

La cardiopatía isquémica como causa principal de muerte en España: realidad epidemiológica, necesidades asistenciales y de investigación

J. Marrugat^a, M.J. Medrano^b y R. Tresserras^c

^aUnitat de Lípids i Epidemiología Cardiovascular. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. ^bCentro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ^cDirección General de Salud Pública. Departamento de Sanidad y Seguridad Social. Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona.

Introducción

Para estudiar el impacto poblacional de una enfermedad, una de las primeras formas que empleamos para ubicarnos es la comparación internacional de los indicadores disponibles. Unos resultados que demuestren una situación similar a la de los otros países producen una sensación de tranquilidad. Sin embargo, cuando los resultados ofrecen situaciones diferentes entre países, es lógico plantearse preguntas del tipo: ¿por qué un indicador es más alto?, o ¿por qué es más bajo?, y en último término, ¿qué genera las diferencias geográficas?

Uno de los indicadores que presentan en España un comportamiento relativamente distinto del esperado es el de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. En efecto, a la luz de los conocimientos sobre los factores de riesgo cardiovascular y, dada su elevada prevalencia en España¹⁻³, se esperarían unas tasas de incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica mayores. En este artículo pretendemos analizar el patrón de morbimortalidad por esta enfermedad y las que, junto a ésta, constituyen aproximadamente la mitad de la mortalidad en España, y determinar qué diferencias presenta con el de otros países industrializados.

Desde hace un lustro se dispone de datos sobre la incidencia de la cardiopatía isquémica en España que indican que nos encontramos entre los paí-

Tabla 1. Definiciones utilizadas en epidemiología

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Mortalidad</i> : número de pacientes que mueren por la enfermedad de interés en un año por cada 100.000 habitantes. |
| <i>Incidencia</i> : número de sujetos que presentan la enfermedad de interés por primera vez en un año por cada 100.000 habitantes. |
| <i>Incidencia acumulada o tasa de ataque</i> : número de sujetos que presentan la enfermedad de interés, independientemente de si es por primera vez o una recurrencia, en un año por cada 100.000 habitantes. |
| <i>Letalidad</i> : porcentaje de los pacientes con la enfermedad de interés que mueren dentro de la fase aguda (28 días o intrahospitalaria, por ejemplo). |
| <i>Prevalencia</i> : porcentaje de la población que presenta una característica determinada (factor de riesgo, por ejemplo). |
| <i>Morbilidad</i> : proporción de población que presenta una determinada enfermedad. |
| <i>Tasa ajustada</i> : tasa en cuyo cálculo se ha eliminado el efecto de una variable de confusión, en general la edad, en cuyo caso hablamos de tasa ajustada por edad. |

ses del mundo industrializado con menor incidencia por esta causa. A pesar de ello, esta enfermedad es la primera causa individual de muerte entre los varones y la tercera entre las mujeres españolas⁴. En este artículo revisaremos las causas de mortalidad en nuestra población adulta comparadas con las de otros países industrializados, y analizaremos la evolución de las causas de mortalidad en las últimas décadas.

Magnitud del problema de la cardiopatía isquémica

Para estudiar la magnitud del problema de la cardiopatía isquémica en una zona se suelen utilizar varias fuentes de información: los datos de las estadísticas oficiales de mortalidad, los obtenidos en estudios poblacionales específicamente diseña-

Palabras clave:
Epidemiología. Morbimortalidad cardiovascular.
Cardiopatía isquémica.

Correspondencia: Dr. J. Marrugat.
Unitat de Lípids i Epidemiología Cardiovascular.
Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM).
Dr. Aiguader, 80. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: jaume@imim.es

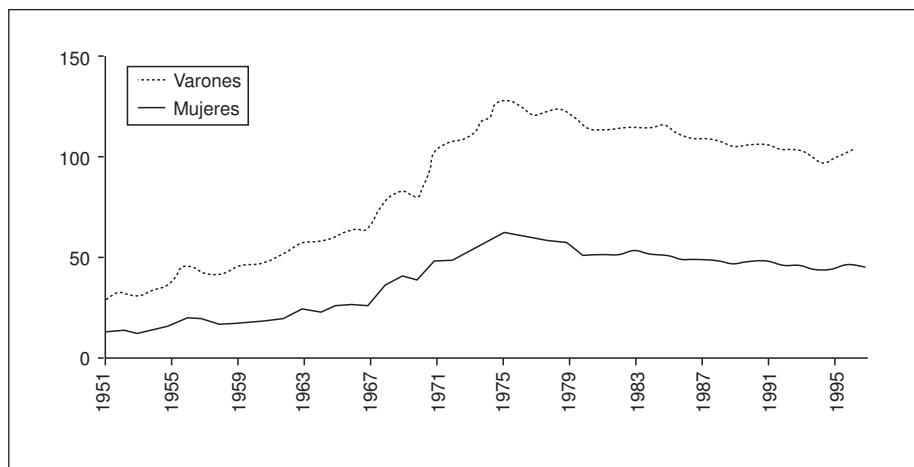


Figura 1. Evolución de las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica ajustadas por edad en España 1951-1997. Por 100.000 habitantes. (Adaptada de Banegas et al^{8,16}.)

dos para establecer la incidencia de infartos y la prevalencia de la angina en zonas geográficas bien definidas, y los de morbilidad procedentes de las altas hospitalarias. De las diversas fuentes, los registros poblacionales de incidencia proporcionan el grado de fiabilidad más elevado a la hora de calcular tasas⁵. En la tabla 1 se presentan las definiciones básicas utilizadas en el presente artículo.

