superior que en los de Honolulu, mientras que la de episodios hemorrágicos fuera prácticamente idéntica. Todos estos datos epidemiológicos subrayan que la escala de riesgo cerebrovascular de Framingham se presta a múltiples opciones de sobrevaloración en función de la variable considerada.

El aspecto más polémico para la atención primaria es la consideración de la diabetes (o del propio SM) como equivalente de riesgo o tan sólo como un factor de riesgo²⁸. Para discernirlo se precisan estudios prospectivos a mayor plazo en los que se registren de manera adecuada los ACV en sujetos con un SM bien documentado. Se debe considerar que las estrategias preventivas para la enfermedad cerebrovascular son múltiples (terapia intensiva de la hipertensión y la diabetes, hipolipemiantes, antiagregantes, anticoagulación, tratamientos quirúrgicos). Por lo general, son medidas efectivas pero tienen un coste importante y conviene individualizarlas²⁹. En tal caso, sería muy útil disponer de una escala para medir el riesgo cerebrovascu-

lar adaptada a la idiosincrasia mediterránea, similar a la desarrollada recientemente para estimar el riesgo cardiovascular³⁰. Por el momento, y siempre con las debidas precauciones, se puede emplear las tablas de Framingham, aunque los datos aportados por este estudio sugieren importantes reservas para recomendar su aplicación sistemática en el cribado de la población atendida.

Agradecimientos

La línea de investigación sobre la intolerancia a la glucosa y el síndrome metabólico en Reus obtuvo los primeros premios de la Sociedad Catalana (2002) y la Sociedad Española (2003) de Hipertensión Arterial, así como el VI premio de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears (Terres de l'Ebre). Dos de los autores (JJC y FM) consiguieron sendas becas predoctorales de la Fundació Jordi Gol i Gurina (Atención Primaria, Institut Català de la Salut) con motivo de esa línea de investigación. Al cuadro directivo de nuestro ámbito le agradecemos su apoyo a la investigación, conscientes de las dificultades que entraña su defensa en atención primaria de salud.

Bibliografía

- Gresham GE, Kelly-Hayes M, Wolf PA, Beiser AS, Kase CS, D'Agostino RB. Survival and functional status 20 or more years after first stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1998;29:793-7.
- Gil AC. Nuevos enfoques terapéuticos en la prevención del ictus. *Rev Neurol*. 2002;35:801-4.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-9.
- Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke*. 2003;34:688-94.
- World Health Organization. Report of a WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization. Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
- Executive summary of the 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). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham-Yudkin JS, Morris R, et al. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002;28:364-76.
- Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 august 2002, Washington DC. *Diabetes Care*. 2003;26:1297-303.
- Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a la diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:458-63.
- Costa B, Cabré JJ, Martín F. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes. ¿Qué se oculta bajo la punta del iceberg? *Aten Primaria*. 2003;31:436-45.
- Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1992;22:312-8.
- D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke*. 1994;25:40-3.
- Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA*. 2002;288:1388-95.
- Álvarez Sabin J. Etiología y factores de riesgo del infarto cerebral. *Rev Clin Esp*. 1996;196 Supl 3:3-5.
- Gil de Castro R, Gil Núñez AC. Factores de riesgo del ictus isquémico (I). Factores de riesgo convencionales. *Rev Neurol*. 2000;31:314-23.
- Baird TA, Parsons MW, Alan Barber P, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci*. 2002;9:618-26.
- Saitoh T, Daimon M, Eguchi H, Hosoya T, Kawanami T, Kurita K, et al. Type 2 diabetes is not a risk factor for asymptomatic ischemic brain lesion-the Funagata study. *Intern Med*. 2002;41:351-6.
- Tomás L, Puig T, Balaguer I. Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:15-20.
- Arboix A, Massons J, García-Eroles L, Oliveres M, Targa C. Diabetes is an independent risk factor for in-hospital mortality from acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Diabetes Care*. 2000;23:1527-32.
- Arboix A, Morcillo C, García-Eroles L, Oliveres M, Massons J, Targa C. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry. *Acta Neurol Scand*. 2000;102:264-70.
- Rodríguez BL, D'Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Burchfiel CM, Ross GW, et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke*. 2002;33:230-6.
- The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 european cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26:61-9.
- Matias-Guiu J. La epidemiología cerebrovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:13-4.
- Olindo S, Cabre P, Deschamps R, Chatot-Henry C, Rene-Corail P, Fournière P. Acute stroke in the very elderly. Epidemiological features, stroke subtypes, management, and outcome in Martinique, French West Indies. *Stroke*. 2003;34:1593-7.
- Conthe P, Lobos JM, González Juanatey JR, Gil A, Pajuelo FJ, Novials A, et al. (Estudio ESPERANZA). Diferencias en la atención de las mujeres con alto riesgo cardiovascular respecto a los varones: estudio multidisciplinario. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:451-5.
- Morin M, González R, Gil AC, Vivancos J. El ictus en la mujer. Epidemiología hospitalaria en España. *Rev Neurol*. 2003;37: 701-5.
- Maiques Galán A. ¿Qué riesgo coronario presentan nuestros pacientes diabéticos? *Aten Primaria*. 2002;29:205-12.
- Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: clinical applications. *JAMA*. 2002;288:1396-8.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España utilizando la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.

