

Derivación y Validación de un Conjunto de Funciones de Riesgo Cardiovascular : El Estudio FRESCO

Maria Grau, en nombre de los investigadores FRESCO

Investigadora Post-Doc

Epidemiología y Genética Cardiovascular

IMIM - Barcelona

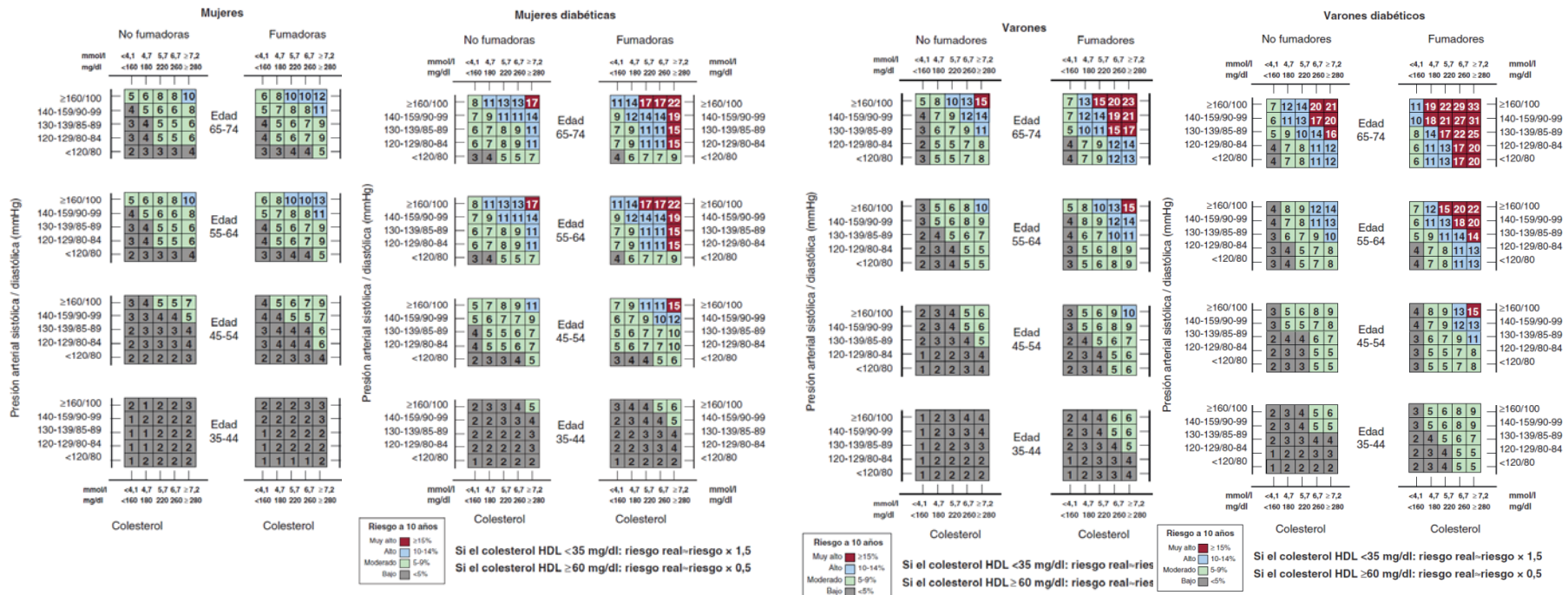
Justificación de la prevención primaria de la enfermedad coronaria

- Principal causa de muerte en los países desarrollados
- El 35% de los casos su forma de presentación es la muerte súbita
- La modificación del estilo de vida y los factores de riesgo modificables reducen en gran medida la incidencia de enfermedad coronaria
- La estimación del riesgo coronario es la mejor herramienta para establecer prioridades en prevención primaria

Estimación del Riesgo Coronario

- Las funciones de riesgo está basada en algoritmos matemáticos
- El objetivo es estimar el exceso de riesgo que presenta un determinado individuo respecto a la población de referencia
- El resultado es la proporción de población con una determinada combinación de factores de riesgo que desarrollará un acontecimiento coronario en los próximos 10 años

Nuevas Tablas de Riesgo de REGICOR adaptadas de Framingham y simplificadas en 4 grupos de riesgo basados en los puntos de corte de riesgo a 10 años.



Funciones de Riesgo Cardiovascular

Anderson KM. Am Heart J. 1991
1ª versión de la función de Framingham

D'Agostino RB. JAMA. 2001
Método de calibración para adaptaciones de Framingham

Conroy RM. Eur Heart J. 2003
Función de riesgo SCORE

Wilson PW. Circulation. 1998
2ª versión de la función de Framingham

Hense HW. Eur Heart J. 2003
Función de riesgo PROCAM para población alemana

Liu J. JAMA. 2004
Adaptación de Framingham a población china

Hippisley-Cox J. BMJ. 2007
Función Q Risk basada en datos de historia clínica electrónica