Hasta finales de los años sesenta, se observó en el mundo industrializado una tendencia ascendente de las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica, pero ya a lo largo de los años setenta empezaron a descender en EE.UU.⁶ y en el resto de países industrializados de Europa, entre ellos España^{7,8}. En cambio, en los países de Europa del Este y los países en desarrollo se continúa observando un incremento de esta causa de mortalidad^{7,9}. Según datos de estudios poblacionales realizados en Norteamérica y Finlandia, aproximadamente un 25% de la reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica observada entre 1980 y 1990 se puede explicar por una reducción de los factores de riesgo en prevención primaria^{9,10}. Pero parte de la reducción se explica por mejoras en el tratamiento de pacientes ya diagnosticados de cardiopatía isquémica, ya sea mediante la reducción de los factores de riesgo (prevención secundaria) o por mejoras en el tratamiento en la fase aguda de un acontecimiento coronario¹⁰. Sin embargo, una buena parte no se explica por ninguno de estos factores¹¹.

Mortalidad por infarto de miocardio

La información que proporcionan los datos de las estadísticas de mortalidad sigue siendo de enorme utilidad, ya que, aunque no existe confirmación diagnóstica de la causa de muerte, esta falta de “es-

pecificidad” se ve compensada por la cobertura universal –cubre al 100% de la población y detecta el 100% de los casos de muerte– y una metodología estándar a escala internacional que permite comparaciones fiables. Por otro lado, y contrariamente a una idea muy extendida, la calidad de la información de la causa básica de muerte que aparece en el certificado de defunción es buena en nuestro país y, desde luego, no inferior a la de otros países desarrollados¹². Específicamente, la causa de muerte cardiovascular tiene buenos indicadores de calidad. Por último, este sistema de información basado en un registro poblacional, el Registro Civil, lleva funcionando décadas, por lo que es posible reconstruir series temporales amplias.

Sin embargo, además de la mencionada falta de confirmación diagnóstica, la mortalidad tiene la obvia limitación de no ser útil para estimar la frecuencia de aquellas enfermedades de baja letalidad. En el caso de enfermedades crónicas que acaban produciendo la muerte por sus complicaciones, la certificación de la causa de muerte puede ser problemática. Con toda probabilidad la mortalidad por cardiopatía isquémica puede estar infraestimada a expensas de otras causas como insuficiencia cardíaca, enfermedad hipertensiva o arteriosclerosis, máxime cuando la asistencia de la enfermedad aguda ha mejorado sensiblemente las cifras de letalidad^{13,14}. Por el contrario, también se ha visto que el infarto agudo de miocardio tiende a sobreestimarse como causa de defunción en casos de muerte súbita¹⁵. Estas limitaciones son más patentes en pacientes de edad avanzada, por lo que es habitual no analizar la mortalidad a partir de determinados límites de edad (tasa truncada).

La mortalidad por cardiopatía isquémica aumentó entre 1950 y 1967, y a partir del año 1978

Tabla 2. Principales causas de mortalidad en España por sexo, 1996

| N.º de orden | Tasa ajustada | Porcentaje | Variación años 1989-1996 |
|--------------------------------------------|---------------|------------|--------------------------|
| Varones | | | |
| Todas las causas | 884,3 | 100 | -9,77 |
| 1. Cardiopatía isquémica | 103,0 | 11,7 | -0,39 |
| 2. Otras enfermedades del corazón | 75,0 | 8,5 | -2,85 |
| 3. Enfermedad cerebrovascular | 74,4 | 8,4 | -3,65 |
| 4. Cáncer de pulmón | 70,0 | 7,9 | 0,76 |
| 5. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 55,8 | 6,3 | 0,14 |
| 6. Cáncer de próstata | 25,0 | 2,8 | 0,42 |
| 7. Cirrosis | 22,9 | 2,6 | -1,18 |
| 8. Sida/VIH+ | 22,0 | 2,5 | 2,57 |
| 9. Accidentes de tráfico | 19,9 | 2,3 | -1,79 |
| 10. Infección respiratoria aguda | 19,1 | 2,2 | -0,54 |
| 11. Cáncer de colon | 18,9 | 2,1 | 0,79 |
| 12. Cáncer de estómago | 18,4 | 2,1 | -0,53 |
| 13. Demencia/Alzheimer | 17,1 | 1,9 | 1,15 |
| 14. Diabetes | 15,0 | 1,7 | -0,21 |
| 15. Cáncer de vejiga | 13,0 | 1,5 | 0,04 |
| Mujeres | | | |
| Todas las causas | 489,5 | 100 | -9,16 |
| 1. Otras enfermedades del corazón | 64,4 | 13,2 | -2,30 |
| 2. Enfermedad cerebrovascular | 61,4 | 12,5 | -3,39 |
| 3. Cardiopatía isquémica | 45,9 | 9,4 | -0,15 |
| 4. Cáncer de mama | 22,8 | 4,7 | -0,05 |
| 5. Demencia/Alzheimer | 19,0 | 3,9 | 1,38 |
| 6. Diabetes | 15,7 | 3,2 | -0,57 |
| 7. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 12,4 | 2,5 | -0,22 |
| 8. Cáncer de colon | 11,7 | 2,4 | 0,29 |
| 9. Infección respiratoria aguda | 10,5 | 2,1 | -0,48 |
| 10. Arteriosclerosis | 8,4 | 1,7 | -1,84 |
| 11. Enfermedad hipertensiva | 8,2 | 1,7 | 0,36 |
| 12. Cáncer de estómago | 8,0 | 1,6 | -0,36 |
| 13. Enfermedad renal | 7,8 | 1,6 | -0,32 |
| 14. Cirrosis | 7,7 | 1,6 | -0,41 |

presentó una ligera tendencia decreciente, que se ha mantenido prácticamente estable en los últimos 10 años^{8,16} (fig. 1). Esta tendencia se ha confirmado por otros autores que han analizado los datos de mortalidad por cardiopatía isquémica en diversas comunidades autónomas^{17,18}. En el estudio MONICA de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se observó un descenso ligero de mortalidad en los varones y una estabilización en las mujeres en la zona de la provincia de Barcelona que estudiaron entre 1985 y 1996¹⁹.

