



FONIS
Fondo Nacional de Investigación
y Desarrollo en Salud

INFORME TECNICO FINAL

CÓDIGO SA09I20022

TÍTULO Validación de tablas de riesgo cardiovascular adaptadas a la población chilena y su comparación con instrumentos internacionales.

Fon is

FONDO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO EN SALUD

Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud - FONIS

CONICYT - MINSAL

Canadá 273, Providencia – Santiago – Chile, Teléfono (56-2-) 365.4552 – Fax: (56-2-)655.1394

e-mail: fonis@conicyt.cl – Web: www.conicyt.cl

1	<u>IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO</u>	<u>3</u>
1.1	INFORMACIÓN GENERAL	3
1.2	DESCRIPTORES DEL PROYECTO	5
1.3	OBJETIVOS PLANTEADOS.....	5
1.4	presupuesto del proyecto	5
2	<u>RESUMEN DEL PROYECTO</u>	<u>6</u>
2.1	<u>INTRODUCCIÓN.....</u>	<u>7</u>
2.2	<u>METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS.....</u>	<u>9</u>
2.3	REPORTE DE ACTIVIDADES NO PROGRAMADAS	12
2.4	DESVÍOS RESPECTO AL PROYECTO APROBADO	12
2.5	CONTROLES DE CALIDAD EFECTUADOS	13
2.6	CONTACTOS CON EL COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO.....	14
3	<u>ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</u>	<u>15</u>
	CONCLUSIONES	23
5	OTROS LOGROS DEL PROYECTO.....	13
6	PRODUCTOS CIENTIFICO TECNOLÓGICO Y DIFUSIÓN.....	14
7	<u>AUTOEVALUACIÓN</u>	<u>24</u>
7.1	FORTALEZAS DEL PROYECTO.....	24
7.2	DEBILIDADES DEL PROYECTO.....	8
8	ANEXOS	26

IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

1.1 Información General

CODIGO PROYECTO:	SA09I20022
TITULO DEL PROYECTO:	Validación de tablas de riesgo cardiovascular adaptadas a la población chilena y su comparación con instrumentos internacionales.

NOMBRE INSTITUCION BENEFICIARIA :		UNIVERSIDAD DE LOS ANDES	
RUT: 71.614.000-8			
DIRECCIÓN: San Carlos de Apoquindo		CIUDAD: SANTIAGO	REGION: METROPOLITANA
CASILLA:	FONO: 4129000	EMAIL: Opoblete@uandes.cl	
NOMBRE REPRESENTANTE LEGAL: Orlando Poblete Iturrate			RUT:
CARGO EN LA INSTITUCION: RECTOR UNIVERSIDAD DE LOS ANDES		FIRMA	

NOMBRE INSTITUCION BENEFICIARIA :		UNIVERSIDAD DE TALCA	
RUT:			
DIRECCIÓN: 2 NORTE 685		CIUDAD: TALCA	REGION: MAULE
CASILLA: 721	FONO: 71-200100	EMAIL: di@utalca.cl	
NOMBRE REPRESENTANTE LEGAL: ÁLVARO ROJAS MARÍN			RUT:
CARGO EN LA INSTITUCION: RECTOR UNIVERSIDAD DE TALCA		FIRMA	

NOMBRE INVESTIGADOR PRINCIPAL:		SONIA KUNSTMANN FERRETTI	
RUT:		PROFESION MEDICO CARDIOLOGO	
DIRECCIÓN INSTITUCIONAL:	LAS CONDES 10373 OF 32	CIUDAD:	SANTIAGO
FONO: 2430701	E-MAIL DE CONTACTO skunstmann@clc.cl		
FIRMA			

NOMBRE INVESTIGADOR ALTERNO:		MARIA TERESA LIRA CORREA	
RUT:		PROFESION : Enfermera Universitaria	
DIRECCIÓN INSTITUCIONAL:	LAS CONDES 10373 OF 32	CIUDAD:	SANTIAGO
FONO: 2430701	E-MAIL DE CONTACTO tlira@uc.cl		

1.2 Descriptores del Proyecto

Señale los términos clave que identifican el proyecto (de la forma en que se hace a través de las Key words en papers científicos) Eventualmente esta información será usada por FONIS en la promoción del proyecto.

Riesgo cardiovascular	Tablas de estratificación de riesgo	Prevención primaria
-----------------------	-------------------------------------	---------------------

1.3 Objetivos Planteados y su Cumplimiento

Objetivos General y Específicos	Cumplido			Fundamentar el cumplimiento parcial o incumplimiento
	Si	Parcial	No	
1. Validación de Tablas Chilenas de Riesgo Coronario	X			No aplicable
2. Incidencia de eventos cardiovasculares	X			No aplicable
3. Comparar con Tablas Internacionales	X			No aplicable
4. Evaluar Capacidad de las Tablas Chilenas para predecir eventos cerebrovasculares	X			No aplicable
5. Calcular el riesgo poblacional atribuible de los Factores de Riesgo CV	X			No aplicable

1.4 Presupuesto del Proyecto

FONIS	\$ 25.000.000	
INSTITUCION Beneficiaria U Los Andes	\$ 3.080.000	Anexo Certificado Aportes valorizados U Andes
INSTITUCION Beneficiaria U de Talca	\$ 9.000.000	Anexo Certificado Aportes valorizados U Talca
OTROS APORTES	\$ 3.200.000	Anexo Certificado Aportes valorizados MINSAL Anexo Certificado Aportes valorizados IMIM España
TOTAL	\$ 40.280.000	

Resumen del Proyecto

Este resumen debe ser lo suficientemente claro y apropiado para ser incluido en medios de difusión. (Problema a abordar, objetivos, diseño y metodología, resultados, productos generados). Manteniendo la estructura de los artículos a publicar de una revista científica. Máximo una página tamaño carta

Las enfermedades cardiovasculares (CV) generan una de las mayores cargas de morbimorbilidad en nuestro país, sobre el 90% de los infartos miocárdicos se explican por los factores de riesgo CV clásicos, Estos eventos podrían evitarse si se pudiera identificar precozmente sujetos en riesgo de presentar un evento coronario agudo. Para la evaluación del riesgo CV, las recomendaciones internacionales, fundamentan sus intervenciones de prevención primaria, en la evaluación de riesgo global de los individuos de sufrir un evento CV, fatal o no fatal, en los próximos 5 a 10 años, mediante tablas de estratificación del riesgo. La mayoría de estas tablas, se basan en el estudio de Framingham.

Basados en las cifras de prevalencia de los principales factores de riesgo CV en la población adulta chilena, determinados en la Encuesta Nacional de Salud 2003, y en la adaptación de la ecuación de Framingham, (Icaza, Nuñez y cols), en conjunto con el Ministerio de Salud (MINSAL), construyeron las primeras tablas chilenas de predicción de riesgo CV, para ser aplicadas en el Programa de Salud CV a lo largo del país.

Para promover el uso de las tablas chilenas de evaluación de riesgo CV y evitar la sobre o sub-estimación del riesgo, al aplicarla a una población diferente a la original, se planteó el presente proyecto FONIS cuyo objetivo fue validar el instrumento en población chilena, evaluar su capacidad predictiva y de discriminar entre sujetos de alto o bajo riesgo, evaluar la incidencia de eventos CV, y comparar la tabla chilena con instrumentos internacionales. Además se planeó evaluar la capacidad para predecir eventos cerebrovasculares y calcular el riesgo poblacional atribuible a cada factor de riesgo CV clásico.