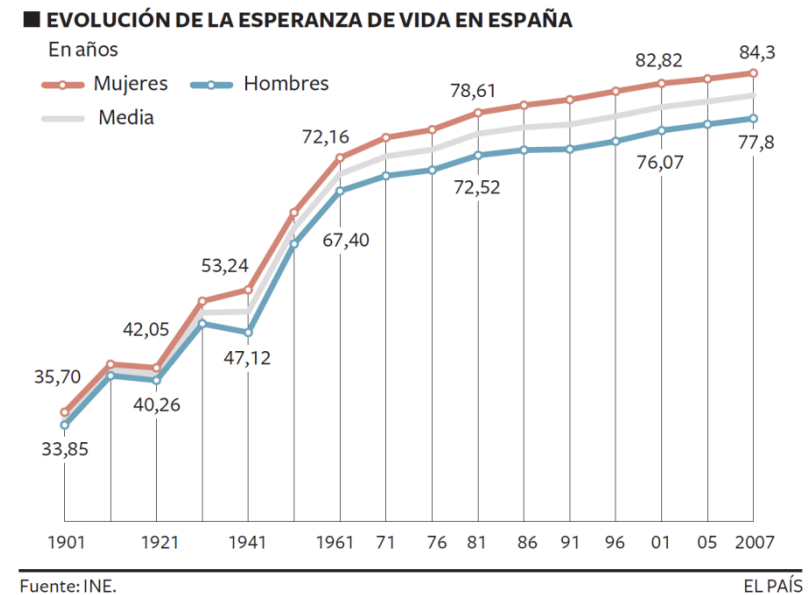
D'Agostino RB. Circulation. 2008
Función cardiovascular Framingham

Marrugat J. JECH. 2003
Adaptación de Framingham a población española

Marrugat J. JECH. 2007
Validación de la función Framingham REGICOR

Estimación del Riesgo y la Paradoja del Sur de Europa

- El envejecimiento gradual de la población incrementa el riesgo coronario medio
- La cardiopatía isquémica es la principal causa de mortalidad en España
- La poblacional española presenta alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos y baja incidencia de infarto de miocardio



Características de la función de riesgo ideal en España

- Basada en datos de una cohorte poblacional española
- Aplicable a individuos de 35 a 79 años
- Tamaño de la muestra suficiente para realizar estimaciones precisas
- Con posibilidad de estimar el riesgo de acontecimientos coronarios y cerebrovasculares por separado
- Aplicable a individuos con diabetes

El Proyecto FRESCO: Objetivos

Función de Riesgo ESpañola de acontecimientos Coronarios y Otros

- Crear y validar un conjunto de funciones de riesgo coronario, cerebrovascular y cardiovascular en población española
- Funciones de riesgo con capacidad de ser integradas en sistemas de historia clínica electrónica
- Las funciones de riesgo deben adaptarse a diferente disponibilidad de datos

El Proyecto FRESCO: Metodología

- Análisis conjunto de datos individuales de 11 cohortes poblacionales de 7 Comunidades Autónomas españolas
- Participantes de 35 a 79 años
- 50.408 individuos seguidos una mediana de 9,3 años (447.516 personas-año)
- Se registraron los acontecimientos coronarios y cerebrovasculares mortales y no mortales
- Se registró la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular por métodos estandarizados

Derivación de la función FRESCO

- Derivación: 60% de la cohorte
- Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por sexo y ajustado por potenciales confusores para tres acontecimientos de interés
 - Cardiopatía isquémica (infarto de miocardio o angina)
 - Ictus
 - End-point combinado (infarto de miocardio, angina o ictus)
- El modelo incluyó un componente de fragilidad (*frailty term*) para controlar la variabilidad inter-centros

Validación de la función FRESCO

- 40% de la cohorte
- Precisión o calibración
 - El número de acontecimientos predichos en la población se compara con los observados en el seguimiento
 - Bondad de ajuste Nam-D'Agostino
- Fiabilidad o discriminación
 - Capacidad de clasificación de los individuos en relación a la ocurrencia o no de un acontecimiento durante el periodo de estudio
 - Estadístico C
- Capacidad de reclasificación
 - Evaluar si la inclusión de nuevas variables en el modelo de referencia mejora la clasificación de los individuos
 - Net reclassification index

Modelos ajustados

	Model 1
Cohorte de derivación	
Edad	
Fumador/a	
Índice de masa corporal	
Diabetes	
Presión arterial sistólica	
Colesterol total	
Colesterol HDL	
Interacción Tratamiento de HTA: PAS > 120 mmHg	
Interacción Edad:Fumador*	
Interacción Edad:Presión arterial sistólica*	

