

Artículo original

# Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005

Gemma Flores-Mateo<sup>a,b</sup>, María Grau<sup>c</sup>, Martin O'Flaherty<sup>d</sup>, Rafel Ramos<sup>a,e</sup>, Roberto Elosua<sup>c,f</sup>, Concepción Violan-Fors<sup>a</sup>, Miquel Quesada<sup>a,e</sup>, Ruth Martí<sup>a,e</sup>, Joan Sala<sup>g</sup>, Jaume Marrugat<sup>c</sup> y Simon Capewell<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Barcelona, España

<sup>b</sup> CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup> Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular, Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares, Institut de Recerca Hospital del Mar (IMIM), Barcelona, España

<sup>d</sup> Division of Public Health, University of Liverpool, Liverpool, Reino Unido

<sup>e</sup> Unitat de Suport a la Recerca de Girona, Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

<sup>f</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>g</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España

Historia del artículo:

Recibido el 7 de enero de 2011

Aceptado el 5 de mayo de 2011

On-line el 1 de octubre de 2011

Palabras clave:

Enfermedad coronaria

Mortalidad

Tratamientos

Factores de riesgo

Población

RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Examinar el grado en que la disminución de las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica en España entre 1988 y 2005 podría explicarse por cambios en los factores de riesgo cardiovascular y por el uso de tratamientos médicos y quirúrgicos.

**Métodos:** Se utilizó el modelo IMPACT previamente validado para combinar y analizar datos de las tendencias en la prevalencia de factores de riesgo y el uso y la efectividad de tratamientos cardíacos basados en la evidencia, entre varones y mujeres adultos de 35-74 años de edad. Las principales fuentes de datos incluyeron estadísticas oficiales de mortalidad, resultados de estudios longitudinales, encuestas nacionales, ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis. La diferencia entre las muertes coronarias observadas y esperadas en 2005 se distribuyó entre los tratamientos y los factores de riesgo.

**Resultados:** Desde 1988 a 2005, la tasa de mortalidad ajustada por edad cayó un 40%, y hubo 8.530 muertes menos en 2005. Aproximadamente el 47% de la caída en la mortalidad se ha atribuido a los tratamientos. Los abordajes que contribuyeron en mayor medida fueron el tratamiento en fase aguda de los síndromes coronarios (11%), la prevención secundaria (10%) y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (9%). El 50% de la reducción de la mortalidad se ha atribuido a cambios en los factores de riesgo. El mayor beneficio en la mortalidad viene de los cambios en el colesterol total (cerca de un 31% de la caída de la mortalidad) y de la presión arterial sistólica (cerca de un 15%). Pero se observaron importantes diferencias entre sexos en las tendencias de los factores de riesgo: se incrementó la diabetes mellitus y la obesidad entre los varones y la prevalencia del consumo de tabaco entre las mujeres jóvenes, lo cual produjo muertes adicionales.

**Conclusiones:** Aproximadamente la mitad del descenso en la mortalidad coronaria en España se ha atribuido a la reducción de los principales factores de riesgo y la otra mitad, a los tratamientos basados en la evidencia. Estos resultados incrementan la comprensión de tendencias pasadas y ayudarán a planificar futuras estrategias preventivas y de tratamientos en poblaciones con bajo riesgo.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Analyzing the Coronary Heart Disease Mortality Decline in a Mediterranean Population: Spain 1988-2005

ABSTRACT

**Introduction and objectives:** To examine the extent to which the decrease in coronary heart disease mortality rates in Spain between 1988 and 2005 could be explained by changes in cardiovascular risk factors and by the use of medical and surgical treatments.

**Methods:** We used the previously validated IMPACT model to examine the contributions of exposure factors (risk factors and treatments) to the main outcome, changes in the mortality rates of death from coronary heart disease, among adults 35 to 74 years of age. Main data sources included official mortality statistics, results of longitudinal studies, national surveys, randomized controlled trials, and meta-analyses. The difference between observed and expected coronary heart disease deaths in 2005 was then partitioned between treatments and risk factors.

Keywords:

Coronary disease

Mortality

Drugs

Risk factors

Population

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2011.07.008, Rev Esp Cardiol. 2011;64:962-4.

\* Autor para correspondencia: Division of Public Health, University of Liverpool, Whelan Building, Quadrangle, Liverpool, L69 3GB, Reino Unido. Correo electrónico: [capewell@liverpool.ac.uk](mailto:capewell@liverpool.ac.uk) (S. Capewell).

**Results:** From 1988 to 2005, the age-adjusted coronary heart disease mortality rates fell by almost 40%, resulting in 8530 fewer coronary heart disease deaths in 2005. Approximately 47% of the fall in deaths was attributed to treatments. The major treatment contributions came from initial therapy for acute coronary syndromes (11%), secondary prevention (10%), and heart failure (9%).

About 50% of the fall in mortality was attributed to changes in risk factors. The largest mortality benefit came from changes in total cholesterol (about 31% of the mortality fall) and in systolic blood pressure (about 15%). However, some substantial gender differences were observed in risk factor trends with an increase in diabetes and obesity in men and an increase in smoking in young women. These generated additional deaths.

**Conclusions:** Approximately half of the coronary heart disease mortality fall in Spain was attributable to reductions in major risk factors, and half to evidence-based therapies. These results increase understanding of past trends and will help to inform planning for future prevention and treatment strategies in low-risk populations.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Abreviaturas

EC: enfermedad coronaria

IAM: infarto agudo de miocardio

## INTRODUCCIÓN

Las tasas de incidencia y de mortalidad por enfermedad coronaria (EC) en el sur de Europa son un tercio de las observadas en el resto de Europa o en Estados Unidos, de manera uniforme, a pesar de que la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular es similar. Esto refleja la denominada «paradoja mediterránea»<sup>1,2</sup>. Además, las tasas de mortalidad por EC ajustadas por edad de las personas de 35-74 años han disminuido de manera pronunciada en España, un 40% desde aproximadamente 1980<sup>3</sup>.

Esta reducción de la mortalidad podría explicarse por las tendencias de los factores de riesgo, por el uso de tratamientos basados en la evidencia o por una combinación de ambas cosas. Por ejemplo, en España se han producido importantes mejoras en las concentraciones de colesterol, los tratamientos para la hipertensión y el control de la presión arterial<sup>4</sup>. También ha mejorado el uso generalizado de tratamientos eficaces basados en la evidencia, y se ha observado una disminución de la mortalidad a 28 días del infarto agudo de miocardio (IAM) desde la década de los noventa<sup>5</sup>.