En la tabla 2 puede observarse que en España el 40% de las defunciones ocurridas en mujeres y el 32% en varones en el año 1996 fue debido a enfermedades cardiovasculares. Dentro de las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica fue la responsable del 9,4% de los fallecimientos en las mujeres (tercera causa) y del 11,7% en los varones (primera causa desde 1989)⁴. Llama la atención que las enfermedades neurodegenerativas (demencia y Alzheimer) emergen como un problema importante de mortalidad (tabla 2).

Al igual que ocurre en el ámbito internacional, existen en nuestro país importantes diferencias geográficas en cuanto a la mortalidad por cardiopatía isquémica. Las mayores tasas se dan en Canarias, Andalucía y Comunidad Valenciana tanto en varones como en mujeres. Este patrón espacial norte-sur, ya conocido, se mantiene inalterado desde hace 20 años, aunque las tasas hayan disminuido²⁰. Es interesante comprobar cómo la variabilidad en la mortalidad que se observa entre países se reproduce a una escala menor en las comunidades autónomas y provincias españolas (fig. 2)²¹.

Incidencia de infarto agudo de miocardio

La metodología para establecer la incidencia de infarto de miocardio en una zona geográfica determinada se basa en los registros poblacionales, que suelen gozar de la ventaja de utilizar una metodología común que permite la comparación entre sí de los resultados obtenidos en distintas poblaciones. Algunos de ellos han sido diseñados por la OMS y se están desarrollando, o se desarrollaron,

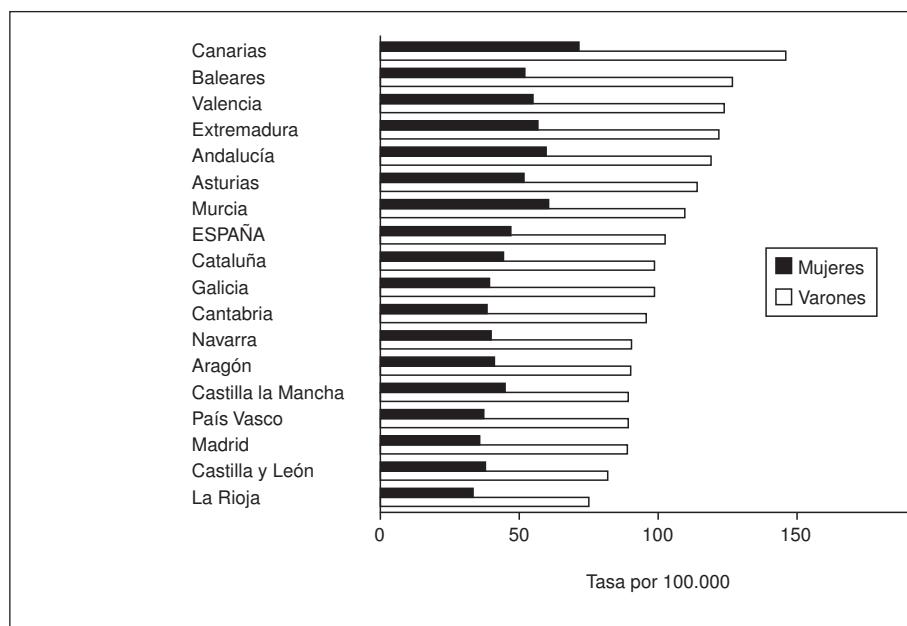


Figura 2. Mortalidad por causa isquémica cardíaca agregada de 1990-1994 en las comunidades autónomas por sexo y estandarizada por edad (distribución europea). (Adaptada de Barrado Lanzarote et al²⁰.)