*Utilizado en modelos para riesgo coronario y end-point combinado

Diseñado para el auto-
cribado del riesgo

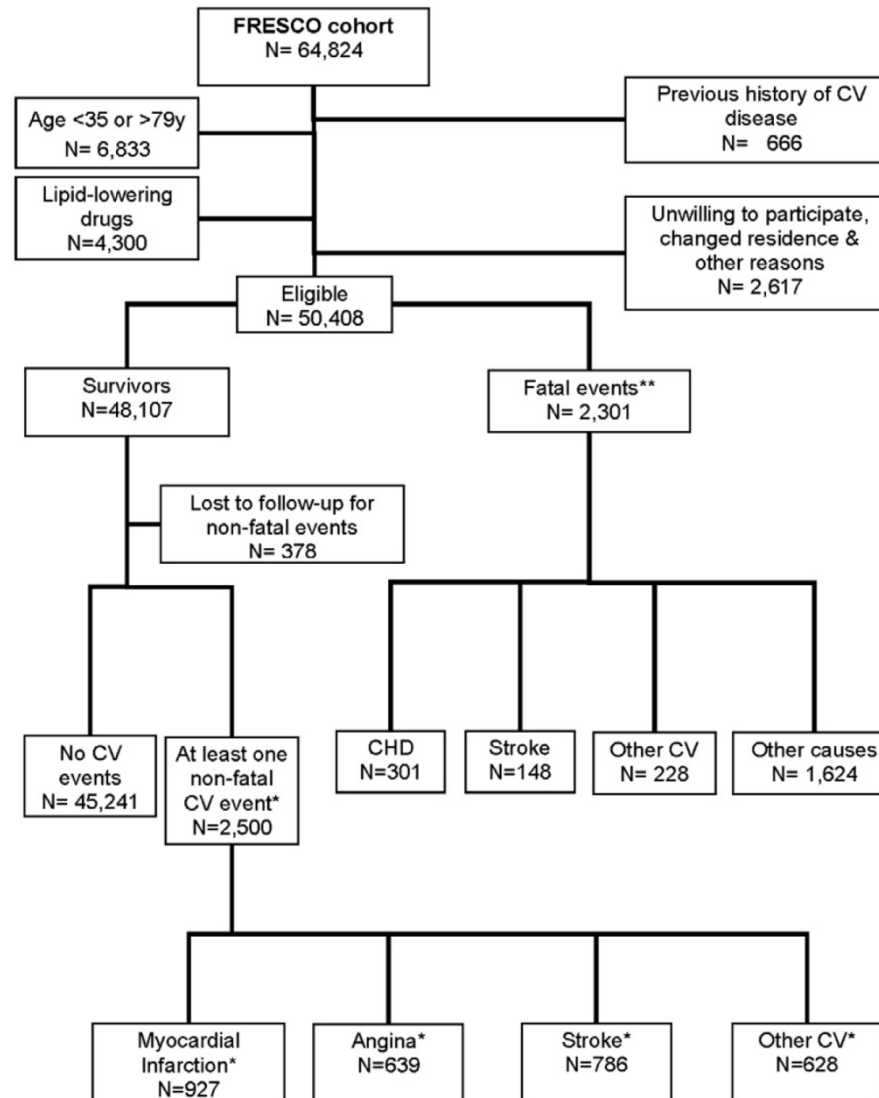
Modelos ajustados

	Model 1	Model 2
Derivation cohort		
Edad	■	■
Fumador/a	■	■
Índice de masa corporal	■	
Diabetes	■	■
Presión arterial sistólica		■
Colesterol total		■
Colesterol HDL		■
Interacción Tratamiento HTA: PAS > 120 mmHg		■
Interacción Edad:Fumador*		■
Interacción Edad:Presión arterial sistólica*		■