Para ello, se utilizó la base de datos poblacional del Estudio RICAR (Kunstmann, Lira y cols.), representativa del espectro de riesgo CV de la población chilena, que durante los años 2002-2003, evaluó en forma estandarizada, los factores de riesgo CV (edad, sexo, presión arterial, colesterol total, glicemia, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, sedentarismo y tabaco), en una población chilena de 12.500 personas sanas, entre 30 y 80 años.

Se realizó seguimiento de aquellos individuos del estudio RICAR que tuvieran entre 35 y 74 años al momento del contacto inicial, (Framingham y tabla chilena estratifican individuos entre 35 y 74 años), para evaluar incidencia de eventos CV coronarios y cerebrovasculares, a 5 años, ocurridos en el periodo 2002 al 2009, incluidos Infarto del miocardio, angina y accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico.

Previo aprobación del proyecto y su metodología por parte del Comité Ético-Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente (CEC SSMO), el seguimiento de la población se efectuó mediante: (a) cruce de la base de datos del estudio RICAR, con las siguientes bases de datos: de mortalidad y de egresos hospitalarios del MINSAL, del registro de infartos al miocardio GEMI y del registro de angioplastias RENAC de la Sociedad Chilena de Cardiología, de la Superintendencia de Salud que agrupa a las ISAPRE del país, y de la base de datos de Atención Primaria del Programa de Salud CV (b) Contacto con los sujetos involucrados, para consignar eventos cardio y cerebrovasculares ocurridos en el periodo 2002-2009.

La población estudiada correspondió a 9.790 sujetos, de los cuales se logró seguimiento en 8.224 de ellos (tasa de respuesta 84%), que contaban con información completa de Factores de Riesgo. El 48,3% (3.975) correspondía a hombres y 51,7% (4.249) a mujeres. El seguimiento a 5 años de estos individuos correspondió a 37.470 años/persona de observación.

En la línea de base (9.790 sujetos), el análisis muestra que existiría más de 10% de riesgo CV de presentar un evento a 5 años en el 33,9% de la población según la Tabla de Framingham y 0,4% de la población según la Tabla Chilena, lo que justifica la validación del instrumento chileno.

Los resultados del seguimiento (8224 sujetos) a 5 años en población chilena sana, de 35 a 74 años, muestran que la incidencia de eventos coronarios, fatales o no, a fue de 1,34% en las mujeres y de 2,57% en los hombres. La incidencia de eventos cerebrovasculares, fatales o no, fue de 0,76% en las mujeres y de 1,18% en los hombres. La evaluación de la capacidad predictiva mostró que solo las Tablas Chilenas y la de REGICOR, en hombres, predicen adecuadamente el riesgo coronario en la población. Las tablas de Framingham y Europea muestran una sobreestimación del riesgo en hombres y mujeres.

El mayor riesgo atribuible poblacional porcentual (RAP%) para eventos coronarios corresponde al sedentarismo (30,7%), seguido por la circunferencia de cintura (hombres>102 y mujeres>88) del 27,0%, luego la hipertensión con 24,7%. En cambio, para los eventos cerebrovasculares el mayor RAP% fue para la hipertensión (41,0%), seguido por el colesterol mayor de 200 mg/dl (13,0%) y la presencia de diabetes mellitus (11,0%).

1.0 Introducción

Justificación del problema a abordar, máximo 2 páginas

Las enfermedades cardiovasculares (CV) representan el 30% de las muertes en el mundo (OMS, 2002). En Chile, la situación es similar (MINSAL, 2002) correspondiendo a la principal causa de morbimortalidad en nuestro país (Icaza, Núñez, 2006). En el año 2020 la cardiopatía isquémica continuará siendo la primera causa de muerte (Murray, López, 1997). Si bien en Chile las tasas de mortalidad CV por accidente cerebro-vascular (ACV) y cardiopatía coronaria, han disminuido gracias a la mayor cobertura y complejidad terapéutica, la prevalencia de factores de riesgo (FdeR) CV ha aumentado en las últimas dos décadas (Koch, 2005).

CALCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

El cálculo del riesgo de presentar un evento CV en los próximos 5 o 10 años, se considera la mejor herramienta para establecer prioridades en prevención primaria (Alvarez, 2001; Brotons, 2003). El mejor método de cálculo del riesgo es a través de las tablas de estimación de riesgo CV, instrumento muy divulgado a raíz del estudio Framingham cuya ecuación constituye la base de las tablas posteriores (Anderson, 1991; D'Agostino 2000). El cálculo de riesgo CV es de gran utilidad para educar, motivar cambios en los estilos de vida, adherir a tratamientos, y poder definir estrategias terapéuticas según el riesgo CV individual (Braun, 2006; Grau, 2008). Hoy las recomendaciones internacionales, fundamentan sus intervenciones de prevención, en la evaluación de riesgo CV global del individuo de sufrir un evento CV, en los próximos 5 - 10 años (Alvarez 2001; Redón 2007).

Las Sociedades Científicas Norteamericana y Europea, han promovido la utilización de instrumentos de estratificación de riesgo CV cualitativos y cuantitativos (Wood, 1998; Grundy, 2000; NCEP, 2001; De Backer 2003).

Diferentes grupos de investigadores aplicaron las tablas de estratificación de riesgo coronario recomendadas en distintas poblaciones, observando un comportamiento disímil en la capacidad predictiva del instrumento, en las distintas regiones europeas, sobreestimando el riesgo de enfermedad coronaria en poblaciones con menor mortalidad cardiovascular (Haq IU, 1999; Menotti, 2000; Bastuji-Garin, 2002; Hense; 2003). Incluso se encontraron diferencias en tasa de mortalidad por enfermedad coronaria de hasta un 30% con la población Norteamericana, población donde se estableció el modelo de ecuación de Framingham (Brindle, 2003). Ante estos hallazgos, se propuso el uso de nuevas tablas de evaluación de riesgo, basados en datos propios, adaptados de la ecuación de Framingham, apareciendo instrumentos como el SCORE europeo y el REGICOR español (Jackson, 2000; Conroy, 2003; Marrugat, 2003) y PROCAM de Alemania (Assman, 1998). En el caso del SCORE europeo, se establecieron tablas de riesgo diferenciadas para regiones de alto y bajo riesgo CV. (Conroy, 2003; De Backer 2003). Diferentes países o regiones compararon la capacidad predictiva de sus propias tablas con las tablas de Framingham o las Europeas. Casi todos concordaron en que la ecuación de Framingham sobreestimaba los grupos de más alto riesgo y subestimaba los individuos con bajo riesgo (Marrugat, 2003; Empana, 2003; Brindle, 2006; Hense, 2008). Esto puso de manifiesto la necesidad de validar el instrumento de estimación de riesgo de cada país, con datos locales.