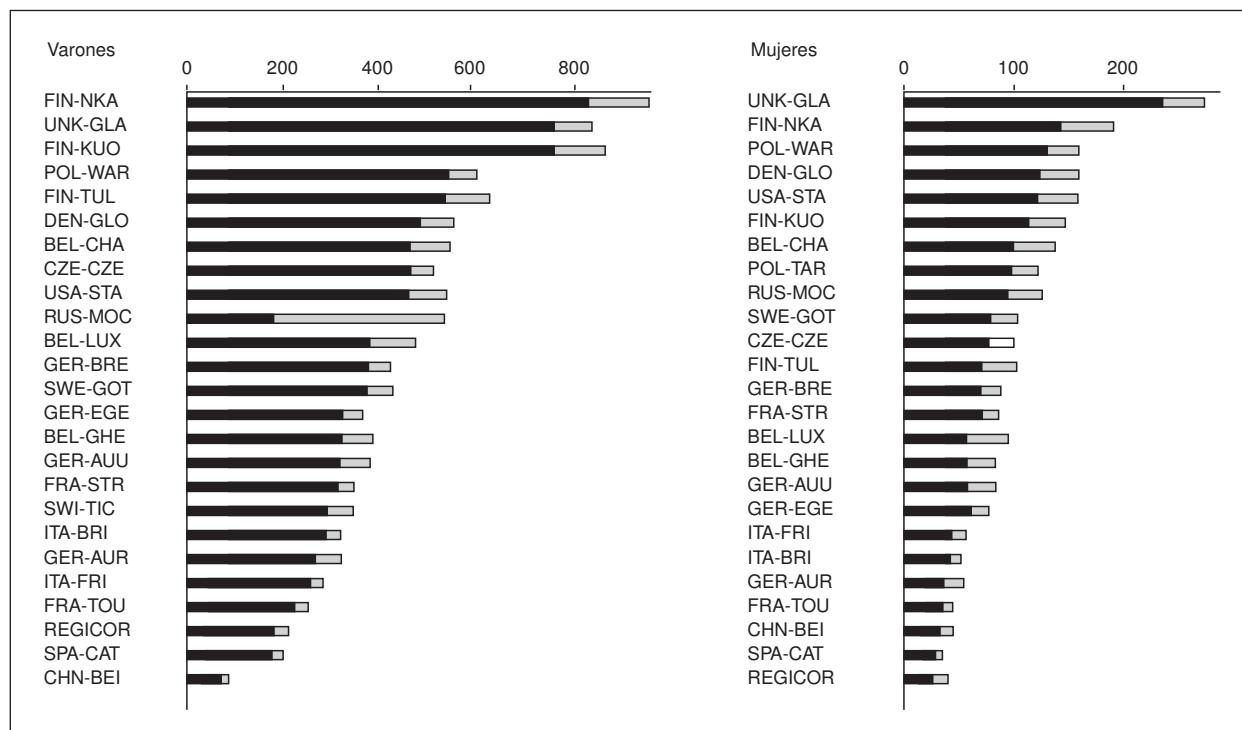


Figura 3. Tasa de incidencia acumulada (casos incidentes más recurrentes) e intervalo de confianza del 95%, por 100.000 varones de 35-64 años en una selección de centros del estudio MONICA (1986-1989)²² y en el estudio REGICOR (1990-1992)²⁶. Centros MONICA: BEL-CHA: Charleroi (Bélgica), BEL-GHE: Ghent (Bélgica), BEL-LUX: Luxemburgo (Bélgica), CHN-BEI: Beijing (China), CZE-CZE: Czech Republic (República Checa), DEN-GLO: Glostrup (Dinamarca), FIN-KUO: Kuopio Province (Finlandia), FIN-NKA: North Karelia (Finlandia), FIN-TUL: Turku/Loimaa (Finlandia), FRA-STR: Estrasburgo (Francia), FRA-TOU: Toulouse (Francia), GER-AUR: Augsburg Rural (Alemania), GER-AUU: Augsburg Urban (Alemania), GER-BRE: Bremen (Alemania), GER-EGE: East Germany (Alemania), GER-RHN: Rhein-Neckar Region (Alemania), ITA-BRI: Area Brianza (Italia), ITA-FRI: Friuli (Italia), POL-WAR: Warsaw (Polonia), RUS-MOC: Moscow Control (Rusia), SPA-CAT: Catalonia (España), SWE-GOT: Gothenburg (Suecia), SWI-TIC: Ticino (Suiza), UNK-GLA: Glasgow (Gran Bretaña), USA-STA: Stanford (Estados Unidos). REGICOR: Registre Gironí del COR, Girona (España).