Sin embargo, la cuantificación de las contribuciones relativas de estos dos componentes distintos es una tarea compleja. Esto ha hecho que el uso de modelos epidemiológicos esté convirtiéndose en un instrumento de importancia creciente para abordar estas difíciles preguntas, mediante la integración de los datos sobre tendencias de los factores de riesgo y la efectividad de los tratamientos<sup>6</sup>.

Nuestro objetivo es, pues, examinar las tendencias en las muertes por EC en España entre 1988 y 2005, mediante el empleo del IMPACT, un modelo detallado de política ante la EC que ha sido validado hasta ahora en más de una docena de países<sup>6-11</sup>.

## MÉTODOS

Para examinar las contribuciones de diversos factores a los cambios que se han producido en España en las tasas de mortalidad por EC de los adultos de 35-74 años de edad, utilizamos una versión actualizada del modelo de política IMPACT. Este modelo ha sido validado anteriormente en otros países, como Estados Unidos, Nueva Zelanda y China<sup>6-9,11</sup>, así como (y ello es de crucial importancia) en otra población «mediterránea», como la de Italia<sup>12</sup>.

La metodología del modelo IMPACT se ha descrito detalladamente en otra publicación<sup>6</sup>. De forma resumida, se trata de un modelo exhaustivo, que incorpora los principales factores de riesgo de EC poblacionales (tabaquismo, presión arterial elevada, colesterol total elevado, obesidad, diabetes mellitus e inactividad física) y todos los tratamientos médicos y quirúrgicos habituales para la EC.

Siempre que fue posible, se utilizaron fuentes de datos específicas para la población española para elaborar el modelo IMPACT de España (tabla 1). Cuando había más de una fuente de datos disponible, elegimos la más reciente y representativa y con menor sesgo.

### Muertes evitadas o pospuestas

Se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística de España los datos correspondientes a 1988 y 2005 sobre la población total española y la distribución por edades, así como sobre las muertes asociadas a la EC; en todos los casos se estratificó por edad y sexo<sup>3</sup>. A continuación, utilizamos una estandarización interna para estimar el número de muertes por EC que se habría esperado observar en 2005 si las tasas de mortalidad de 1988 se hubieran mantenido inalteradas. Las tasas de mortalidad específicas por edades de 1988 se multiplicaron por la población por estratos de edad de 10 años en 2005 (con lo cual se tenía en cuenta el envejecimiento y el crecimiento de la población). Se utilizaron las medias de 3 años con objeto de reducir en mayor medida la variación aleatoria.

Al restar el número de muertes realmente observadas en 2005 del número esperado, se obtuvo la disminución del número de muertes en 2005 en comparación con el valor basal de 1988 que el modelo debía explicar.

### Tratamiento y reducciones de la mortalidad

Se determinó el número de pacientes con EC clasificados según el diagnóstico a partir de los datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria<sup>3</sup>. La frecuencia estimada de uso de los tratamientos específicos, la tasa de mortalidad y la reducción del riesgo como consecuencia del tratamiento, estratificadas en cada caso por edad y sexo, se obtuvieron de fuentes publicadas (material adicional).

Se calculó entonces el número de muertes evitadas o pospuestas como resultado de cada intervención en cada grupo de pacientes en 2005, con una estratificación según la edad. El número de personas incluidas en cada grupo diagnóstico de pacientes en 2005 se multiplicó por el porcentaje de pacientes que recibieron un determinado tratamiento, por su tasa de letalidad en un periodo de 1 año y por la reducción relativa de la tasa de

**Tabla 1**  
Principales fuentes de datos para los parámetros utilizados en el modelo IMPACT para España en 1988 y 2005

	1988	2005
Población, muertes, mortalidad por EC	Instituto Nacional de Estadística	Instituto Nacional de Estadística
Número de pacientes ingresados anualmente: IM, AP, IC	Encuesta de Morbilidad Hospitalaria	Encuesta de Morbilidad Hospitalaria
Número de pacientes con CBAC	Asunción de cero	REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA
ACTP	Asunción de cero	
Reanimación cardiopulmonar fuera del hospital	IBERICA, REGICOR	IBERICA, REGICOR
IAM	Asunción de cero	REGICOR, MASCARA
Angina de pecho inestable	Asunción de cero	MASCARA, comunicación personal de investigadores del EMMA
Prevención secundaria tras IAM	Asunción de cero	REGICOR, comunicación personal de investigadores del EMMA
Prevención secundaria tras CBAC o ACTP	Asunción de cero	REGICOR, comunicación personal de investigadores del EMMA
Insuficiencia cardíaca congestiva	Asunción de cero	Estudio EPISERVE; Estudio PRICE
Tratamiento para la angina crónica	Asunción de cero	REGICOR
Angina de pecho fuera del hospital: total	PANES	Comunicación personal de investigadores del EMMA
Insuficiencia cardíaca crónica fuera del hospital		
Prevalencia	Revisión de la literatura	Comunicación personal de investigadores del EMMA
Medicación (IECA, bloqueadores beta, espironolactona, ácido acetilsalicílico, estatinas)	Asunción de cero	Comunicación personal de investigadores del EMMA
Hipertensión	Banegas <sup>24</sup>	REGICOR
Estatinas para prevención primaria		HERMES
Prevalencia de factor de riesgo en la población		
Tabaquismo actual	Encuesta Nacional de Salud	Encuesta Nacional de Salud
Presión arterial sistólica	Estudio CINDI	Baena Díez et al <sup>37</sup>
Colesterol	MONICA-Cat	HERMES
Actividad física	Encuesta Nacional de Salud	Encuesta Nacional de Salud
Obesidad (IMC)	MONICA-Cat	REGICOR
Diabetes mellitus	Encuesta Nacional de Salud	Encuesta Nacional de Salud

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; AP: angina de pecho; CBAC: cirugía de *bypass* arterial coronario; EC: enfermedad coronaria; IAM, infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; IMC: índice de masa corporal.

mortalidad a 1 año descrita para ese tratamiento en el metaanálisis más amplio y reciente disponible<sup>6</sup>.