Los modelos de predicción de riesgo son importantes en la toma de decisiones terapéuticas. Si el riesgo absoluto es menor al estimado, los beneficios de la intervención son menores y generan un mayor costo-beneficio, impactando negativamente en la utilización de los recursos (Brindle, 2003). La validación es un paso esencial en el desarrollo de los modelos de predicción de riesgo, que permite evaluar y demostrar la aplicabilidad o transportabilidad del modelo, de manera que pueda ser utilizado en forma confiable en una cohorte diferente de la cual dio origen al instrumento (Collins, 2009). Se sugiere para la validación de estos instrumentos o tablas, cuantificar que tan útil es para estimar el riesgo de desarrollar un evento, comparando la coincidencia de eventos esperados con los observados (calibración) en la población y la capacidad de discriminar a individuos según su riesgo de sufrir un evento en períodos de 5 o 10 años (discriminación) (Wallis, 2000; Collins, 2009).

CARACTERISTICAS DE LA VALIDACION DEL INSTRUMENTO (Tabla de Estimación de Riesgo CV)

Para realizar la validación, se requiere contar con una cohorte a partir de la cual poder evaluar, con un poder estadístico suficiente, sus características de precisión (Calibración) y fiabilidad (Discriminación) (Brindle, 2003; Bleeker, 2003; Collins, 2009; Altman, 2009). La precisión o calibración permite determinar que tan concordante es la predicción de enfermedad CV en un período determinado de años, con el riesgo observado en ese mismo período. Para esto, se compara el número de acontecimientos esperados en una población, según la estimación de riesgo de la función que se va a calibrar, con lo que se observa en el seguimiento, mediante una prueba de bondad de ajuste (Hosmer y Lemeshow). La discriminación es la capacidad para diferenciar aquellos pacientes que presentarán un evento, de aquellos que no lo harán en el período determinado. Para ello, se compara el área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic) de la función original con el modelo obtenido a partir de los datos de la cohorte de validación. (Comín, 2007; Grau, 2008; Collins, 2009). Según la concordancia y/o

discrepancia entre los eventos esperados y los observados, se establecen los métodos de recalibración de las tablas, lo que permite reclasificar a los sujetos y estimar la magnitud de la re-estratificación (Brindle, 2003). Los modelos desarrollados para cada población requieren de validación para su aplicación confiable. Marrugat y cols adaptaron tablas específicas para España (REGICOR) las que fueron validadas en el estudio VERIFICA. Para ello se registraron todos los eventos coronarios, en un período de 5 años, demostrando que dicho modelo estimaba adecuadamente la aparición de eventos coronarios en población española (Marrugat, 2007). Recientemente, Collins y cols, evaluaron, en un estudio de más de un millón de pacientes en los cuales se produjeron 43.990 eventos CV, el comportamiento de las tablas calibradas para el Reino Unido (QRISK), comparándolas con la capacidad predictiva de la ecuación de Framingham. Su validación estableció su capacidad predictiva y evidenció que las tablas QRISK subestimaban el riesgo en un 13% de los hombres y en un 10% de las mujeres. Por su parte, la ecuación de Framingham sobreestimaba el riesgo en 32% de los hombres y en 10% de las mujeres, posterior a esto 85.010 personas fueron re-estratificadas (Collins, 2009).

SITUACIÓN NACIONAL

Las enfermedades CV constituyen hoy un objetivo priorizado del Ministerio de Salud (MINSAL) por generar una de las mayores cargas de mortalidad y morbilidad, impactando en el gasto en salud nacional. Los objetivos sanitarios para Chile son disminuir la mortalidad CV, las enfermedades isquémicas y las cerebrovasculares en un 18%, 30% y 27% respectivamente y entre los objetivos de desarrollo está el “promocionar el manejo integral del riesgo cardiovascular” (MINSAL, 2000). El MINSAL a través de su Programa de Salud Cardiovascular (PSCV), en el año 2002 reorientó su enfoque de los programas de manejo de Diabetes, Tabaco, Hipertensión, y Dislipidemia, en que se manejaban los FdeR CV en forma aislada y separada, hacia un enfoque de riesgo CV global del individuo.

El PSCV de atención primaria y cobertura nacional, en diciembre del 2006 ya tenía 1.533.280 personas bajo control, con un incremento promedio de 150.000 personas nuevas al año (DEIS, 2006; MINSAL PSCV, 2009). Dada la magnitud, se estimó relevante contar con instrumentos que permitieran categorizar a los individuos según nivel de riesgo CV para optimizar la utilización de los recursos disponibles. Inicialmente, se propuso evaluar el riesgo CV en forma cualitativa considerando el número de FdeR CV de una persona, clasificándola en riesgo bajo, moderado, alto y máximo, o a través de un método cuantitativo, basado en el estudio de Framingham (Wilson, 1998) para predecir riesgo coronario a 10 años.

Basados en las cifras de prevalencia de los FdeR CV de la ENS 2003 y en la adaptación de la ecuación de Framingham (Marrugat et al, 2003), Icaza, Nuñez y cols, (FONIS SA06120065 Icaza, Nuñez y cols, 2009) coautores del presente proyecto, construyeron las primeras tablas chilenas de predicción de riesgo CV, para ser aplicadas en el PSCV del MINSAL a lo largo del país. Dichas tablas se adaptaron de la función de Framingham a la población chilena, considerando una estimación de la incidencia de eventos coronarios y prevalencia de los FdeR (edad, sexo, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial, diabetes y tabaquismo) de la población chilena de 35 a 74 años.

Para promover el uso de las tablas chilenas, en forma confiable y minimizar la sobre o subestimación del riesgo, al ser aplicadas a una población diferente a la original, se requiere validar el instrumento nacional en población chilena. Para ello, se formuló el presente proyecto, utilizándose la base de datos poblacional del Estudio RICAR (Kunstmann, Lira y cols 2004), representativa del riesgo CV de la población chilena, que durante los años 2002-2003, evaluó en forma estandarizada, los FdeR CV en 12.500 personas sanas entre 30 y 80 años, representativas del espectro de riesgo poblacional.

El seguimiento de esta cohorte chilena permite conocer la incidencia de eventos coronarios y cerebrovasculares a 5 años, comparar los eventos observados con los estimados por las Tablas Chilenas y comparar su capacidad predictiva con otras tablas internacionales. Permite además, identificar eventuales factores de corrección de este instrumento para guiar las intervenciones terapéuticas en forma más racional y eficiente, disminuyendo los costos tanto para el estado como para las personas.

2.0 Metodología y Procedimientos

Describe la población o sujetos del estudio, los procedimientos utilizados para obtener los resultados, detallando claramente los desvíos o modificaciones realizadas respecto a lo programado en el proyecto aprobado. Anexe los instrumentos (Consentimiento Informado, formularios, cuestionarios, pautas de entrevista, etc.) que se utilizaron para recolectar la información. Máximo 3 páginas.

Este es un estudio de cohorte retrospectivo, las mediciones basales se realizaron entre el año 2002 y 2003 (Kunstmann, Lira et al., 2004), en este proyecto se realiza un seguimiento de esta cohorte hasta el año 2009, para conocer los eventos coronarios y cerebrovasculares, ocurridos en el periodo 2002 al 2009.