*Utilizado en modelos para riesgo coronario y end-point combinado

Diseñado para estimar el riesgo en ámbito clínico asistencial

Diagrama de flujo de la selección de participantes



* Participants may have presented more than one event

** Fatal events considered in participants without previous non-fatal events alone

Características de los participantes en el Estudio FRESCO

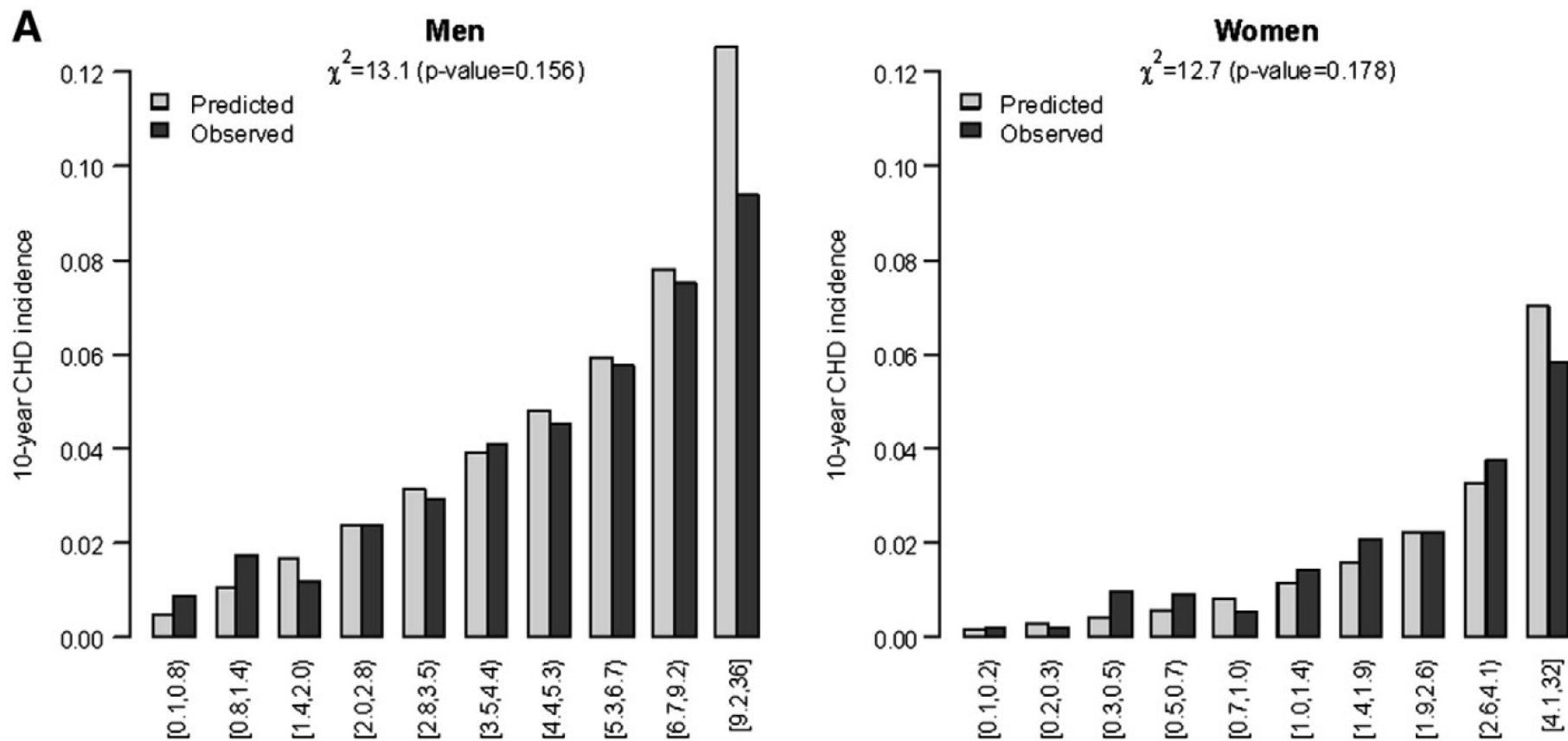
	Cohorte de derivación		Cohorte de validación	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
	N = 14.090	N = 16.180	N = 9.199	N = 10.939
Edad	56 (12)	56 (12)	56 (12)	56 (12)
Colesterol total (mg/dl)	219 (40)	223 (41)	219 (40)	223 (40)
Colesterol HDL (mg/dl)	50 (13)	59 (15)	50 (13)	59 (14)
Presión arterial sistólica	137 (18)	133 (21)	137 (19)	132 (21)
Diabetes	17%	12%	17%	13%
Índice de masa corporal	27,7 (3,7)	27,9 (5,0)	27,7 (3,8)	27,8 (4,9)
Fumador/a	30%	13%	30%	14%
Mediana de seguimiento [1Q-3Q] (años)	8,9 [7,1;10,0]	9,3 [7,6;10,0]	9,0 [7,3;10,0]	9,3 [7,6;10,0]
Angina	1,7%	0,9%	1,8%	0,9%
Infarto agudo de miocardio	2,8%	1,0%	2,9%	1,1%
Ictus	2,0%	1,2%	2,1%	1,2%
Causa de muerte				
Cardiopatía isquémica	14,8%	11,0%	13,7%	11,1%
Ictus	6,4%	7,3%	5,2%	7,0%
Otras cardiovasculares	7,9%	12,7%	7,8%	14,0%
Otras no cardiovasculares	70,5%	68,4%	73,0%	67,9%

Coeficientes beta y rendimiento de los modelos de CI

	Modelo A		Modelo B	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Cohorte de derivación	N = 13,240	N = 15,311	N = 12,075	N = 13,935
Número de acontecimientos	466	215	425	189
Edad (1 año)	0,053***	0,080***	0,241***	0,066***
Fumador/a	0,466***	0,776**	2,453***	0,784**
Índice de masa corporal	0,331**	0,217		
Diabetes			0,528***	0,778***
Presión arterial sistólica (10 mmHg)			0,888***	0,038
Colesterol total (10 mg/dl)			0,061***	0,077***
Colesterol HDL (10 mg/dl)			-0,211***	-0,272***
Tratamiento de HTA: PAS > 120 mmHg			0,519***	0,133
Edad:Fumador/a			-0,034**	
Edad:Presión arterial sistólica			-0,013***	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Cohorte de validación	N = 7,955	N = 9,481	N = 7,955	N = 9,481
Número de acontecimientos	263	147	263	147
Estadístico C [95% IC]	66 [63;69]	70 [66;73]	71 [68;74]***	74 [70;78]***
Bondad de ajuste Nam-D'Agostino	18,2	10,7	13,1	12,7
Net Reclassification Index†	Ref.	Ref.	11 [3;19]	8 [1;16]

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005; †Categorías de riesgo: <5%; 5-9,9% and ≥10%

Incidencia observada y predicción de acontecimientos coronarios en la cohorte de validación