Por ejemplo, alrededor de 10.752 varones de entre 55 y 64 años de edad fueron hospitalizados en 2005 por un IAM en España. La tasa de mortalidad a 1 año esperada, específica para la edad, era de aproximadamente el 5,4%. A aproximadamente un 79%, se le prescribió ácido acetilsalicílico<sup>13</sup>, con el que se espera reducir la mortalidad en un 15%. El número de muertes de varones de 55-64 años de edad evitadas o pospuestas durante al menos 1 año con el uso de ácido acetilsalicílico se calculó, pues, de la siguiente forma:

$$10.752 \times 79\% \times 15\% \times 54\% = 69 \text{ muertes evitadas o pospuestas.}$$

Para abordar el posible efecto en la reducción relativa de la tasa de mortalidad en pacientes individuales que recibían múltiples tratamientos, utilizamos el método de beneficio relativo acumulativo de Mant y Hicks<sup>14</sup>:

Beneficio relativo =  $1 - (1 - \text{reducción relativa de la tasa de letalidad para el tratamiento A}) \times (1 - \text{reducción relativa de la tasa de letalidad para el tratamiento B}) \times (1 - \text{reducción relativa de la tasa de letalidad para el tratamiento N})$ .

Partimos del supuesto de que la adherencia —es decir, la proporción de pacientes tratados que toman realmente dosis de la medicación terapéuticamente eficaces— era del 100% de los pacientes hospitalizados, el 70% de los pacientes ambulatorios sintomáticos y el 50% de los pacientes ambulatorios asintomáticos<sup>15,16</sup>. Con objeto de evitar una doble contabilización de los pacientes tratados, identificamos posibles solapamientos entre los diferentes grupos de pacientes y realizamos los ajustes apropiados.

## Factores de riesgo y reducciones de la mortalidad

Se utilizaron dos métodos para calcular el número de muertes evitadas o pospuestas como resultado de los cambios en factores de riesgo específicos.

Utilizamos un enfoque de regresión para la presión arterial sistólica, el colesterol total y el índice de masa corporal. El número de muertes evitadas o pospuestas como resultado del cambio en el valor medio de cada uno de esos factores de riesgo se estimó mediante el producto de tres variables: el número de muertes por EC en 1988 (el año basal), la posterior reducción de ese factor de riesgo y el coeficiente de regresión que cuantifica el cambio de la mortalidad por EC por unidad de cambio absoluto del factor de riesgo (obtenido a partir de un metaanálisis reciente).

Por ejemplo, en 1988, se produjeron 3.028 muertes por EC entre 2.035.451 varones de 55-64 años de edad. La media de presión arterial sistólica en ese grupo se redujo en 2,4 mmHg entre 1988 y 2005. El metaanálisis<sup>17</sup> indica una reducción de la mortalidad, específica por edad y sexo, de un 2,5% por cada 1 mmHg de reducción de la presión arterial sistólica, lo cual genera un coeficiente logarítmico de -0,035:

$$= 1 - [\text{EXP}(\text{coeficiente} \times \text{cambio})] \times \text{muertes en 1988}$$

$$= 1 - [\text{EXP}(-0,035 \times 0,56) \times 3.028] = 246 \text{ muertes evitadas o pospuestas.}$$

Se utilizó el enfoque de fracción de riesgo atribuible a la población para determinar el efecto de los cambios en la prevalencia de tabaquismo, diabetes mellitus e inactividad física<sup>18</sup> (información más detallada en el [material adicional](#)).

El número de muertes evitadas o pospuestas como resultado de los cambios en los factores de riesgo se cuantificó sistemáticamente para cada grupo específico de pacientes con objeto de tener en cuenta las posibles diferencias en el efecto.

Partimos del supuesto de que los tiempos de retardo en el efecto, entre el cambio de la frecuencia del factor de riesgo y el cambio de la tasa de eventos, serían relativamente poco importantes en un periodo de 17 años.

Dado que se obtuvieron coeficientes de regresión y riesgos relativos independientes para cada factor de riesgo a partir de análisis multivariantes, asumimos que no había otra sinergia entre los apartados de tratamiento y de factores de riesgo del modelo ni entre los principales factores de riesgo.

### Comparación de los cambios de mortalidad estimados y observados

Se sumaron entonces las estimaciones del número total de muertes evitadas o pospuestas por el cambio en cada factor de riesgo y se compararon con los cambios observados en la mortalidad de los varones y las mujeres de cada grupo de edad. Se supuso que toda limitación en la estimación del modelo en general era atribuible a inexactitudes en nuestros cálculos o a otros factores de riesgo no medidos. Todas las estimaciones se redondearon al múltiplo más próximo.

### Análisis de sensibilidad

Verificamos todas las presunciones y las variables mencionadas mediante un análisis de sensibilidad de múltiples vías, utilizando un método de análisis de extremos<sup>19</sup>. Para cada variable incluida en el modelo, asignamos un valor inferior y un valor superior, utilizando, cuando se disponía de ellos, los intervalos de confianza del 95%, y en los demás casos un margen de  $\pm 20\%$  (para el número de pacientes, el uso del tratamiento y el cumplimiento)<sup>13,20</sup>.

En el **material adicional** se presenta información detallada sobre los métodos y los orígenes de los datos.

## RESULTADOS

Entre 1988 y 2005, la tasa de mortalidad por EC ajustada por edad se redujo de 148,2 a 92,1 casos/100.000 habitantes entre los varones de 35-74 años y de 46,7 a 24,2/100.000 habitantes entre las mujeres de 35-74 años. Esto comportó un total de 8.530 muertes menos en 2005 en comparación con el número esperado si las tasas de 1988 se hubieran mantenido inalteradas (20.610 muertes esperadas menos 12.080 observadas).

El modelo IMPACT de España explicaba aproximadamente 8.310 (97%) de estas 8.530 muertes menos. Bajo los supuestos del análisis de sensibilidad, los extremos de número mínimo y máximo de muertes por EC que se explicaban eran de 5.045 (59%) y 13.830 (162%).

### Tratamientos médicos y quirúrgicos

Aproximadamente 3.990 (47%) de las muertes por EC de menos fueron atribuibles a los tratamientos médicos (*estimación mínima*, 1.650; *estimación máxima*, 8.625) (tabla 2). Las reducciones más importantes de la mortalidad procedían del uso de medicaciones de prevención secundaria (tras infarto de miocardio o tras angioplastia coronaria transluminal percutánea/cirugía de revascularización arterial coronaria, aproximadamente 855 muertes menos) y de los tratamientos iniciales para el IAM o la angina

inestable (aproximadamente 975 muertes), seguidos de los tratamientos para la insuficiencia cardíaca y la hipertensión, las estatinas para prevención primaria y los tratamientos médicos para la angina crónica. La revascularización para la angina crónica aportó aproximadamente 170 muertes menos en 2005 en comparación con 1988, es decir, aproximadamente un 2% de la reducción total de la mortalidad (tabla 2).