La población quedó constituida por los individuos del estudio RICAR, población representativa del espectro de riesgo CV nacional, que estudió los FdeR CV (edad, sexo, antecedentes familiares de enfermedad CV precoz, hábitos alimentarios, tabaquismo, actividad física, medición de presión arterial, glicemia, colesterol total, índice de masa corporal y circunferencia de cintura), en 12.500 personas sin evidencia previa de enfermedad coronaria ni cerebrovascular al año 2002, provenientes de empresas, municipalidades, centros comunales y otras agrupaciones, de 26 comunas de la Región Metropolitana. De ellos, 9.824 individuos tienen el rango de edad estipulado por las tablas chilenas (entre 35 y 74 años) y por lo tanto son elegibles para el presente estudio. La población del estudio RICAR, al ser representativa de todo el espectro de riesgo poblacional chileno, es población adecuada para la validación de las tablas de Riesgo CV chilenas, condición existente para validar la función de riesgo,

Validación de la base de datos y sus variables: la validación de la base RICAR se llevó a cabo en dos etapas. La primera correspondió a la validación de identificación incluido nombres, RUT, fecha de nacimiento, y número de folio o correlativo de los sujetos, para el posterior cruce con otras bases de datos de mortalidad, egresos hospitalarios y de eventos CV. La segunda etapa correspondió a la validación de las variables relacionadas con los FdeR, es decir: edad, sexo, diabetes mellitus, tabaquismo, colesterol total, presión arterial sistólica y diastólica, Índice masa corporal, circunferencia de cintura y actividad física. Las variables cualitativas y cuantitativas se revisaron según definiciones, y según inconsistencias en digitación y valores faltantes. Se validaron además, los datos de identificación con la base de datos del Servicio Electoral para verificación de identidad. Se creó un programa SAS con la base madre validada. Al finalizar esta etapa, se obtuvo una base de datos de 9.790 sujetos con información completa de factores de riesgo coronario, de 35 a 74 años de edad, sin enfermedad CV previa conocida.

Seguimiento: (Anexo Flujograma) La estimación de la incidencia de eventos cardiovasculares a 5 años, de esta población, se realizó mediante etapas de filtros, progresivos, y se basó en:

1.- **Seguimiento pasivo:** a través de cruces de la base de datos del estudio RICAR con bases de datos de egresos hospitalarios del Departamento de Estadísticas e Información en Salud del MINSAL (DEIS) del 2002 al 2009 y de mortalidad de la misma fuente del 2002 al 2010, de egresos hospitalarios del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, de la Superintendencia de Salud que incluye a todas las ISAPRES del país, bases de datos nacionales de Infarto del Miocardio GEMI y de Angioplastias RENAC de la Sociedad Chilena de Cardiología del periodo 2002 en adelante. Además, se realizó búsqueda en los registros de atención primaria del Programa de Salud CV (PSCV) del MINSAL.

2.- **Seguimiento activo:** El seguimiento se hizo a través del contacto con los sujetos ya sea personal, telefónico, a través de correo electrónico o vía web con encuesta en línea, teniendo la autorización de contactarlos y los datos de contacto que habían entregado en la evaluación inicial en el año 2002.

Para llevar a efecto el seguimiento el equipo de investigadores se coordinó con el gerente de recursos humanos de la institución o su equivalente, para contactar a los sujetos pertenecientes a dichas instituciones y que participaron en el estudio RICAR. Un equipo de enfermeras universitarias especialmente entrenadas y contratadas para ello, acudió a las instituciones originarias donde pertenecían los individuos (empresas, municipalidades, centros comunitarios y otras agrupaciones) para realizarles una encuesta tipo, estandarizada, confidencial, en papel, sobre los eventos CV que eventualmente le hubieran ocurrido en el periodo y toma de Electrocardiograma (ECG) a quienes así lo aceptaran.

Se realizó otra estrategia de seguimiento (vía Web y correo electrónico), para lo cual se envió la misma encuesta a aquellos no contactados personalmente. Se confeccionó una página Web para que los sujetos pudieran contestar dicha encuesta por esa vía si así lo deseaban.

Aquellos no contactados por ninguna vía anterior, fueron seguidos vía telefónica con el fin de realizar la encuesta tipo. El protocolo de llamado fue de hasta 3 llamadas sucesivas, en distintos días y diferentes horarios con una plantilla de preguntas predeterminadas similar a la encuesta diseñada para el proyecto. A todos los sujetos contactados vía electrónica o telefónica, se les ofreció tomar ECG, el que se realizó en consulta médica de la directora del proyecto, en días previamente fijados.

Otras acciones realizadas para el seguimiento:

Se obtuvo autorización del Comité Ético-Científico del Servicio Salud Metropolitano Oriente (CEC) para la utilización de estrategias de seguimiento activo y pasivo descrito. El CEC autorizó el contacto con los individuos, sin requerir consentimiento informado actualizado.

Se realizó toma de Electrocardiograma de reposo estándar, de 12 derivaciones, a los sujetos en seguimiento, en las instituciones originarias y en la consulta médica de la directora del proyecto, por enfermeras y auxiliares de enfermería, especialistas en Cardiología, especialmente contratadas para ello. Los trazados ECG fueron analizados por un solo operador, ciego a los resultados, médico cardiólogo, para identificar Infarto del Miocardio Silente.

Se solicitó al MINSAL credenciales de identificación del equipo de trabajo, para facilitar el contacto y acceso a la información de seguimiento requerida. El MINSAL envió cartas a las instituciones involucradas solicitando la información requerida e identificando a los investigadores como receptores de dicha información. (ANEXO Carta MINSAL a Superintendencia Salud y ANEXO Carta MINSAL a Servicios de Salud y Directores de Hospitales)

Para mantener la confidencialidad de los datos, una vez concluida la recolección de información individual, a cada sujeto se le asignó un número de folio.

Instrumento de recolección de datos: (ANEXO Encuesta web y en papel) Previo al contacto se estructuró una encuesta tipo, adaptada del estudio VERIFICA (Marrugat et al., 2007), mediante la cual se solicitó la información de eventos CV en el periodo 2002-2009, objeto de este estudio. La encuesta fue testeada antes de ser utilizada en el proyecto, en 50 personas para verificar su comprensión, posterior a ello se realizaron los ajustes necesarios.

Este instrumento de recolección de información se adaptó para uso vía telefónica y vía Web, ambos con iguales contenidos de la encuesta antes descrita, asegurando la confidencialidad de la información recolectada.

Definición de eventos: Para la codificación de los eventos CV fatal o no fatal, se consideró la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª revisión CIE 10 (OMS, 1995), que codifica las enfermedades isquémicas del corazón con códigos I20 a I25 y cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, con códigos I60 a I69.

Se definieron eventos cardio y cerebrovasculares según los criterios clínicos clásicos:

- a) Infarto del Miocardio (IAM) no fatal
- b) Infarto del Miocardio fatal (muerte dentro de los primeros 28 días por IAM),
- c) Angina que requirió de hospitalización o se documentó con imágenes.
- d) Infarto del Miocardio Silente por ECG con onda Q
- e) Accidente Vascular Cerebral isquémico o hemorrágico, (ACV o TIA)

Eventos dudosos, o referidos y que no consultaron, o que no estaban en los registros de egresos hospitalarios o en los registros de atención primaria del PSCV del MINSAL o en los registros de mortalidad del MINSAL, sólo fueron considerados cuando el sujeto en cuestión podía acreditar el evento por diagnóstico médico y ECG compatible. Se incluyó en cada uno el grado de certeza del diagnóstico del evento, los que fueron definidos previamente. En caso de pacientes con dos o más eventos CV cerebral o coronario, solo se consideró el primer evento cerebral o el primer evento coronario.