COMENTARIO EDITORIAL

Framingham está en Massachusetts

E. Mayoral Sánchez

Centro de Salud San Pablo. Sevilla. España.

Durante la última década hemos asistido a un importante cambio en la orientación de las actividades de prevención cardiovascular, pasando de intervenciones aisladas sobre los factores de riesgo modificables a un modelo más integrado de estrategias de intervención, basado en la cuantificación previa y la estratificación del riesgo de enfermedad. La aterosclerosis, base fisiopatológica principal de las enfermedades cardiovasculares (ECV), es un proceso crónico de origen multifactorial en el que interactúan de forma sinérgica distintos factores de riesgo (FR). Asumiendo que el objetivo principal de la prevención cardiovascular es disminuir la probabilidad de enfermar, no tendría mucho sentido «normalizar» el valor de los FR, sino actuar sobre ellos de forma conjunta y, además, con intensidad proporcional al riesgo de enfermedad.

Una de las circunstancias que ha permitido este giro es la disponibilidad creciente de herramientas capaces de cuantificar, o al menos estratificar, el riesgo de presentar un episodio de ECV a partir de unas cuantas características individuales de sencilla determinación, que son los FR. Actualmente disponemos de casi una veintena de escalas de riesgo con amplia variedad de versiones y formatos, desde tablas con sistemas de puntuación hasta los más sofisticados programas para el cálculo rápido informatizado. Estas escalas se basan en modelos matemáticos probabilísticos, obtenidos mediante técnicas de análisis multivariante a partir del seguimiento más o menos prolongado de una determinada cohorte de individuos, cuyo paradigma es el estudio Framingham, donde se relaciona la incidencia de ECV con los FR presentes. La aplicación del modelo resultante a otras personas permite estimar el riesgo cardiovascular, es decir, la probabilidad de presentar un episodio de ECV en un determinado período, que suele fijarse en 10 años.

Aunque se han desarrollado funciones para calcular el riesgo de enfermedad coronaria (EC), de enfermedad cerebrovascular (ECBV) o de ambas a la vez, están mucho más extendidas y gozan de mayor popularidad las primeras. Este hecho no deja de ser sorprendente si tenemos en cuenta que la carga de la ECBV es bastante similar a la de la EC en términos de morbilidad, complicaciones y secuelas.

Puntos clave

- El cálculo y la estratificación del riesgo cardiovascular son pasos previos fundamentales para llevar a cabo de forma adecuada las actividades de prevención cardiovascular.
- Las escalas para el cálculo del riesgo de enfermedad cerebrovascular derivadas del estudio Framingham se utilizan poco y no se han validado en nuestro medio.
- Mientras no se disponga de estudios prospectivos a largo plazo y con suficiente potencia, que validen las funciones de riesgo de Framingham y las del proyecto SCORE en población española, parece más razonable utilizar las últimas, siguiendo la iniciativa de consenso más reciente.
- Con independencia de la escala de riesgo que se vaya a aplicar, hay que facilitar y mejorar la implementación real del cálculo del riesgo en la práctica asistencial diaria del médico de atención primaria.