### Factores de riesgo

Aproximadamente 4.320 de las muertes por EC de menos fueron atribuibles a cambios en los factores de riesgo (*estimación mínima*, 3.395; *estimación máxima*, 5.205) (tabla 3). Se estimó que las reducciones de la concentración de colesterol total ( $-0,3$  mmol/l), la presión arterial sistólica ( $-3,3$  mmHg) y la prevalencia de tabaquismo ( $-3,9\%$ ) habían evitado o pospuesto aproximadamente 3.130, 2.045 y 1.385 muertes respectivamente. La disminución del 7,7% en la inactividad física evitó o pospuso aproximadamente 195 muertes. En cambio, el aumento de 0,4 puntos en el índice de masa corporal y el incremento del 0,6% en la prevalencia de diabetes mellitus comportaron un total de aproximadamente 535 y 640 muertes más respectivamente (tabla 3).

Las tendencias de los factores de riesgo fueron diferentes en varones y mujeres. En los varones, hubo aumentos del índice de masa corporal (1,5), la prevalencia de diabetes mellitus (2,2%) y la inactividad física (2%). Entre las mujeres, en realidad, la prevalencia total de diabetes mellitus se redujo ligeramente, en paralelo con la reducción de la obesidad. Más preocupante fue la observación de un aumento importante de la prevalencia del tabaquismo entre las mujeres (que pasó del 9 al 19,7%), que añadió 345 muertes más, lo que contrarrestó algunas de las ganancias obtenidas con las tendencias favorables de otros factores de riesgo.

### Análisis de sensibilidad: contribuciones proporcionales a la reducción de las muertes por enfermedad coronaria

Las contribuciones proporcionales de los tratamientos específicos y de los cambios de los factores de riesgo a la reducción total de las muertes por EC en 2005 se mantuvieron de manera relativamente constante al realizar el análisis de sensibilidad (fig. 1). Así, todos los tratamientos iniciales para el IAM considerados conjuntamente explicaban el 7,7% del total de reducción de 8.530 muertes. La contribución mínima estimada fue del 4,4% y la máxima, del 15,6%. La contribución de los tratamientos del IAM se mantuvo, pues, en valores uniformemente inferiores a los de la prevención secundaria o los tratamientos para la insuficiencia cardíaca, con independencia de que se compararan las estimaciones mínima, máxima o mejor (fig. 1).

Las estimaciones del modelo mostraron una coincidencia razonable con la reducción observada de las muertes de varones y mujeres por EC en los diversos grupos de edad (fig. 2).

## DISCUSIÓN

Examinamos las tendencias de la EC en España, una población mediterránea en la que las tasas de mortalidad cardiovascular son muy inferiores a las del norte de Europa o Estados Unidos.

Las tasas de mortalidad por EC se redujeron en casi un 40% entre 1988 y 2005. Aproximadamente la mitad de la reducción fue atribuible a los tratamientos médicos basados en la evidencia y la otra mitad, a las reducciones de los factores de riesgo principales. A pesar de que las tasas de mortalidad por EC se redujeron considerablemente en España entre 1988 y 2005, la carga de la

**Tabla 2**

Estimaciones de las 8.530 muertes por enfermedad coronaria evitadas o pospuestas con tratamientos médicos o quirúrgicos. España, 2005

Intervención	Pacientes elegibles	Uso del tratamiento (%)	Reducción de riesgo relativo	Media de letalidad	Muertes evitadas o pospuestas			
					Mejor estimación	Estimación mínima	Estimación máxima	% del total
<b>Tratamiento en la fase aguda de la enfermedad</b>								
<i>Infarto agudo de miocardio</i>								
RCP fuera del hospital	13.672	3	0,08	0,066	20	16	55	0,3
RCP en el hospital	892	100	0,33	0,066	275	69	375	3,2
Trombolisis	44.617	30	0,27	0,066	205	163	245	2,4
Ácido acetilsalicílico	44.617	78	0,15	0,066	215	171	620	2,5
ACTP primaria	44.617	3	0,28	0,066	25	17	57	0,3
Bloqueadores beta	44.617	20	0,04	0,066	40	-30	125	0,5
IECA	44.617	13	0,07	0,066	40	5	59	0,5
CBAC primaria	44.617	1	0,39	0,066	10	5	16	0,1
Efecto del tratamiento ya existente en 1988	-	-	-	-	-170	-38	-225	-2,0
Total IAM	44.617	-	-	0,066	660	378	1.327	7,7
<i>Angina inestable</i>								
Ácido acetilsalicílico y heparina	-	67	0,33	0,184	195	62	208	2,3
Ácido acetilsalicílico solo	-	20	0,15	0,184	15	8	28	0,2
Anti-GPIIb/IIIa	-	18	0,09	0,184	10	5	16	0,1
CBAC primaria	-	20	0,43	0,184	50	24	81	0,6
ACTP primaria	-	30	0,28	0,184	45	24	79	0,5
Total angina inestable	14.151	-	-	0,184	315	123	412	3,7
Total de IAM + angina inestable	-	-	-	-	975	501	1.739	11,4
<b>Prevención secundaria</b>								
<i>Tras infarto de miocardio</i>								
Ácido acetilsalicílico	-	74	0,15	0,037	160	65	327	1,8
Bloqueadores beta	-	41	0,23	0,037	170	72	365	2,1
IECA	-	42	0,20	0,037	145	60	301	1,7
Estatina	-	64	0,22	0,037	165	67	341	1,9
Warfarina	-	6	0,22	0,037	35	11	58	0,4
Rehabilitación	-	7	0,26	0,037	5	3	16	0,1
Efecto del tratamiento ya existente en 1988	-	-	-	-	-10	-5	-20	-
Total tras infarto de miocardio	268.545	-	-	0,037	670	280	1.405	7,9
<i>Tras CBAC/ACTP</i>								
Ácido acetilsalicílico	-	80	0,15	0,015	45	19	97	0,5
Bloqueadores beta	-	44	0,23	0,015	35	15	75	0,4
IECA	-	42	0,20	0,015	30	12	62	0,3
Estatina	-	63	0,22	0,015	50	20	102	0,6
Warfarina	-	6	0,22	0,015	5	2	11	0,1
Rehabilitación	-	3	0,26	0,015	5	1	6	0,1
Total tras CBAC/ACTP	66.808	-	-	-	170	69	353	2,0
Total tras IAM + tras CBAC/ACTP	-	-	-	-	855	347	1.761	10,0
<b>Angina crónica</b>								
Cirugía de CBAC 1995-2005 (menos 1988)	65.054	100	0,15	0,016	170	155	806	2,0
Angioplastia 1995-2005	0	100	0,13	0,003	0	0	0	0
Ácido acetilsalicílico fuera del hospital	441.255	78	0,15	0,0103	200	82	414	2,3
Estatinas fuera del hospital	441.255	69	0,23	0,0103	200	82	417	2,3
Tratamientos para la angina crónica	441.255	-	-	-	570	319	1.637	6,7
<b>Insuficiencia cardíaca en el hospital</b>								
IECA	-	48	0,20	0,213	120	52	261	1,4
Bloqueadores beta	-	28	0,35	0,213	125	53	267	1,5
Espironolactona	-	6	0,30	0,213	25	10	50	0,3
Ácido acetilsalicílico	-	38	0,15	0,213	60	31	155	0,7
Total insuficiencia cardíaca en el hospital	9.735	-	-	-	330	146	733	3,9
<b>Insuficiencia cardíaca fuera del hospital</b>								
IECA	-	30	0,20	0,078	95	37	233	1,1