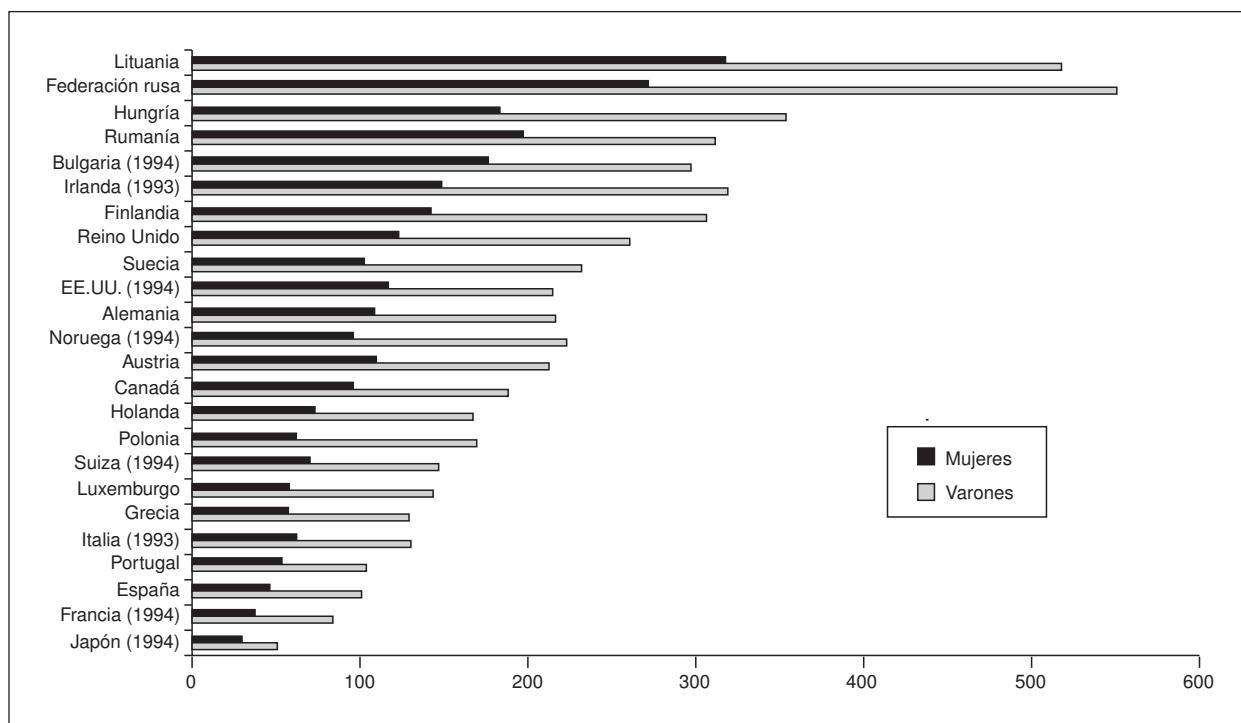


Figura 4. Mortalidad por cardiopatía isquémica estandarizada por edad en varios países.

en varios países y períodos de tiempo simultáneamente²²⁻²⁴. Los datos de incidencia en la población española proceden de dos estudios situados en Cataluña: OMS-MONICA-Cataluña, realizado en un área de la provincia de Barcelona con unos 800.000 habitantes²⁵, y REGICOR, que se llevó a cabo en el área de Girona con unos 550.000 habitantes²⁶. Según estos datos, la incidencia de infarto en España es inferior a la de los países del norte de Europa y EE.UU. y similar a la de otros países mediterráneos industrializados como Italia y Francia²²⁻²⁶.

Curiosamente, los niveles de factores de riesgo cardiovascular son superiores en España a los de otros países industrializados^{1,3,27-29}, y además la tasa de conocimiento y de control de la hipertensión es relativamente baja; una proporción importante de sujetos con glucemias superiores a lo normal ignora su situación, el consumo de tabaco en las mujeres jóvenes aumenta alarmantemente y, por último, alrededor del 70% de la población tiene un colesterol total superior a 200 mg/dl y el 30% de más de 250 mg/dl¹. De esta forma, lo que ya se conoce como la “paradoja francesa”³⁰, que consiste en una incongruencia entre los valores medios de colesterol poblacional y la tasa de incidencia de cardiopatía isquémica, podría extenderse a otras zonas del Mediterráneo y, en particular, a la nuestra^{1,2,31}. Esta situación paradójica de baja inci-

dencia de infartos en un contexto de elevada prevalencia de factores de riesgo ofrece nuevas oportunidades de explorar factores desconocidos que pueden proteger a nuestra población del infarto de miocardio. A la luz de estudios comparativos, como el IBERICA³², y aparte de hábitos dietéticos que se han postulado como protectores, la actividad física es un factor que debería ser analizado con detalle. Además, las interacciones entre ciertas características genéticas y los factores ambientales como la dieta y el ejercicio merecen una atención especial^{1,31,33}.

La tasa de incidencia acumulada de infarto de miocardio por 100.000 habitantes (casos nuevos más casos recurrentes seguros, posibles y con datos insuficientes según la clasificación del MONICA), en el grupo de edad de 35 a 64 años y estandarizada por la edad, en el OMS-MONICA-Cataluña fue entre 1986 y 1995 de aproximadamente 200 en varones y 50 en mujeres²². En Girona (estudio REGICOR) fue de 200 en varones y 30 en mujeres²⁶. Los resultados del período 1988-1995 en Girona indican que la tasa de incidencia se mantiene estable (datos no publicados) en ambos sexos. En el MONICA, Cataluña tampoco parece aumentar¹⁹. En la figura 3 se presenta la tasa de incidencia acumulada de infarto de miocardio (que incluye reinfartos) en varones de 35 a 65 años en España, y se compara con una selección de áreas participantes en el