Plan de análisis: Se hizo un análisis caso a caso de los sujetos para definir el primer evento objetivo y su correspondiente fecha. Se agregó a cada evento el grado de certeza del diagnóstico según fuera “confirmado” (dato duro de mortalidad o de Infarto o Accidente Cerebral con hospitalización y diagnóstico de egreso según CIE10), “probable” (si el evento fue confirmado por exámenes sin necesariamente hospitalización en el evento) o “sospecha” (si fue referido por el paciente).

Los factores de riesgo utilizados en la ecuación de Framingham (Wilson et al, 1998) son: edad, sexo, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), presión arterial sistólica, diabetes y tabaquismo. El estudio RICAR no cuenta con medición de cHDL, por lo cual para el cálculo del riesgo coronario basal, se

asumió un valor de cHDL para hombres entre 45-49 mg/dl y para mujeres entre 50-59 mg/dl. Esto equivale a asignar peso cero en la ecuación de riesgo.

Los eventos coronarios considerados por la función de Framingham son IAM mortal (hospitalizado o no); IAM no mortal (con síntomas y silente) y angina (Wilson et al 1998).

Para evaluar la validez, se calculó el riesgo coronario de la población en estudio, usando las Tablas Chilenas, (Icaza, Nuñez et al., 2009), la ecuación de Framingham (Wilson et al., 1998), REGICOR Español (Marrugat et al., 2003), SCORE (Conroy et al., 1998) y Tablas Europeas (Wood et al., 1998; Anderson et al.1991). Se realizó comparación directa con Test de Hosmer y Lemeshow. (Marrugat JECH 2007, Estudio VERIFICA). Las adaptaciones de la función de Framingham, función chilena y española, fueron comparadas directamente mientras que para la comparación con SCORE Europeo se utilizó solamente eventos mortales como "endpoints" o variable respuesta.

Para establecer la precisión o validez de la función adaptada a la población chilena y comparación con otros instrumentos, se calculó el valor predictivo de los distintos instrumentos de estratificación de riesgo y se comparó con el valor observado a través de un test de Ji-cuadrado de Hosmer y Lemeshow (D'Agostino, Nam, 2004). La precisión y fiabilidad se evaluó independientemente para cada sexo. La capacidad de discriminación de las tablas se evaluó mediante el Brier Score (Gail Pfeiffer, 2005). El riesgo poblacional atribuible se calculó según metodología estandarizada para todos los factores de riesgo estudiados.

Población en estudio:

La muestra inicial estuvo compuesta por 9.790 sujetos, que corresponden a personas con información completa de factores de riesgo, de los cuales se logró seguimiento de 8.224 (tasa de respuesta 84,0%). El 48,3% (3.975) correspondía a hombres y 51,7% (4.249) a mujeres. El seguimiento a 5 años de estos individuos fue en promedio de 4,6 años para hombres y 4,7 años para las mujeres, lo que corresponde a 19.957 años/personas para mujeres y 18.350 años/persona para hombres.

Al comparar los 8.224 individuos seguidos con los 1.566 perdidos de seguimiento, (14,8% de mujeres y 17,2% de hombres perdidos), se encontró diferencia estadísticamente significativa en edad ($50,3 \pm 10,1$ vs $48,0 \pm 9,5$ años), presencia de diabetes (5,5% vs 2,5%), tabaquismo (40,6% vs 43,9%), presión arterial sistólica promedio ($128,2 \pm 18,8$ vs $125,1 \pm 17,7$ mmhg), presión arterial diastólica promedio ($81,6 \pm 11,1$ vs $80,4 \pm 10,9$ mmhg). El colesterol promedio fue similar en ambos grupos ($206,5 \pm 36,0$ vs $205,2 \pm 36,3$ mg/dl).

Las diferencias encontradas entre la población contactada y la perdida, no afectan los resultados de la validación de las tablas de estimación de riesgo coronario, lo cual requiere heterogeneidad de riesgo en la línea base, condición que satisface esta muestra. Cabe destacar que la prevalencia de Diabetes mellitus de la ENS 2003 fue similar a la encontrada en el grupo seguido.

2.1 Reporte de actividades no programadas

Describa las actividades realizadas que no estaban en el Plan de Trabajo inicial y por qué fue necesario ejecutarlas.

Se amplió información de seguimiento para constatar eventos CV de los sujetos, en fuentes secundarias, previa autorización de FONIS y del Comité de Ética-Científica del Servicio Metropolitano Oriente, que no estaban contempladas en el proyecto inicial, como en la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular con sus registros nacionales de Infarto del Miocardio GEMI, y su Registro Nacional de Angioplastias Coronarias RENAC.

Se realizó además búsqueda de información de eventos cardiovasculares de los sujetos en seguimiento, en las bases de datos de Atención Primaria a través del Programa de Salud Cardiovascular del MINSAL, no contemplado en el proyecto inicial

Estas nuevas estrategias de búsqueda de información se requirieron ya que el seguimiento de las personas a través de las instituciones originarias fue muy dificultoso a raíz del terremoto de 2010 en que las prioridades de las instituciones cambiaron, muchos empleados fueron trasladados de sede, otros de ciudad. Algunas instituciones quedaron destruidas, por lo que el contacto con sus integrantes en la empresa en muchos casos no fue posible por la vía inicialmente propuesta.

2.2 Desvíos respecto al Proyecto aprobado

Señale los desvíos que se realizaron respecto al proyecto inicial. Pueden ser respecto al diseño, al tamaño o composición de la muestra, al análisis estadístico, a los procedimientos involucrados, enmienda de protocolo, plazos, etc.

Se solicitó a las autoridades de FONIS, aumento de 1 año en el plazo de término del proyecto, dado el atraso que se produjo por el terremoto 2010 y las dificultades inherentes al seguimiento de sujetos después de 5 años desde el primer contacto.

Se agregó muestra adicional de 151 sujetos entre 35 y 74 años, para lograr distribución etaria similar a la del Censo 2002. Ellos correspondieron en su totalidad a sujetos entre 63 y 73 años, que habían sido evaluados por el estudio RICAR que no pudieron ingresar a ese estudio por cierre de la base de datos del año 2003.

Se agregó a las fuentes de información de seguimiento, la búsqueda de eventos en las bases de dato de atención primaria del Programa de Salud Cardiovascular del MINSAL y de los registros nacionales de Angioplastias y de Infarto del Miocardio, ambos de la Sociedad Chilena de Cardiología y cirugía Cardiovascular.

2.3 Controles de calidad efectuados

Describa los elementos de control de calidad que el proyecto incorporó en su realización (documentación escrita de procedimientos estandarizados, capacitación del equipo, verificación de los datos recolectados, etc.)