**Tabla 2** (continuación)

Intervención	Pacientes elegibles	Uso del tratamiento (%)	Reducción de riesgo relativo	Media de letalidad	Muertes evitadas o postpuestas			
					Mejor estimación	Estimación mínima	Estimación máxima	% del total
<i>Bloqueadores beta</i>	—	27	0,35	0,078	225	91	463	2,6
<i>Espironolactona</i>	—	4	0,36	0,078	25	10	52	0,3
<i>Ácido acetilsalicílico</i>	—	23	0,15	0,078	85	48	243	1,0
<i>Total de insuficiencia cardiaca fuera del hospital</i>	65.715	—	—	—	430	186	991	5,0
<b>Prevención primaria</b>								
<i>Tratamientos para la hipertensión</i>	7.735.137	43	0,13	0,002	775	125	1.625	9,1
<i>Estatinas para la prevención primaria</i>	12.985.919	9	0,24	0,001	70	28	141	0,8
<i>Total prevención primaria</i>	—	—	—	—	-845	153	1.764	9,9
<b>Total de tratamientos</b>	—	—	—	—	3.990	1.650	8.625	46,8

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea (con o sin *stent*); anti-GPIIb/IIIa: antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa; CBAC: cirugía de *bypass* arterial coronario; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: enzima de conversión de la angiotensina; RCP: reanimación cardiopulmonar.

El número de pacientes elegibles y los totales de muertes evitadas o postpuestas por categorías se redondearon al 0 o 5 más próximos; en consecuencia, los totales pueden no ser siempre exactos.

En el [material adicional](#) se describen otros detalles suplementarios sobre las fuentes de los datos.

**Tabla 3**

Asociación de las 8.530 muertes coronarias evitadas o postpuestas con los cambios de factores de riesgo en la población: España, 1988-2005

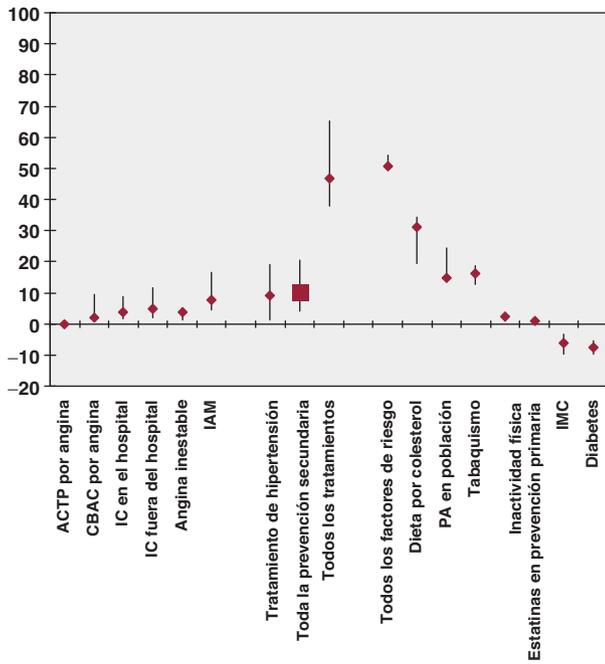
Factores de riesgo	Nivel absoluto del factor de riesgo		Cambio absoluto de factor de riesgo	Coeficiente de regresión	Muertes evitadas o postpuestas			
	1988	2005			Mejor estimación	Mínimo	Máximo	% del total <sup>a</sup>
<i>Presión arterial sistólica (mmHg)</i>								
Varones	133,8	130,2	-3,6	-0,033	1.165	757	1.644	13,6
Mujeres	128,1	124,9	-3,2	-0,04	880	578	1.221	10,2
Ambos sexos	130,8	127,5	-3,3	-0,033	2.045	1.335	2.865	24,0
Menos el efecto del tratamiento en 2005	—	—	—	—	-775	-125	+1.625	-9,1
<i>Prevalencia de tabaquismo (%)</i>								
Varones	52,5	32,5	-20	—	1.730	1.488	2.233	20,3
Mujeres	9	19,7	+10,7	—	-345	-260	-629	-4,0
Ambos sexos	29,7	25,8	-3,9	—	1.385	1.069	1.604	16,3
<i>Colesterol total (mmol/l)</i>								
Varones	5,7	5,4	-0,3	-0,762	2.200	1.485	3.089	25,7
Mujeres	5,8	5,5	-0,3	-0,762	930	615	1.295	10,9
Ambos sexos	5,8	5,5	-0,3	-0,762	3.130	2.100	4.380	36,7
Menos el efecto del tratamiento en 2005	—	—	—	—	-480	-200	-1.005	-5,6
<i>Índice de masa corporal</i>								
Varones	26,0	27,5	+1,5	0,028	-545	-304	-848	-6,4
Mujeres	27,4	26,7	-0,7	0,028	10	6	17	0,2
Ambos sexos	26,7	27,1	+0,4	0,028	-535	-298	-831	-6,2
<i>Prevalencia de diabetes mellitus (%)</i>								
Varones	8,3	10,5	+2,2	—	-485	-350	-631	-5,7
Mujeres	10,1	9,3	-0,8	—	-155	-112	-198	-1,8
Ambos sexos	9,3	9,9	+0,6	—	-640	-460	-830	-7,5
<i>Inactividad física (%)</i>								
Varones	36,6	38,6	+2,0	—	-90	-72	-108	-0,7
Mujeres	55,7	39,2	-16,5	—	285	227	340	3,3
Ambos sexos	46,6	38,9	-7,7	—	195	155	232	2,6
<b>Total</b>	—	—	—	—	4.320	3.395	5.205	50,6

El número de muertes evitadas o postpuestas se redondeó al 0 o 5 más próximo.