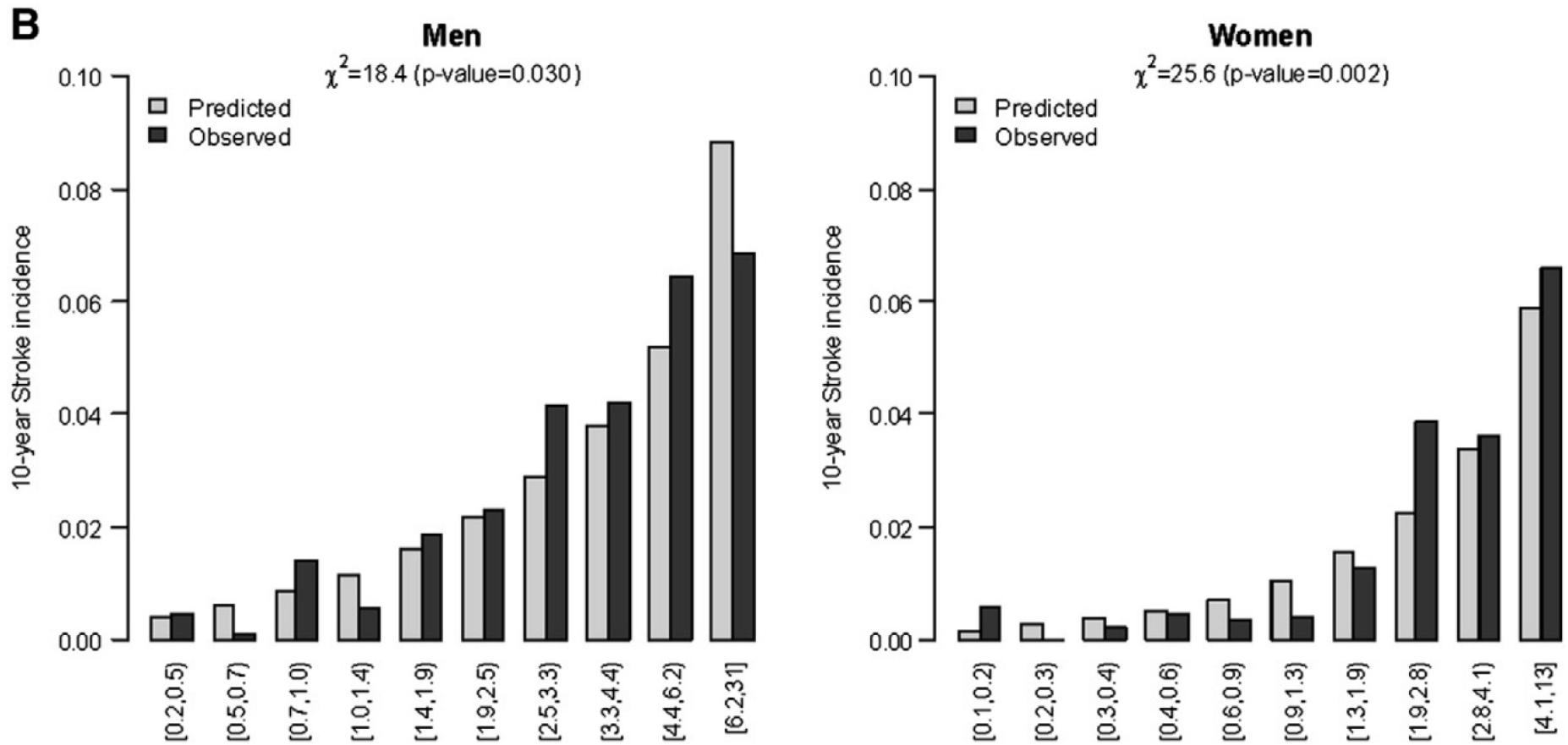


Coeficientes beta y rendimiento de los modelos de ictus

	Modelo A		Modelo B	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Cohorte de derivación	N = 13.248	N = 15.307	N = 12.085	N = 13.934
Número de acontecimientos	258	184	235	168
Edad (1 año)	0,075***	0,097***	0,058***	0,088***
Fumador/a	0,116	0,864**	0,095	0,775*
Índice de masa corporal	0,091	-0,192		
Diabetes			0,519***	0,513**
Presión arterial sistólica (10 mmHg)			0,176***	0,030
Colesterol total (10 mg/dl)			0,009	-0,020
Colesterol HDL (10 mg/dl)			-0,005	-0,038
Tratamiento de HTA: PAS > 120 mmHg			-0,027	0,054
Edad:Fumador/a				
Edad:Presión arterial sistólica				
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Cohorte de validación	N = 7.956	N = 9.482	N = 7.956	N = 9.482
Número de acontecimientos	170	120	170	120
Estadístico C [95% IC]	72 [69;75]	77 [73;81]	73 [70;77]	78 [74;82]
Bondad de ajuste Nam-D'Agostino	21,7*	16,7	18,4*	25,6*
Net Reclassification Index†	Ref.	Ref.	5 [-5;14]	-1 [-9;8]

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005; †Risk categories: <5%; 5-9,9% and ≥10%