Los controles de calidad de este proyecto fueron implementados durante el trabajo de campo y en el análisis de datos:

Trabajo de campo

1. Estandarización de criterio de definición de eventos coronarios y cerebrovasculares
2. Protocolo de entrevista telefónica
3. Encuesta estandarizada en papel para toda la muestra
4. Testeo de la encuesta en 50 personas (prueba del instrumento) para la recolección de los datos
5. Capacitación del equipo de enfermeras para encuesta en papel en instituciones de origen
6. Capacitación del equipo de enfermeras y auxiliares para toma de ECG en consulta y en institución de origen

Análisis de consistencia de datos

1. Verificación de identidad de la muestra con el datos del Servicio Electoral (SERVEL)
2. Verificación de datos contra fuente de papel de la población en la línea de base
3. Validación de las variables relacionadas con los factores de riesgo CV
4. Estandarización de criterios para definición de factores de riesgo
5. Verificación cruzada de los eventos registrados en las distintas bases de datos de fuentes secundarias (GEMI, MINSAL, RENAC)
6. Evaluación de datos faltantes

2.4 Contactos con el Comité Ético Científico

Describa los contactos ocurridos con el Comité que supervisó este proyecto (reuniones, informes enviados, comentarios recibidos).

Durante la fase inicial del proyecto se mantuvo estrecho contacto con el Comité Ético-Científico SSMO, con el objeto de obtener la aprobación de este proyecto.

Posteriormente se reactivaron las reuniones para asesorar al equipo investigador sobre nuevas estrategias para contactar a la población en estudio, a raíz de las dificultades que se presentaron por el terremoto 2010.

El Comité de Ética comentó verbalmente que le parecía un “mandato Ético” obtener la información de seguimiento para la realización de esta investigación y dilucidar el real riesgo cardiovascular en población chilena.

Se aprobó el contacto directo con las personas, y las nuevas estrategias de seguimiento. (Anexo Aprobación Comité de Ético-Científico SSMO).

3 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Describe los resultados obtenidos y agregue tablas, gráficos, listas u otros si corresponde. Señale los datos faltantes y la causa de que no se encuentren disponibles.

Máximo 5 páginas, tamaño carta, espacio seguido.

Se logró dar respuesta a todos los objetivos planteados en el presente Proyecto FONIS.

La población estudiada de sujetos entre 35 y 74 años, correspondió a 9.790 sujetos, que contaban con información completa de Factores de Riesgo, de los cuales se logró seguimiento en 8.224 de ellos (tasa de respuesta 84%). El 48,3 % (3.975) correspondía a hombres y 51,7% (4.249) a las mujeres. El seguimiento a 5 años de estos individuos correspondió a un promedio de 4,6 años para hombres y 4,7 años para las mujeres, lo que corresponde a 37.470 años/persona de observación, desglosado en 19.957 años/personas para mujeres y 18.350 años/persona para hombres.

Tabla 1: Características basales de la población seguida (n = 8224)

Factor de Riesgo	Promedio de la muestra
Edad (años)	50,3 ± 10,1
Diabetes M (prevalencia)	5,5%
Tabaquismo (prevalencia)	40,6%
P.Arterial Sistólica promedio (mmhg)	128,2 ± 18,8
P.Arterial Diastólica promedio (mmhg)	81,6 ± 11,1
Colesterol Total (mg/dl)	206,5 ± 36

A continuación se desglosan los resultados según objetivo planteados en el proyecto:

Objetivo específico 1: Incidencia de eventos cardiovasculares.

Los resultados generales se encuentran en Tabla 2. La incidencia de eventos coronarios y cerebrales a 5 años en población chilena sana de 35 a 74 años, fatales y no fatales, fue de 1,93% y 0,96% respectivamente, que corresponde a 147 eventos coronarios y 73 eventos cerebrovasculares. En Tabla 3 y 4 se encuentra la distribución de factores de riesgo de los sujetos que presentaron eventos coronarios y eventos cerebrovasculares

Tabla 2: Incidencia de Eventos Cardiovasculares

Incidencia a 5 años	Total % (n)	Hombres % (n)	Mujeres % (n)
Evento Coronario	1,93 (147)	2,57 (94)	1,34 (53)
Fatal	0,11 (9)	0,155 (6)	0,075 (3)
No fatal	1,82 (138)	2,42 (88)	1,27 (50)
Accidente cerebrovascular	0,958 (73)	1,18 (43)	0,76 (30)
Fatal	0,093 (7)	0,138 (5)	0,05 (2)
No Fatal	0,867 (66)	1,04 (38)	0,71 (28)

Tabla 3: Distribución de Factores de Riesgo (FdeR) en pacientes con Evento Coronario (n=147)

Factor de Riesgo	Personas no expuesta al FdeR n (%)	Personas expuesta al FdeR n (%)
Hipercolesterolemia	57 (39%)	90 (61,2%)
Diabetes mellitus	127 (86,4%)	20 (13,6%)
Tabaquismo	84 (57,2%)	63 (42,8%)
Hipertensión Sistólica y/o Diastólica	71 (48,3%)	76 (51,7%)
Cintura anormal	84 (61,8%)	52 (38,2%)
IMC ≥ 25	30 (20,5%)	117 (79,5%)
Sedentarismo	93 (67,4%)	45 (32,6%)

Tabla 4: Distribución de Factores de riesgo en pacientes con Evento Cerebrovascular (n= 73)

Factor de Riesgo	Personas no expuesta al FdeR N (%)	Personas con el factor de riesgo
Hipercolesterolemia	30 (41,1%)	43 (58,9%)
Diabetes mellitus	64 (87,7%)	9 (12,33%)
Tabaquismo	42 (57,6%)	31 (42,4%)
Hipertensión Sistólica y/o Diastólica	29 (39,8%)	44 (60,2%)
Cintura anormal	53 (78,1%)	16 (21,9%)
IMC ≥ 25	18 (24,7%)	55 (75,3%)
Sedentarismo	48 (71,3%)	21 (28,7%)

Objetivos específicos 2 y 3: Validación de Tablas Chilenas y comparación con Tablas Internacionales a 5 años

La comparación de la tabla de Framingham con la tabla de Chile, evidencia que el 99,6% de los sujetos son clasificados como bajo riesgo por la tabla chilena (menor a 10% de riesgo a 5 años), a diferencia de Framingham que cataloga al 66,1% en bajo riesgo, Por otra parte existiría más de 10% de riesgo CV de presentar un evento a 5 años en el 33,9% de la población según la Tabla de Framingham y en 0,4% de la población según la Tabla Chilena. Estos resultados justificaron la validación del instrumento chileno (calibración y discriminación).