En el [material adicional](#) se describen otros detalles suplementarios sobre las fuentes de los datos.

Las unidades son el cambio porcentual de la tasa de mortalidad por unidad de factor de riesgo como se muestra en la primera columna.

<sup>a</sup> Resultados de restar los tratamientos de la mejor estimación.



**Figura 1.** Análisis de sensibilidad. Contribuciones proporcionales de los tratamientos específicos y los cambios de factores de riesgo a la reducción total de la mortalidad por enfermedad coronaria en España entre 1988 y 2005. Los cuadrados y los rombos indican las estimaciones del mejor modelo específicas y totales, respectivamente. Las líneas verticales muestran las estimaciones extremas mínima y máxima. ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CBAC: cirugía de *bypass* arterial coronario; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial.

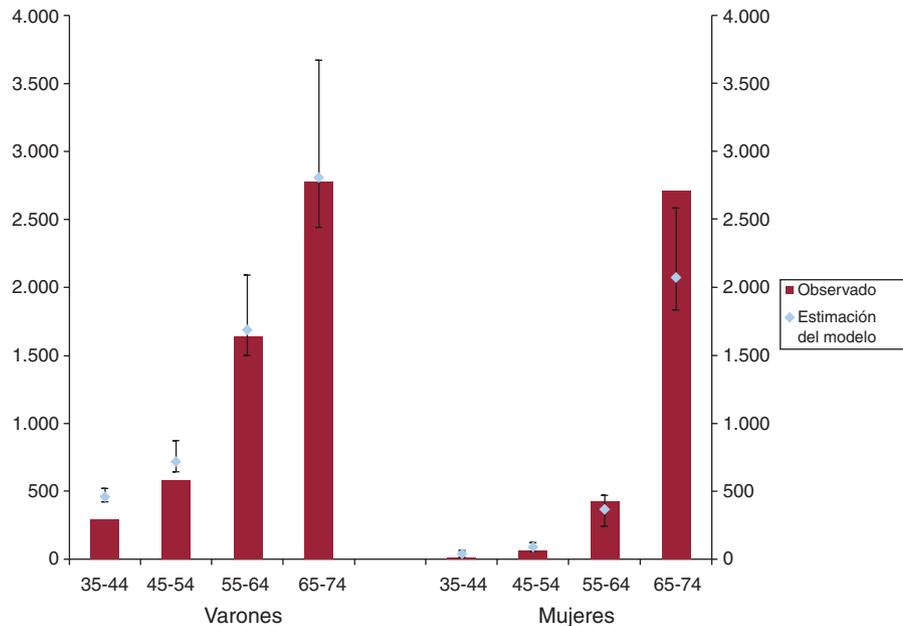
EC en este país continúa siendo un importante problema de salud pública. La EC causa el 32% del total de muertes<sup>21</sup> y produce discapacidad sustancial, dependencia a largo plazo de los servicios sanitarios y la medicación y pérdida de la calidad de vida<sup>22</sup>. Además, la EC es un factor importante que contribuye a la aparición del ictus a edades más avanzadas. En los 17 años del estudio, se ha

producido un crecimiento rápido de la tecnología médica de alto coste y de los tratamientos farmacéuticos para la EC, así como de considerables acciones de salud pública destinadas a reducir los niveles de los principales factores de riesgo cardiovascular. Establecer las contribuciones relativas de estos distintos enfoques tiene, pues, una importancia considerable.

Esta es tan sólo la segunda ocasión en que se ha aplicado el modelo IMPACT a un país mediterráneo, caracterizado por unas tasas de mortalidad por EC sustancialmente inferiores a las de los países del norte de Europa<sup>9,11</sup> y Estados Unidos<sup>6</sup> para un nivel dado similar de los principales factores de riesgo cardiovascular en la población («paradoja mediterránea»)<sup>12</sup>. En Italia, observamos que las tasas de mortalidad por EC ajustadas por edad disminuyeron también en aproximadamente un 40% entre los individuos de 25-84 años entre 1980 y 2000<sup>12</sup>. Aproximadamente un 40% de esta disminución se atribuyó a los tratamientos y aproximadamente un 55%, a los cambios en los factores de riesgo. Se estimó que las reducciones de la presión arterial sistólica (-5,3 mmHg), la concentración de colesterol total (-0,35 mmol/l) y la prevalencia de tabaquismo (-4%) explicaban aproximadamente el 25, el 23 y el 4%, respectivamente, de la reducción de la mortalidad. Los aumentos en diabetes mellitus e índice de masa corporal fueron menores que los de España en 2005 y comportaron sólo aproximadamente un 2% de muertes más.

En estudios previos en los que se ha utilizado la metodología IMPACT en poblaciones del norte de Europa o Estados Unidos, se ha observado de manera uniforme en todos los casos una mayor contribución de la reducción de los niveles de factores de riesgo poblacionales que de los tratamientos utilizados<sup>7-10,12</sup>.

En España, observamos que las mejoras en los factores de riesgo principales explicaban aproximadamente el 50% de la reducción reciente de las muertes por EC. El efecto beneficioso más importante en cuanto a la mortalidad fue el derivado de los cambios del colesterol total (alrededor de un 31% de la reducción de la mortalidad) y la presión arterial sistólica (alrededor del 9%). El colesterol y la presión arterial han venido disminuyendo de manera constante en los últimos 20 años<sup>4,23</sup>. La disminución de la presión arterial sistólica fue más evidente en los varones jóvenes que en los demás grupos de población. De hecho, la proporción de



**Figura 2.** Reducciones en las muertes por enfermedad coronaria en España estimadas con el modelo y observadas entre 1988 y 2005. Las columnas indican la reducción observada en el número de muertes en cada grupo de edad; los rombos indican las estimaciones del mejor modelo y las líneas verticales indican las estimaciones extremas mínima y máxima.

hipertensión tratada ascendió al 70% al llegar a 2005, aunque tan sólo alrededor del 30% la tenía adecuadamente controlada<sup>24</sup>. Se produjo un fenómeno similar con el colesterol: casi un 31% de la reducción de la mortalidad se debió a una reducción moderada (0,33 mmol/l) de las concentraciones de colesterol séricas, tras haber cuantificado por separado el efecto de las estatinas en la prevención primaria. A pesar de seguir una dieta poco saludable, otros países desarrollados han asistido también a una reducción de las cifras de colesterol<sup>25-27</sup>.