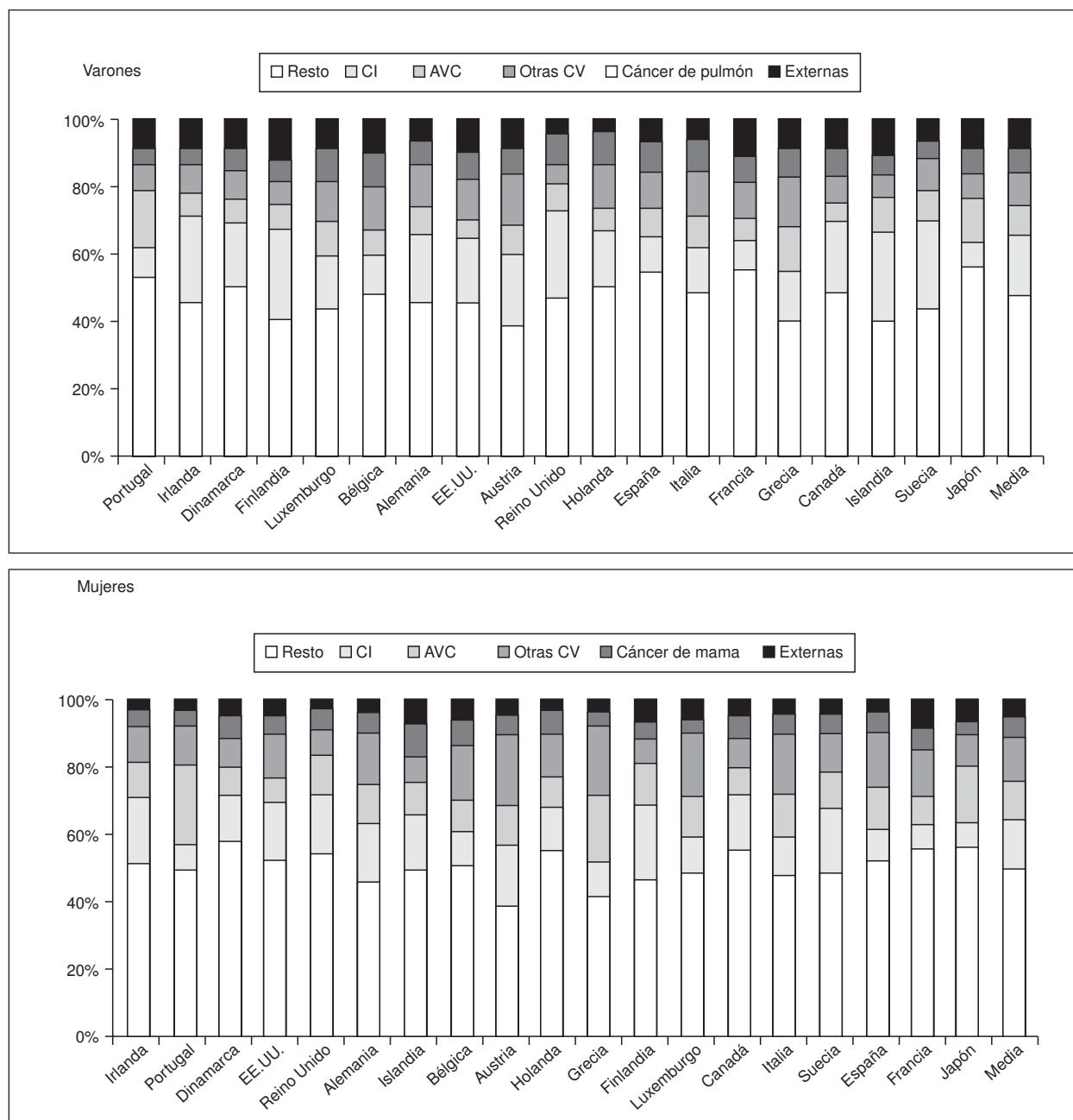


Figura 5. Proporción de muertes debidas a las 5 causas más frecuentes de mortalidad en los países de la Comunidad Europea, Japón, EE.UU. y Canadá. CI: cardiopatía isquémica; AVC: accidente cerebrovascular; CV: enfermedades cardiovasculares.

proyecto MONICA de la OMS^{22,26}. El patrón de incidencias comparativas es muy similar en mujeres, pero con tasas cinco veces inferiores.

Mortalidad comparada entre varios países

La mortalidad por cardiopatía isquémica presenta, como ya hemos dicho, una gran variabilidad geográfica tras estandarizar las tasas por edad. Como se observa en la figura 4, las tasas de los paí-

ses con mayor mortalidad pueden ser hasta diez veces las de aquellos países que las tienen más bajas. Si tomamos los países industrializados de Europa, la razón puede alcanzar valores de hasta 4 (Irlanda o Finlandia respecto de, precisamente, España o Francia).

En la figura 5 se presenta la proporción de muertes por las cuatro causas individuales de mortalidad que constituyen en su conjunto el 50% de la

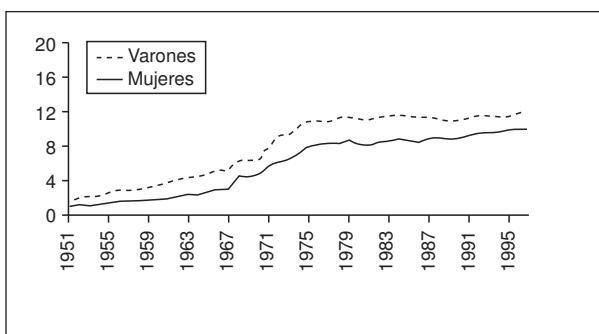


Figura 6. Proporción de muertes debidas a cardiopatía isquémica en los últimos 50 años.

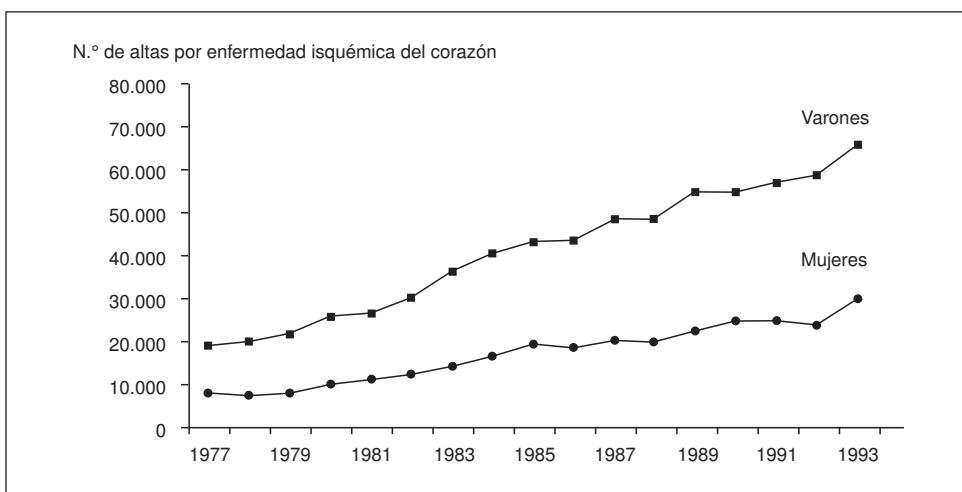
mortalidad total (cardiopatía isquémica, enfermedades cerebrovasculares, externas y cáncer de pulmón en los varones y de mama en las mujeres) en varios países industrializados o en vías de industrialización para varones y mujeres, respectivamente. Debe destacarse que la mortalidad por enfermedades coronarias predomina sobre la de las cerebrovasculares en los países anglosajones, mientras que en nuestro país, como en otros del Mediterráneo, se han ido acercando³⁴. Por otro lado, la variabilidad entre países es elevada en la cardiopatía isquémica (coeficiente de variación) tanto en varones como en mujeres (35 y 34%, respectivamente), en las cerebrovasculares (34 y 35%, respectivamente), algo menor en las otras cardíacas (25 y 32%, respectivamente) y en las causas externas (23 y 30%, respectivamente) y menor aún en el cáncer pulmón en los varones (25%) y en el de mama en las mujeres (24%).