Incidencia observada y predicción de ictus en la cohorte de validación



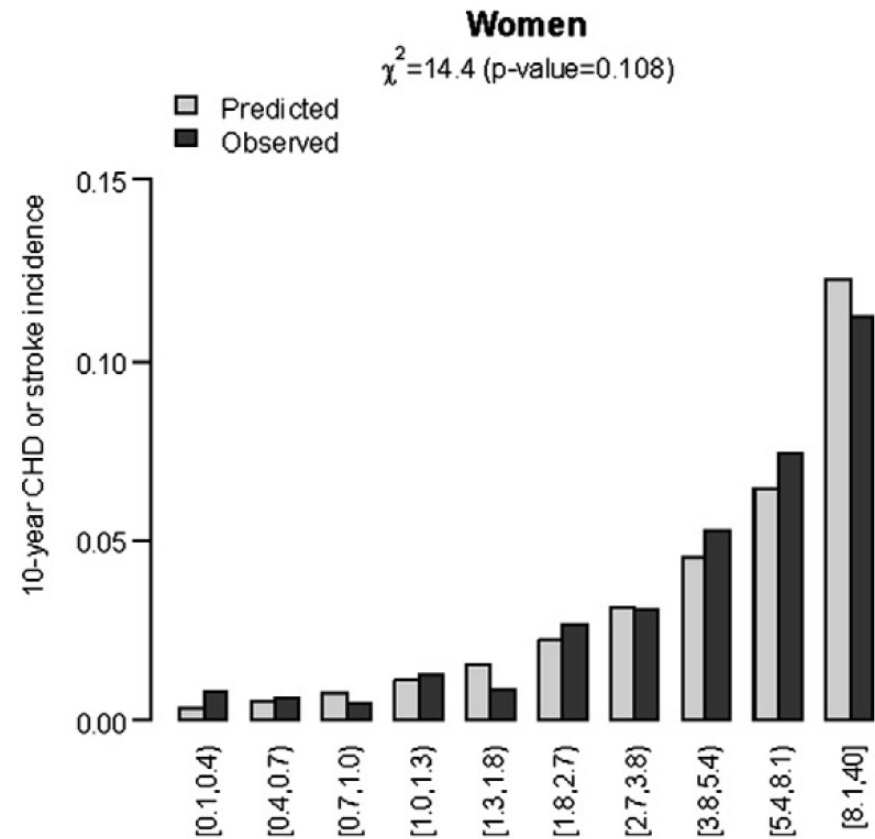
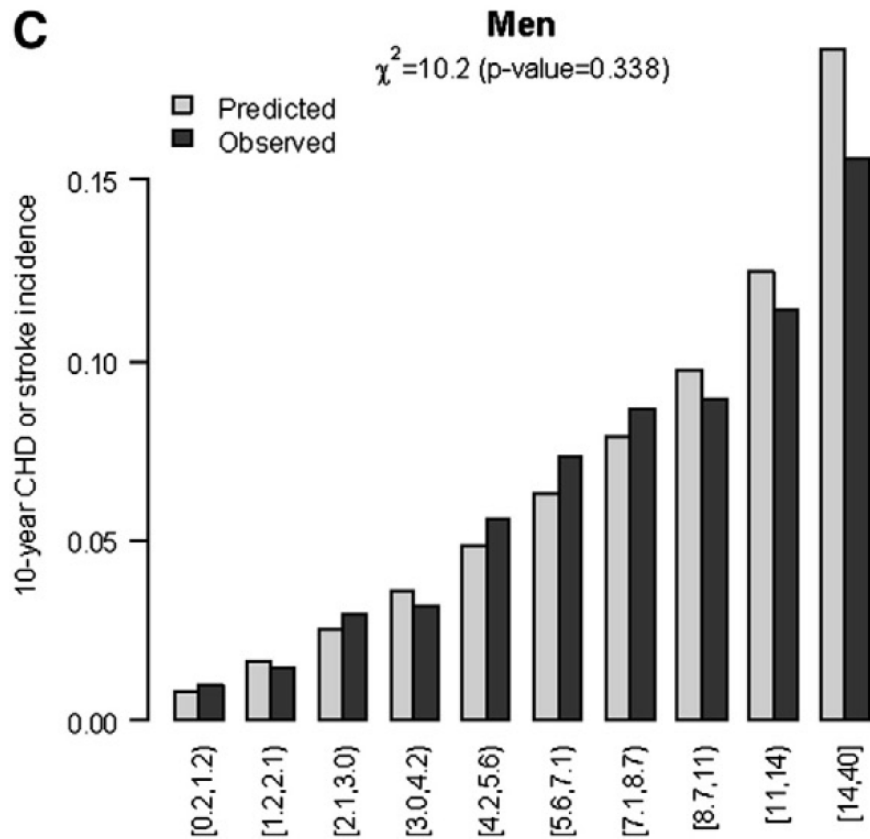
Coeficientes beta y rendimiento de los modelos CV

	Modelo A		Modelo B	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Cohorte de derivación	N = 13,251	N = 15,310	N = 12,088	N = 13,937
Número de acontecimientos	702	391	639	349
Edad (1 año)	0,061***	0,089***	0,198***	0,077***
Fumador/a	0,345***	0,856***	1,913***	0,826***
Índice de masa corporal	0,251**	0,011		
Diabetes			0,519***	0,684***
Presión arterial sistólica (10 mmHg)			0,728***	0,038
Colesterol total (10 mg/dl)			0,045***	0,032*
Colesterol HDL (10 mg/dl)			-0,139***	-0,168***
Tratamiento de HTA: PAS > 120 mmHg			0,330***	0,119
Edad:Fumador/a			-0,026**	
Edad:Presión arterial sistólica			-0,010***	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Validation cohort	N = 7,958	N = 9,482	N = 7,958	N = 9,482
Number of events	420	257	420	257
C-statistic [95% CI]	68 [66;71]	72 [69;75]	71 [68;73]*	75 [72;78]***
Nam-D'Agostino goodness of fit	24,8*	22,6*	10,2	14,4
Net Reclassification Index	Ref.	Ref.	3 [-4;10]	6 [-3;14]

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005; †Risk categories: <5%; 5-9,9% and ≥10%

Incidencia observada y predicción de acontecimientos cardiovasculares en la cohorte de validación