Distribución de riesgo coronario según Tabla de Framingham Original

Riesgo coronario a 5 años	Sexo		Total
	Mujeres	Hombres	
<5%	2.038 (40,9%)	674 (14,3%)	2.712 (27,9%)
5-7,49%	1.127 (22,6%)	1.233 (26,1%)	2.360 (24,3%)
7,5-9,99%	680 (13,6%)	668 (14,1%)	1.348 (13,9%)
≥10%	1.140 (28,9%)	2.150 (45,6%)	3.294 (33,9%)
Total	4.985	4.729	9.714

Distribución de riesgo coronario según Tabla Chilena

Riesgo coronario a 5 años	Sexo		Total
	Mujeres	Hombres	
<5%	4.960 (99,5%)	4.077 (86,2%)	9.037 (93,0%)
5-7,49%	25 (0,5%)	525 (11,1%)	550 (5,7%)
7,5-9,99%	0	86 (1,8%)	86 (0,9%)
≥10%	0	41 (0,9%)	41 (0,4%)
Total	4.985	4.729	9.714

Para la **calibración** se utiliza una versión modificada del test de Hosmer y Lemeshow (D'Agostino, Nam 2004) que calcula un test de Ji cuadrado para la diferencia entre lo estimado por la función de riesgo y lo observado en la muestra segmentada por deciles de riesgo. Valores p mayores a 0,05 indican que no hay diferencias estadísticamente significativas entre lo observado y lo esperado en la estimación de riesgo coronario. No se encontró diferencias significativas entre lo observado y lo predicho por la tabla chilena, tanto para los hombres (p=0,39) como para las mujeres (p=0,91) (Tabla 5). Tampoco se observan diferencias significativas en la tabla REGICOR para hombres. Sí se observan diferencias significativas con las tablas de Framingham, Europeas y REGICOR para mujeres. Gráficos de calibración se encuentran en ANEXO Calibración tabla eventos coronarios. No se pudo evaluar la calibración de la tabla de SCORE ya que está diseñada para sujetos entre 45 y 64 años, en la muestra se tienen 4.469 sujetos en este rango de edad y solamente se observan 2 casos de mortalidad por enfermedad coronaria en ese grupo.

Tabla 5: Resultados de Calibración de distintas Tablas de Riesgo en Hombres y Mujeres

Función o tabla	Hombres		Mujeres	
	Estadístico Ji2	Valor p*	Estadístico Ji2	Valor p*
Chile	9,54	0,39	4,07	0,91
Framingham	146,8	<0,0001	86,9	<0,0001
REGICOR	16,0	0,07	17,0	0,048
Europea	158,6	<0,0001	93,5	<0,0001

* Valores p mayores a 0,05 indican buena calibración

El análisis del poder de **discriminación** del riesgo CV de la Tabla Chilena, se realizó mediante el Brier Score (Gail, Pfeiffer, 2005), que va entre 0 y 1, donde un valor más bajo es más preciso. Se encontró que la función europea discrimina mejor que la tabla chilena tanto para los hombres (europea 0,021 vs chilena 0,025) como para las mujeres (europea 0,012 vs chilena 0,013). Sin embargo, una de las limitaciones del Brier Score es que no se comporta bien para casos en que la tasa de incidencia es baja como en nuestro caso, en los cuales es difícil ver diferencias. Por lo tanto estos resultados deben ser considerados con precaución.

Tabla 6: Brier Score para distintas Tablas de Riesgo Coronario

Brier Score	Hombres	Mujeres
Chile	0,0247	0,0132
Framingham	0,0216	0,0122
REGICOR	0,0242	0,0129
Europea	0,0213	0,0120

También se evaluó la capacidad de discriminación mediante el área bajo la curva. Para los hombres, el área bajo la curva ROC fue 0,708 (0,661 - 0,754, 95% IC) (Figura 1); para las mujeres el área bajo la curva ROC fue 0,670 (0,597 - 0,746, 95% IC) (Figura 2), por lo cual la capacidad de discriminación es mayor en los hombres. Dado que las funciones de REGICOR y Chile son adaptaciones de la ecuación de Framingham, la estimación de riesgo es un cambio de escala, por lo tanto la capacidad discriminativa de estas funciones es la misma. Para poder comparar áreas bajo la curva se requiere tener estimadores distintos, como es el caso de la función de Anderson utilizada en la tabla europea, la que da un área bajo la curva de 0,722 (0,677 - 0,768, 95% IC) para los hombres y de 0,673 (0,596 - 0,75, 95% IC) para las mujeres. Estos resultados muestran que la ecuación de Anderson (o tabla Europea) discrimina un poco mejor, lo que es natural debido a que esta ecuación usa variables continuas y no categorizadas como lo es la ecuación de Wilson. Esta diferencia se debe a que la propuesta de Wilson utiliza categorías que son más fáciles de implementar en el uso clínico y también usa las categorías de presión arterial y colesterol que salen de las recomendaciones de Joint National Committee (JNC-V) y National Cholesterol Education Program (NCEP) (Wilson et al., 1998).

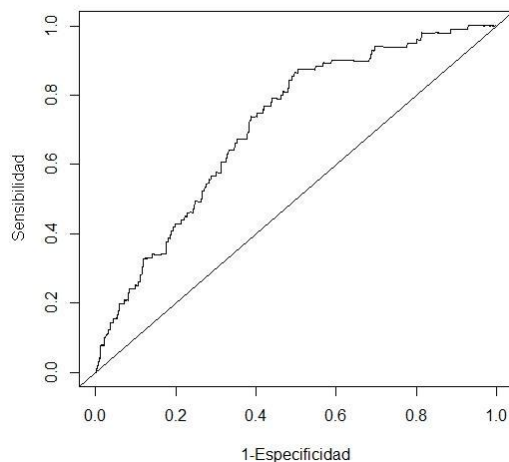


Figura 1: Área bajo la curva para el riesgo estimado en hombres según Tabla Chilena

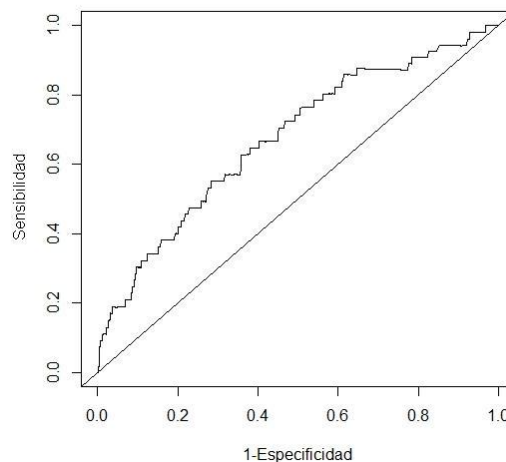


Figura 2: Área bajo la curva para el riesgo estimado en mujeres según Tabla Chilena

Otra forma de comparar la capacidad discriminativa de la Tabla Chilena con el modelo de Framingham sería ajustando un modelo de Cox, o de riesgos proporcionales, sin embargo no contamos con información sobre el Colesterol cHDL de los sujetos, presente en el modelo original.

Objetivo específico 4: Predicción de Eventos Cerebrovasculares

Eventos cerebrovasculares:

La incidencia de eventos cerebrovasculares de hombres fue 1,2% y de mujeres 0,8%. Con respecto a la discriminación el área bajo la curva es 0,689 (0,608 – 0,769) en hombres; 0,648 (0,558 – 0,738) en mujeres para las tablas de Framingham, Chile y REGICOR. El área bajo la curva de la tabla Europea es 0,702 (0,622 – 0,783) para hombres y 0,674 (0,577 – 0,771) para mujeres.