Causas competitivas de mortalidad

El hecho de que la enfermedad coronaria sea la causa más frecuente de muerte en la mayoría de

países en que se ha estudiado, incluidos los mediterráneos del sur de Europa, y la esperanza de vida sea más larga en estos últimos indica que la franja de edad donde pueden existir mayores diferencias de mortalidad por cardiopatía isquémica entre los países europeos es antes de los 75 años, o incluso antes de los 65. En España, el 78% de las muertes por cardiopatía isquémica se producen más allá de los 64 años en los varones y el 94% en las mujeres, y la proporción de muertes por esta causa en los mayores de 74 años es del 65 y el 84%, respectivamente. Las tasas de mortalidad por enfermedad cerebrovascular se han reducido a la mitad en los últimos 15 años en España³⁴. Por tanto, cada vez la enfermedad coronaria será, de mantenerse las tendencias actuales, proporcionalmente más importante. Como se puede observar en la figura 6, ésta ha sido la tendencia en los últimos casi 50 años.

La mortalidad por cardiopatía isquémica aparece en promedio a edades avanzadas. Sin embargo, las causas de muerte competitivas son tanto más numerosas cuanto más avanzado es el grupo de edad en que se produce la cardiopatía isquémica. Esto puede llevar a una menor proporción de cardiopatía isquémica entre las causas de muerte en los países del Mediterráneo del sur de Europa, en los que el número absoluto de casos, por no mencionar las tasas de mortalidad, tiende a concentrarse después de los 64 años (aproximadamente el 70%) según datos no publicados del REGICOR. Esto suscita la cuestión de si en algunos países anglosajones la población desarrolla prematuramente la enfermedad coronaria o si en los países mediterráneos del sur de Europa su aparición se retrasa. Sin embargo, las tasas ajustadas por edad siguen poniendo de manifiesto diferencias entre países. Sea como sea, las razones para estas di-



ferencias merecen ser investigadas con detenimiento.

Previsión para el futuro

Se ha estimado que el número absoluto de muertes por cardiopatía isquémica aumentará en el futuro por el envejecimiento de la población, consecuencia de la creciente esperanza de vida de nuestro país. España será, si no cambian las tendencias, el país con los habitantes más viejos del mundo en el 2050^{35,36}. La cardiopatía isquémica es una enfermedad crónica que requiere múltiples reintegros, y a menudo requiere la aplicación de diversos procedimientos terapéuticos y diagnósticos después de sobrevivir a un primer acontecimiento. Ya se ha visto que la cifra de altas por cardiopatía isquémica en los últimos 15 años se ha triplicado siguiendo una tendencia creciente constante³⁷ (fig. 7). Además, el número absoluto de defunciones por cardiopatía isquémica no ha dejado de aumentar³⁴.

Conclusión

La proporción de muertes por cardiopatía isquémica es la mayor de todas las causas individuales de muerte en España, especialmente en edades más avanzadas. A pesar de ser la más frecuente en varones y la tercera en mujeres, la proporción de muertes por esta causa no alcanza la de otros países industrializados, especialmente entre los 35 y los 64 años, la edad más estudiada en los análisis internacionales.

El análisis presentado en este trabajo indica que en las próximas décadas el número absoluto de casos de cardiopatía isquémica aumentará en España, posiblemente a expensas de las edades avanzadas, como corresponde a una enfermedad que tiende a cronificarse y cuya letalidad se va reduciendo progresivamente con los nuevos avances terapéuticos. Paradójicamente, el número de muertes ocurridas fuera de los hospitales por esta causa parece aumentar.

La prevalencia de los factores clásicos de riesgo cardiovascular no explica la baja incidencia de infarto de miocardio que se observa en España. Es muy posible que otros factores poco conocidos actúen protegiendo a nuestra población de este tipo de enfermedades crónicas. Es también probable que la explicación para esta situación paradójica no haya que buscarla en un único factor; por el contrario, en una enfermedad que se caracteriza por una etiología multifactorial, no sería de extrañar que las zonas de baja incidencia de cardiopatía isquémica se estén beneficiando de un conjunto de

factores, entre los que seguramente hay que contar el efecto de algunos componentes de la dieta y la actividad física.