C





Contents lists available at ScienceDirect

Preventive Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ypmed



Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: The FRESCO Study



Jaume Marrugat ^{a,*}, Isaac Subirana ^{a,b}, Rafel Ramos ^c, Joan Vila ^{a,b}, Alejandro Marín-Ibañez ^d, María Jesús Guembe ^{e,f}, Fernando Rigo ^g, María José Tormo Díaz ^{b,h}, Conchi Moreno-Iribas ^{b,e,i}, Joan Josep Cabré ^j, Antonio Segura ^k, José Miguel Baena-Díez ^l, Agustín Gómez de la Cámara ^{b,m}, José Lapetra ^{n,o}, María Grau ^a, Miquel Quesada ^c, María José Medrano ^p, Paulino González Diego ^e, Guiem Frontera ^g, Diana Gavrila ^{b,h}, Eva Ardanaz Aicua ^{b,e,i}, Josep Basora ^{j,o}, José María García ^k, Manuel García-Lareo ^l, José Antonio Gutierrez ^h, Eduardo Mayoral ^{o,q}, Joan Sala ^r, Ralph D'Agostino ^s, Roberto Elosua ^{a,b}, on behalf of the FRESCO Investigators ¹

Funding

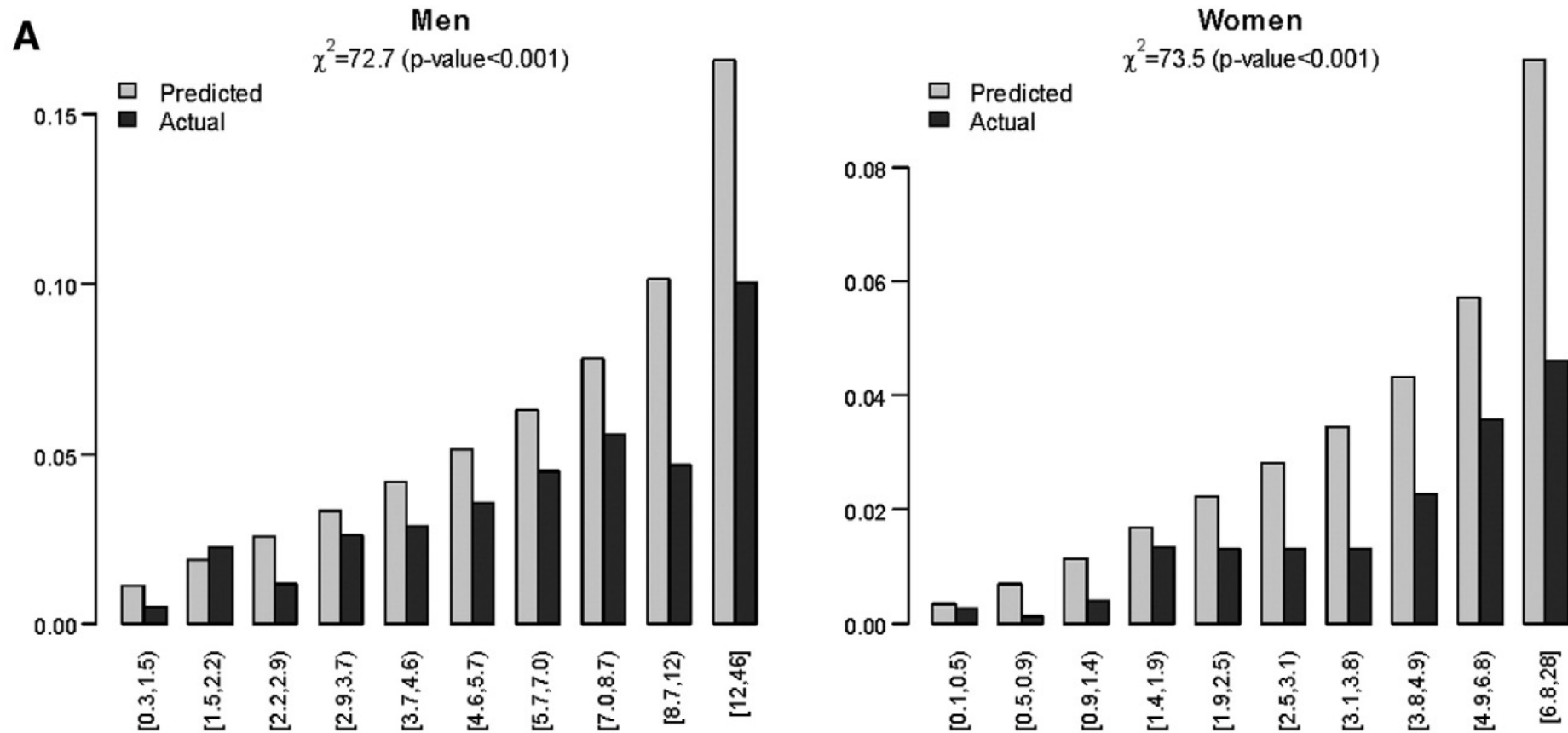
This work was supported by MARATO TV3 (081630), Instituto de Salud Carlos III — Fondo Europeo de Desarrollo Regional — European Regions Development Funds [Red de Investigación Cardiovascular RD12/0042 (Programa HERACLES); Red RedIAPP RD06/0018; PI081327; PI1101801]; AGAUR [2009 SGR 1195]; CIBER Epidemiología y Salud Pública; and CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición, Fondo Europeo de Desarrollo Regional — European Regions Development Funds [FIS CP12/03287].