El trabajo de Costa et al¹, publicado en este número de la revista, estima precisamente el riesgo de ECBV mediante la escala de Framingham en una muestra poblacional del área de Reus, con la finalidad de delimitar el riesgo propio de la diabetes tipo 2 y el de un posible síndrome metabólico (SM) asociado. El riesgo de ECBV estimado es más alto en los sujetos con SM o con diabetes que en el resto, pero la asociación del SM a la diabetes no incrementa significativamente el riesgo respecto al de la diabetes sola. Estos hallazgos eran previsibles, a tenor de la mayor puntuación relativa que se otorga a la diabetes frente a los componentes del SM en la escala utilizada. Lamentablemente, el escaso número de episodios de ECBV ocurridos durante el seguimiento es insuficiente para ratificar estas estimaciones. No obstante, los resultados concuerdan con los de un reciente estudio prospectivo realizado en Aragón² en diabéticos tipo 2 atendidos en consultas externas

de endocrinología, en el que la presencia asociada de los 4 componentes del SM (criterios de la OMS) tampoco se acompañó de un incremento en el riesgo de ECBV, aunque sí de EC.

La posterior comparación del riesgo teórico calculado con los episodios de ECBV observados en los 5 años de seguimiento de la cohorte de Costa et al¹ permite, además, una buena aproximación a la validez y aplicabilidad en nuestro medio de la función de Framingham para el riesgo de ECBV, no estudiadas hasta el momento. Tanto en la cohorte completa como en los subgrupos con diabetes y/o SM, se comprueba una incidencia real de ECBV menor que la estimada con la ecuación de Framingham. En este mismo sentido, se han obtenido resultados similares al aplicar la función de riesgo de EC a poblaciones del área mediterránea e incluso del norte de Europa³, que se han interpretado como consecuencia lógica de las distintas características y riesgo basal de las poblaciones comparadas, proponiéndose el empleo de distintos factores de corrección^{3,4} para minimizar el problema.

Aunque, como bien señalan Costa et al¹, sus hallazgos apuntan a que el modelo de Framingham sobrevalora también el riesgo de ECBV en nuestro medio, esta conclusión requiere ciertas matizaciones. En primer lugar, es muy probable que el riesgo teórico calculado se haya sobredimensionado, debido a la elevada prevalencia de diabetes en la cohorte de Reus (el 24,5% frente al 6% en la de Framingham). Tan notable diferencia de prevalencia se explica, en parte, por los distintos criterios diagnósticos utilizados, sobre todo porque en más del 40% de los diabéticos incluidos en la cohorte de Reus se diagnosticó la diabetes mediante un test de tolerancia oral a la glucosa. En segundo lugar, una proporción tan elevada de diagnósticos a partir de la prueba de tolerancia oral a la glucosa implica una evolución menos prolongada de la enfermedad y, en consecuencia, un menor riesgo basal de ECV. Por último, el número total de episodios de ECBV registrados durante el seguimiento de la cohorte es pequeño, y desde luego insuficiente, como indican los autores¹, para aventurar interpretaciones en los subgrupos comparados. Por tanto se necesitarían nuevos estudios prospectivos con mayor número de participantes y un seguimiento más prolongado de la cohorte, antes de desterrar por completo el modelo de Framingham-ECBV en nuestro medio.

En cualquier caso, hay otras opciones. Desde hace poco, disponemos de las funciones de riesgo del proyecto SCORE⁵, desarrolladas a partir de varias poblaciones europeas, incluida la española, con más de 200.000 participantes en total. Este modelo permite estimar, por separado o de forma conjunta, el riesgo de muerte de origen cerebrovascular y de origen coronario, con versiones para zonas de alta y de baja incidencia de ECV.