Bibliografía

1. Marrugat J, Sentí M. High cholesterol may not have same effect on cardiovascular risk in southern Europe as elsewhere. *Br Med J* 2000; 320: 249.
2. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila JS, Pavesi M et al, and the REGICOR investigators. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 707-715.
3. Medrano MJ, Almazán J, Sierra MJ, Olalla MT. Situación epidemiológica de las enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas (II): prevalencia de factores de riesgo. *Bol Epidemiol Semanal* 1999; 6: 157-160.
4. Martínez de Aragón MV, Llácer A. Mortalidad en España en 1996. Mortalidad general, principales causas de muerte y de años potenciales de vida perdidos. *Bol Epidemiol Semanal* 1999; 7: 169-176.
5. Marrugat J, Sala J. Registros de morbilidad en cardiología: metodología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 48-57.
6. Feinleib M. The magnitude and nature of decrease in coronary heart disease mortality. *Am J Cardiol* 1984; 54: 2C-6C.
7. La Vecchia C, Levi F, Luccchini F, Negri E. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular disease. *Soz Präventivmed* 1993; 38 (Supl): 3-71.
8. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Rodríguez-Pérez P, Martín-Moreno JM, Villar F. Recent coronary heart disease mortality trends in Spain. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 761-762.
9. Hunink M, Goldman L, Tosteson A, Mittleman M, Goldman P, Williams L et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997; 277: 535-542.
10. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease in Finland. *Br Med J* 1994; 309: 23-27.
11. Kuuslasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen et al, for the WHO MONICA Project. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355: 675-687.
12. Benavides FG, Bolúmar F, Peris R. Quality of death certificates in Valencia Spain. *Am J Public Health* 1989; 79: 1352-1354.
13. Gil M, Marrugat J, Sala J, Masiá R, Elosua R, Albert X et al, and the REGICOR investigators. Relationship of therapeutic improvements and 28 day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993 in the REGICOR study. *Circulation* 1999; 99: 1767-1773.
14. Sala J, Marrugat J, Masiá R, Porta M and the REGICOR investigators. Improvement in survival after myocardial infarction between 1978-85 and 1986-88 in the REGICOR study. *Eur Heart J* 1995; 16: 779-784.
15. Pérez G, Ribalta A, Roset P, Marrugat J, Sala J y los investigadores del grupo REGICOR. Validez del infarto agudo del miocardio como causa de muerte en los boletines estadísticos de defunción: resultados del registro poblacional REGICOR. *Gaceta Sanitaria* 1998; 12: 71-75.
16. Banegas JR, Rodríguez Pérez P, Rodríguez Artalejo F. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en España: ¿hacia dónde vamos? *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 486-489.
17. Esnaola S, Errezoza M, Bereciartua JM. La evolución de mortalidad por cardiopatía isquémica en el País Vasco, 1975-1990. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 721-724.
18. Brotons C, Rué M, Ribero E, Pérez G. Tendencias de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Cataluña: años 1975-1992. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 604-608.
19. Anónimo. Tendències de la malaltia coronària a Catalunya, 1985-97: projecte MONICA. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 2000; 21: 1-6.

20. Barrado Lanzarote MJ, Medrano Albero MJ, Almazán Isla J. Mortalidad por cardiopatía isquémica en España: tendencia y distribución geográfica. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 106-114.
21. Tresserras R, Pardell H. Cardiovascular mortality trends in Spain and Catalonia. Comparisons with Europe. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47 (Supl): 42-46.
22. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P, for the WHO MONICA Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353: 1547-1557.
23. Mc Govern P, Pankow J, Sharar E, Dolinsky K, Folsom A, Blackburn H et al. Recent trends in acute coronary heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 884-890.
24. Gillum RF. Trends in acute myocardial infarction and coronary heart disease death in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1273-1277.
25. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
26. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset PN, Masià R, Marrugat J and the REGICOR investigators. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 599-604.
27. Tormo Díaz MJ, Navarro Sánchez C, Chirlaque López MD, Pérez Flores D. Factores de riesgo cardiovascular en la región de Murcia. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 515-529.
28. Segura Fragozo A, Rius Mery G. Factores de riesgo cardiovascular en una población rural de Castilla-La Mancha. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 577-588.
29. Banegas JR, Villar F, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñiz J et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub* 1993; 67: 419-445.
30. Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, Connor WE. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. *Circulation* 1993; 88: 2771-2779.
31. Marrugat J, Masià R, Elosua R, Covas MI. Cardiovascular protective factors: can they explain for differences in mortality and morbidity between the Mediterranean and the Anglo-saxon population? *Cardiovasc Risk Factors* 1998; 9: 196-204.
32. Fiol M, Adolfo Cabadés A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G et al, en nombre de los investigadores del Estudio IBERICA. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 443-452.
33. Serra L, Ribas L, Tresserras R, Ngo J, Salleras L. How could changes in diet explain changes in coronary heart disease mortality in Spain? The Spanish paradox. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1351S-1359S.
34. Boix R, Medrano MJ, Almazán J. Actualización de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas: enfermedad cerebrovascular y enfermedad isquémica del corazón. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2000; 8: 77-80.
35. United Nations. Population Division Department of Economic and Social Affairs. Revision of the World Population Estimates and Projections. Ageing. (Cited 2000 Jul 18). [8 screens]. Disponible en: <http://www.popin.org/pop1998/8.html>.
36. 1997-1999 World Health Statistics. World Health Organization. Ginebra, 2000 (versión on-line en <http://www.cne.isciii.es>).
37. Instituto Nacional de estadística. Morbilidad hospitalaria por enfermedad isquémica del corazón por sexo. España 1977-1993. (Cited 1999 Feb 1). [2 screens]. Disponible en: <http://193.146.50.130/cardiov/tabla1.html>.