www.regicor.org/FRESCO_inv

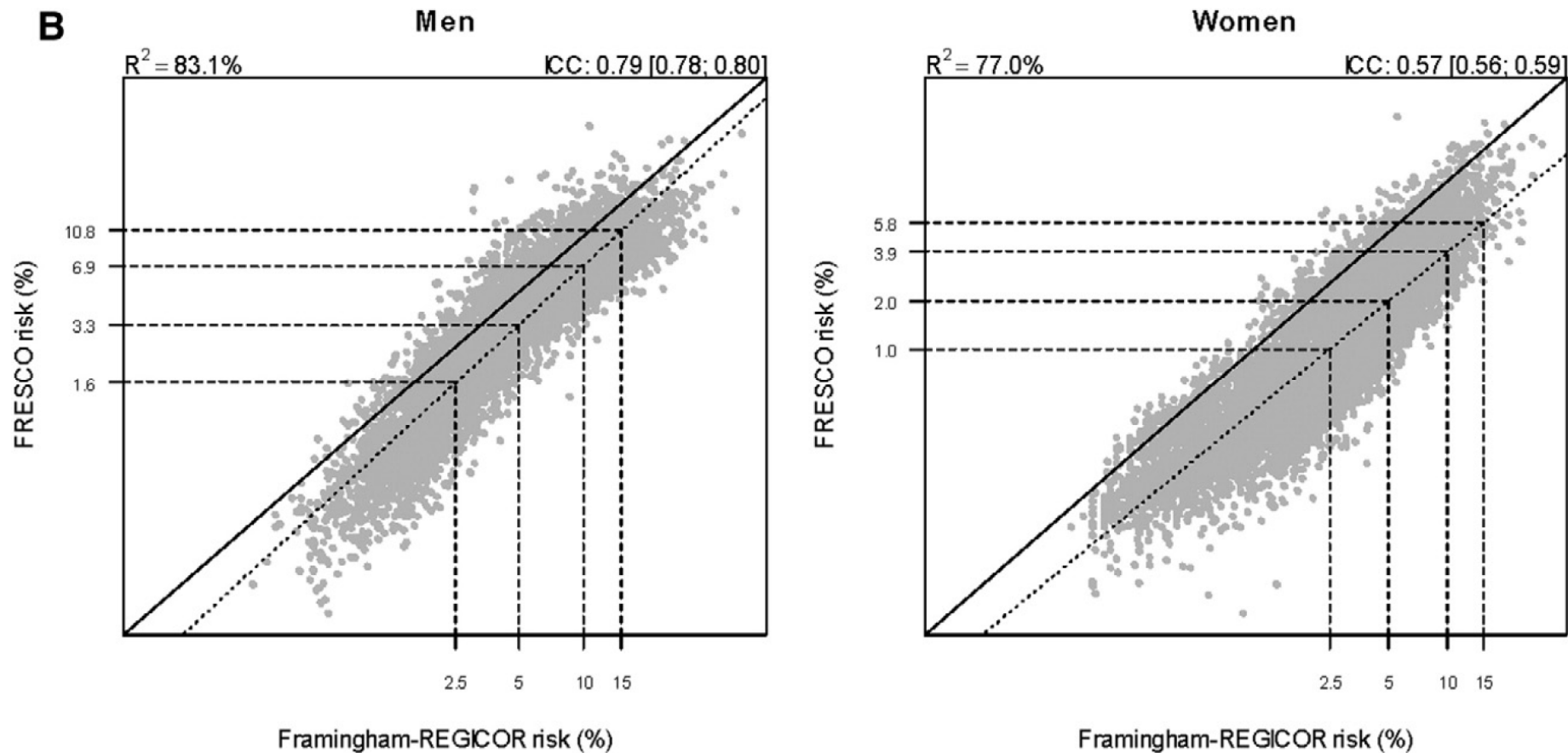
El Proyecto FRESCO: Análisis secundarios

- Comparar el rendimiento de las funciones FRESCO y la función validada Framingham-REGICOR en la submuestra de población de 35 a 74 años
 - Bondad de ajuste Nam-D'Agostino
 - Coeficiente de determinación (R^2)
 - Coeficiente de correlación intraclase

Incidencia observada y predicción de acontecimientos coronarios en la cohorte de validación por deciles de riesgo Framingham-REGICOR



Coeficiente de determinación (R^2) y coeficiente de correlación intraclase en las funciones Framingham-REGICOR y FRESCO



Conclusiones

- Las funciones FRESCO son precisas y fiables para la predicción del riesgo a 10 años del riesgo de cardiopatía isquémica e ictus, por separado o de manera combinada, en población española de 35 a 79 años.
- En población de 35 a 74 años, las nuevas funciones para la estimación del riesgo coronario discriminan de manera similar a la ya establecida función Framingham-REGICOR.
- La función Framingham-REGICOR tiende a sobreestimar el riesgo coronario sistemáticamente.

Derivación y Validación de un Conjunto de Funciones de Riesgo Cardiovascular : El Estudio FRESCO

Maria Grau
mgrau@imim.es