Observamos tendencias diferentes en los factores de riesgo según el sexo. Mientras que la prevalencia de tabaquismo entre los varones se redujo del 52,5 al 32,6%, en las mujeres aumentó de forma preocupante del 9,1 al 19,1%<sup>28</sup>, y ello comportó 340 muertes coronarias más. A pesar de las recientes reducciones de la prevalencia de tabaquismo tras la entrada en vigor de la prohibición de fumar en los centros de trabajo en España en 2006 y 2010<sup>29,30</sup>, parece claro que serán esenciales nuevas intervenciones.

Por otra parte, mientras que el índice de masa corporal disminuye en las mujeres, de 27,4 a 26,7, en los varones aumenta y ha dado lugar a 540 muertes más. Anteriormente se han descrito resultados similares en España<sup>31</sup>. Además, el aumento de la prevalencia de diabetes mellitus supuso un aumento de aproximadamente 640 muertes por EC en 2005.

Resulta decepcionante que estas tendencias adversas concuerden con las de estudios recientes realizados en Italia y otros países mediterráneos<sup>12</sup>. Serán necesarias, pues, intervenciones más potentes en las futuras medidas para mejorar la salud pública.

Al igual que en otros lugares, la contribución más importante de los tratamientos médicos provino de manera uniforme de la prevención secundaria, seguida del tratamiento de la hipertensión y el tratamiento del IAM. La revascularización mediante cirugía de *bypass* o angioplastia coronaria para la enfermedad estable e inestable explica conjuntamente alrededor del 3,5% de la reducción total de muertes por EC, lo cual es incluso inferior al 5% observado en estudios previos en Estados Unidos y Europa<sup>8,9,12,32,33</sup>. Por otra parte, la evidencia obtenida en ensayos recientes ahora indica que, en los pacientes con angina estable, la angioplastia coronaria transluminal percutánea no aporta ningún efecto beneficioso en cuanto a la mortalidad en comparación con un tratamiento médico óptimo<sup>8,9,12,32-34</sup>.

Los estudios de modelización tienen varios puntos fuertes, como la capacidad de integrar de forma transparente y de considerar simultáneamente una enorme cantidad de datos de distintas fuentes, y posteriormente poner a prueba las asunciones explícitas realizadas mediante los análisis de sensibilidad.

Sin embargo, todos los análisis basados en modelos adolecen de ciertas limitaciones. Los modelos dependen de la cantidad y la calidad de los datos disponibles. Es preciso realizar presunciones para llenar los vacíos de información existentes, y es esencial llevar a cabo un análisis de sensibilidad robusto utilizando el enfoque de análisis de extremos. No obstante, las contribuciones proporcionales de los tratamientos específicos y los cambios de los factores de riesgo a la reducción total de las muertes se mantuvieron razonablemente uniformes, con independencia de que se utilizaran las estimaciones mínima, máxima o mejor (tablas 2 y 3). Esto fue tranquilizador, al igual que la coincidencia general con estudios realizados en otros lugares<sup>35,36</sup>.

Se utilizaron los resultados de diferentes estudios para estimar las cifras de colesterol, presión arterial e índice de masa corporal al inicio y al final del periodo de estudio<sup>4,24,37,38</sup>. Las diferencias derivadas de los distintos diseños de estudio, las poblaciones en estudio y los periodos considerados podrían influir en los resultados. A pesar de que se utilizaron datos originales no publicados junto con las fuentes publicadas, el sesgo de publicación podría continuar siendo un problema.

Aunque en publicaciones previas se ha señalado que la distribución de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular puede no ser homogénea<sup>39</sup>, en una publicación reciente<sup>40</sup> se observaron pocas diferencias entre las distintas comunidades autónomas para la población de 35-74 años de edad. Las tendencias en cuanto a los factores de riesgo cardiovascular observadas en algunas áreas de Cataluña pueden ser aplicables también al resto de España.

En cualquier caso, resulta más preocupante el hecho de que al menos un 8% de las personas no supieran que tenían la enfermedad (diabetes mellitus desconocida o no diagnosticada)<sup>41</sup>.

El modelo incluyó tan sólo a personas de 35-74 años de edad, ya que se disponía de datos muy limitados sobre grupos de más edad. Además, el modelo mostró peor ajuste para el grupo de mujeres de más edad y explicaba una menor parte de la disminución de la mortalidad por EC observada en este grupo de edad, en comparación con los varones. Se ha demostrado que las mujeres ancianas están infrarrepresentadas en muchos ensayos clínicos y encuestas sobre EC<sup>42</sup>. Además, los certificados de defunción podrían haber sobrestimado la mortalidad por EC en los grupos de edad avanzada.

Las estimaciones de los factores de riesgo continúan siendo claramente imprecisas. Por otra parte, las estimaciones del riesgo no eran necesariamente del todo independientes entre sí. Sin embargo, el uso de los análisis de sensibilidad con umbrales de  $\pm 20\%$  para cada parámetro, cuando no se disponía de los intervalos de confianza del 95%, ayuda a proporcionar un intervalo robusto dentro del cual se encontrará casi con seguridad el valor real. No consideramos de forma explícita el efecto de los tiempos de demora; sin embargo, es posible que sean relativamente poco importantes en un periodo de 17 años<sup>9,11,43</sup>. Aunque se realizaron esfuerzos importantes para abordar los solapamientos, continúa siendo posible la doble contabilización residual de algunos pacientes individuales. También asumimos que, tras la introducción de ajustes por posología inferior a la adecuada y cumplimiento imperfecto, la *eficacia* de los tratamientos observada en los ensayos aleatorizados y controlados puede generalizarse a la efectividad en la población en la práctica clínica habitual<sup>11,43,44</sup>. Ambos supuestos pueden haber motivado una sobrestimación del efecto real del tratamiento.

En consecuencia, realizamos presunciones explícitas y detalladas que constan en el **material adicional**. Además, analizamos tan sólo la reducción estimada de las muertes por EC, y no los años de vida ganados ni la calidad de vida<sup>9</sup>. Estos aspectos requerirán otros trabajos, al igual que los análisis económicos que podrían complementar los datos de mortalidad y ayudar a establecer prioridades a la hora de planificar futuras estrategias de prevención e intervención.