En el caso particular de la diabetes, y sin entrar en el debate de considerarla o no un equivalente de alto riesgo cardiovascular, el empleo de las ecuaciones de Framingham

ha sido bastante cuestionado debido al escaso número de diabéticos seguidos en la cohorte original (237 de un total de 5.573). Lamentablemente, en el proyecto SCORE no se incluye la diabetes entre los FR del modelo, si bien se recomienda aplicar un factor multiplicativo constante (duplicar el riesgo calculado en hombres y cuadruplicarlo en mujeres) para cualquier combinación de FR⁵. Como alternativa, se han desarrollado ecuaciones de riesgo coronario y cerebrovascular⁶ específicas para la población con diabetes tipo 2, basadas en la cohorte del UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), que, además de solventar estos inconvenientes, incluyen FR propios de la diabetes (años de evolución de la enfermedad) o de reconocida relación con la ECBV (fibrilación auricular), pero que también tienen que ser validadas en nuestro medio.

En la práctica diaria, el médico de atención primaria suele verse abrumado con tal profusión de escalas de riesgo y con la multitud de recomendaciones preventivas, muchas veces cambiantes, poco homogéneas y procedentes de diferentes ámbitos (autonómico, nacional, europeo o internacional). Este panorama es en buena parte reflejo de la falta de un modelo predictivo del riesgo cardiovascular global genuinamente español o, en su defecto, de estudios prospectivos que garanticen la validez y aplicabilidad de otros modelos importados en nuestro país. Hay proyectos en ambos sentidos, de ámbito nacional o incluso autonómico⁷, que en un futuro próximo pueden brindar los resultados esperados. Mientras tanto, sean bienvenidas las iniciativas interdisciplinarias de consenso, como la reciente publicación y difusión masiva de la adaptación española de la *Guía europea de prevención cardiovascular* por parte del CEIPC (Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular)⁸, con el aval de 11 sociedades científicas implicadas en el tema y la representación de las autoridades sanitarias nacionales.

Conviene resaltar aquí que la prevención cardiovascular no comienza, ni termina, con el cálculo del riesgo. Los modelos de riesgo, aun siendo muy importantes, sólo pueden considerarse herramientas de ayuda en la toma de decisiones para aplicar las intervenciones preventivas adecuadas, con el fin último de incrementar la salud cardiovascular de la población. La integración real de estas herramientas en la historia clínica informatizada, como clara muestra de las posibilidades de la tecnología puesta al servicio de los profesionales de la salud, es una de las estrategias que pueden facilitar y mejorar la identificación y el registro de los FR, la estratificación del riesgo, el establecimiento de los objetivos de intervención y el seguimiento de las actividades preventivas. Efectivamente, Framingham está demasiado lejos, nada menos que en Massachusetts, y seguramente dejaremos de utilizar sus ecuaciones de riesgo. Pero antes deberíamos evitar la enorme distancia existente entre las recomendaciones y nuestra realidad asistencial.

Bibliografía

1. Costa B, Cabré JJ, Martín F, Piñol JL, Basora J, Bladé J, y Grupo de Investigación ITG. La escala de Framingham sobrevalora el riesgo cerebrovascular de la diabetes y el síndrome metabólico en población española. *Aten Primaria*. 2005;35:392-401.
2. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, Boned Julián B, Portilla Córdoba DP. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:507-13.
3. Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ*. 2003;327:1267-72.
4. Proceso Asistencial Integrado Riesgo Vascular. Consejería de Salud. Junta de Andalucía, 2003. Disponible en: <http://www.csalud.junta-andalucia.es>
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al, on behalf of the SCORE project group. Estimation of then-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
6. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, et al. Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine (UKPDS 60). *Stroke* 2002;33:1776-81.
7. Estudio DRECA-2: evolución del riesgo cardiovascular en una cohorte de población andaluza en los últimos 12 años (1992-2004). Disponible en: <http://www.sas.junta-andalucia.es>
8. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. *Aten Primaria*. 2004;34:427-32.