## CONCLUSIONES

Aproximadamente la mitad de la reciente disminución de la mortalidad por EC que se ha producido en España fue atribuible a reducciones de los principales factores de riesgo, y la otra mitad se debió a los tratamientos médicos y quirúrgicos. Las futuras estrategias para la EC, pues, deberán fomentar activamente la prevención primaria y aumentar al máximo la cobertura poblacional con tratamientos efectivos.

## DECLARACIÓN DE EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD

Los resultados y conclusiones de este artículo son las de los autores y no representan necesariamente las opiniones de la Universidad de Liverpool ni de las instituciones españolas.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación de España a través del Instituto de Salud Carlos III y de FEDER (Red HERACLES RD06/0009), así como del Fondo de Investigación Sanitaria (CM08/00141 concedida a M.G. y CM06/00212 a G.F.M.). M.O. obtuvo financiación del *Medical Research Council* del Reino Unido y la Unión Europea.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## MATERIAL ADICIONAL



Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recresp.2011.05.033](https://doi.org/10.1016/j.recresp.2011.05.033).

## BIBLIOGRAFÍA

- Ferrieres J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart*. 2004;90:107-11.
- Masia 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;52:707-15.
- National Statistics Health. Health. Death Statistics according to cause of death. Madrid: INE; 2009 [actualizado 6 Abr 2009; citado 18 Sep 2009]. Disponible en: <http://www.ine.es>
- Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:653-9.
- Gil M, Martí H, Elosúa R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:349-56.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-98.
- Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E, Salomaa V, Ketonen M, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997. *Am J Epidemiol*. 2005;162:764-73.
- Capewell S, Beaglehole R, Seddon M, McMurray J. Explanation for the decline in coronary heart disease mortality rates in Auckland, New Zealand, between 1982 and 1993. *Circulation*. 2000;102:1511-6.
- Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation*. 2004;109:1101-7.
- Bjorck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J*. 2009;30:1046-56.
- Critchley J, Liu J, Zhao D, Wei W, Capewell S. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. *Circulation*. 2004;110:1236-44.
- Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health*. 2010;100:684-92.
- Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cunat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo, Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16.
- Mant J, Hicks N. Detecting differences in quality of care: the sensitivity of measures of process and outcome in treating acute myocardial infarction. *BMJ*. 1995;311:793-6.
- Butler J, Arbogast PG, BeLue R, Daugherty J, Jain MK, Ray WA, et al. Outpatient adherence to beta-blocker therapy after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1589-95.
- Nichol MB, Venturini F, Sung JC. A critical evaluation of the methodology of the literature on medication compliance. *Ann Pharmacother*. 1999;33:531-40.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- Rothman K, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
- Briggs A, Sculpher M, Buxton M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health Econ*. 1994;3:95-104.
- Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2056-63.
- Instituto de Salud Carlos III [página de Internet]. Madrid: ISCIII; 2009 [citado 18 Sep 2009]. Disponible en: <http://193.146.50.130/raziel.php>
- Abu-Assi E, García-Acuña JM, Pena-Gil C, González-Juanatey JR. Validación en una cohorte contemporánea de pacientes con síndrome coronario agudo del score GRACE predictor de mortalidad a los 6 meses de seguimiento. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:640-8.
- Tolonen H, Kuulasmaa K, Ruokokoski E, WHO MONICA Project. MONICA Population Survey Data Book [citado 25 Sep 2009]. Disponible en: <http://www.ktlfi/publications/monica/>
- Banegas BJ. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertension*. 2005;22:353-62.
- Arnett DK, Jacobs Jr DR, Luepker RV, Blackburn H, Armstrong C, Claas SA. Twenty-year trends in serum cholesterol, hypercholesterolemia, and cholesterol medication use: the Minnesota Heart Survey, 1980-1982 to 2000-2002. *Circulation*. 2005;112:3884-91.
- Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA*. 2005;294:1773-81.
- Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Amouyel P, Ducimetiere P, Arveiler D, Montaye M, et al. Change in cardiovascular risk factors in France, 1985-1997. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:25-32.
- Encuestas Nacionales de Salud de España de años anteriores [citado 14 Sep 2009]. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/aniosAnteriores.htm>
- Martínez-Sánchez JM, Fernández E, Fu M, Pérez-Ríos M, López MJ, Ariza C, et al. Impact of the Spanish smoking law in smoker hospitality workers. *Nicotine Tob Res*. 2009;11:1099-106.
- Nebot M, Tomás Z, López MJ, Ariza C, Díez E, Borrell C, et al. Cambios en el consumo de tabaco en la población general en Barcelona, 1983-2000. *Aten Primaria*. 2004;34:457-62.
- Serra Majem L, Ribas L. Tendències d'obesitat, hàbits alimentaris i de l'activitat física a Catalunya a partir de les enquestes catalanes, i l'anàlisi de les tendències de sobrepès en la infància i l'adolescència a partir de diverses enquestes nacionals. [consultado 12 Nov 2009]. Fundació per a la Investigació Nutricional. 2009. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2649/tenobesi2011.pdf>
- Cooper K, Davies R, Roderick P, Chase D, Raftery J. The development of a simulation model of the treatment of coronary heart disease. *Health Care Manag Sci*. 2002;5:259-67.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004;43:10-7.
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117:1283-91.
- Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischaemic heart disease in Finland. *BMJ*. 1994;309:23-7.
- Bots ML, Grobbee DE. Decline of coronary heart disease mortality in the Netherlands from 1978 to 1985: contribution of medical care and changes over time in presence of major cardiovascular risk factors. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:271-6.
- Baena Díez JM, del Val García JL, Tomás PJ, Martínez Martínez JL, Martín PR, González T, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:367-73.
- Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention (CINDI) programme [citado 14 Sep 2009]. Disponible en: <http://www.wip.villa-bosch.de/>
- León LM, Andrés EM, Cordero A, Pascual I, Vispe C, Laclaustra M, et al. Relación entre el síndrome metabólico y la mortalidad por cardiopatía isquémica en España. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1469-72.
- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega AT, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295-304.
- Valdés S, Botas P, Delgado E, Díaz CF. Riesgo de mortalidad en diabetes diagnosticada, diabetes no diagnosticada y prediabetes en población adulta española. Estudio Asturias 1998-2004. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:528-34.
- Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med*. 2002;162:1682-8.
- McAlister FA. Commentary: relative treatment effects are consistent across the spectrum of underlying risks usually. *Int J Epidemiol*. 2002;31:76-7.
- Hippisley-Cox J, Pringle M, Crown N, Meal A, Wynn A. Sex inequalities in ischaemic heart disease in general practice: cross sectional survey. *BMJ*. 2001;322:832.