Tabla 7: Resultados de Calibración de distintas Funciones en Hombres y Mujeres para Eventos Cerebrovasculares

Función o tabla	Hombres		Mujeres	
	Estadístico Ji2	Valor p*	Estadístico Ji2	Valor p*
Chile	13,6	0,1	6,1	0,6
Framingham	185,6	<0,0001	98,8	<0,0001
REGICOR	33,7	<0,0001	25,3	0,001
Europea	198,8	<0,0001	105,5	<0,0001

* Valores p mayores a 0,05 indican buena calibración

Tabla 8: Brier Score para distintas Funciones de Riesgo Coronario calculado para Eventos Cerebrovasculares

Brier score	Hombres	Mujeres
Chile	0,01132	0,00746
Framingham	0,00981	0,00694
REGICOR	0,01107	0,00730
Europea	0,00969	0,00684

Eventos Cardiovasculares:

Se denomina eventos cardiovasculares a la suma de los eventos cerebrovasculares y los eventos coronarios. La incidencia de eventos cardiovasculares para hombres fue de 3,7% y para mujeres 2,0%.

Al analizar la calibración sólo con la tabla de REGICOR no hay diferencias significativas entre lo observado y esperado; La tabla chilena subestima el riesgo cardiovascular y la tabla de Framingham y Europea lo sobreestiman.

Con respecto a la discriminación, el área bajo la curva es de 0,71 (0,66 – 0,742) en hombres y 0,665 (0,606 – 0,723) en mujeres para las tablas de Framingham, Chile y REGICOR. El área bajo la curva de la tabla Europea es 0,716 (0,675 – 0,756) para hombres y 0,676 (0,616 – 0,736) para mujeres.

Tabla 9: Resultados de Calibración de distintas Funciones en Hombres y Mujeres para Eventos Cardiovasculares

Función o tabla	Hombres		Mujeres	
	Estadístico Ji2	Valor p*	Estadístico Ji2	Valor p*
Chile	26,5	0,002	19,6	0,02
Framingham	114,2	<0,0001	64,5	<0,0001
REGICOR	13,4	0,14	8,3	0,5
Europea	124,0	<0,0001	71,0	<0,0001

* Valores p mayores a 0,05 indican buena calibración

Tabla 10: Brier Score para distintas Funciones de Riesgo Coronario calculado para Eventos Cardiovasculares

Brier score	Hombres	Mujeres
Chile	0,036	0,020
Framingham	0,031	0,019
REGICOR	0,035	0,020
Europea	0,031	0,018

Objetivo específico 5: Calcular el Riesgo Poblacional Atribuible

El riesgo atribuible poblacional porcentual (RAP%) permite estimar la proporción de la enfermedad que es explicada por el factor de riesgo estudiado en la población. Para los eventos coronarios (Tabla 11), el mayor RAP% corresponde al sedentarismo (30,7%), seguido por la circunferencia de cintura alterado (criterio europeo) del 27,0%, luego la hipertensión arterial con 24,7%. En cambio para los eventos cerebrovasculares el mayor RAP% fue para la hipertensión con 41,0%, seguido por el colesterol mayor de 200 (13,0%) y la diabetes mellitus con 11,0%. No se consideraron antecedentes familiares por tener una tasa de no respuesta mayor al 20%. En ANEXO Riesgo Poblacional Atribuible, se encuentran detalles de los cálculos.

Tabla 11: Riesgo Atribuible Poblacional Porcentual

Factor de Riesgo	Coronarios RAP %	Cerebrovasculares RAP %
Diabetes Mellitus	6,8	11,0
Tabaquismo	2,6	7,0
Colesterol >200 mg/dl	12,1	13,0
Hipertensión >= 140/90 mmhg	24,7	41,0
Circunf. cintura OMS (H>102, M>88 cm)	14,5	-2,2
Circunf. cintura Europea (H>95, M>82 cm)	27,0	6,8
IMC >= 25,0	22,2	8,8
Sedentarismo	30,7	-5,9

Al analizar el riesgo atribuible porcentual (RA%) que estima qué proporción del riesgo total de enfermedad es debida a dicho riesgo, se encontró que para eventos coronarios, el 63,7% del riesgo de dicho evento coronario se atribuye a la presencia de Diabetes mellitus, 49,9% a presencia de hipertensión arterial, 37,1% a cintura anormal según criterios de OMS, 30,8% a sedentarismo, 29,2% a Índice masa corporal elevado, 21,9% a colesterol anormal y 9,7% a tabaquismo.

En el caso de los ACV, el riesgo atribuible a Hipertensión arterial fue de 64%, a Diabetes 61,3%, a Colesterol anormal 15,5% y 7% a tabaquismo.

Referencias:

- D'Agostino RB, Nam BH. Evaluation of the performance of survival analysis models: discrimination and calibration measures. In: Balakrishnan N, Rao C, eds. Advances in survival analysis: handbook of statistics. Vol 23. Amsterdam: Elsevier, 2004:1-25.
- Gail M, Pfeiffer R. On criteria for evaluating models of absolute risk. Biostatistics 2005; 6:227-239.
- Steyerberg, EW. Clinical prediction models. A practical approach to development, validation, and updating. Springer 2009.

Conclusiones

Describe el o los análisis efectuados sobre los resultados obtenidos e incorpore un análisis de las proyecciones, aplicabilidad y recomendaciones para aumentar el impacto de los resultados.

Máximo 3 páginas, tamaño carta, espacio seguido.

Validación de Tablas Chilenas de Riesgo Coronario

En general todas las tablas de estratificación apuntan a estimación de riesgo de eventos coronarios del individuo y las variables que utilizan son semejantes, variando en el rango de edad que incluyen y en la categorización de los puntos de corte para el riesgo.

Al analizar el instrumento chileno, la estimación de riesgo global fue adecuada por cuanto no se encontró diferencia significativa entre lo observado y lo predicho. Sin embargo, esto es más exacto en el grupo de hombres que en el grupo de mujeres, donde se aprecia que en los primeros 4 deciles de riesgo y en el último, la Tabla Chilena subestima el riesgo, ya que lo observado es mayor a lo predicho.

La Tabla de Framingham y la Tabla Europea sobrestiman el riesgo en todos los deciles de riesgo tanto en hombres como en mujeres de la población estudiada. La comparación con SCORE no fue factible ya que el grupo etario va de 45 a 64 años y en nuestro grupo de esa edad hubo solo 2 defunciones.

En el caso de la Tabla de REGICOR, es concordante con la Tabla Chilena en hombres pero no en su estimación de riesgo para mujeres.

Al considerar la discriminación de los instrumentos, es decir la capacidad de las Tablas para separar los individuos que presentan un evento de aquellos que no lo presentarán según su riesgo, aquellas tablas que sobreestiman, tienen mayor capacidad discriminativa que aquellas cuya estimación de riesgo es más ajustada a lo observado. Es así como el Instrumento Europeo discrimina mejor que Framingham y aun mejor que la Tabla Chilena. Esto podría explicarse dado que el Instrumento Europeo utiliza variable continuas y Framingham categoriza esas variables con lo cual se pierde discriminación.

De los métodos utilizados para evaluar la discriminación, se incluyó el Score de Brier, que se usa en estudios de validación, pero que tiene limitación en poblaciones de baja incidencia de eventos. En ese sentido, es difícil mostrar diferencias, lo que se ve reflejado en los resultados de nuestro estudio cuyas diferencias se observan en el tercer decimal.

Es interesante comentar que las tablas de REGICOR y Chile son adaptaciones con datos locales de la función de Framingham, por lo que es esperable no encontrar diferencias en la discriminación ya que el proceso de adaptación de la función no afecta su discriminación medida a través del área bajo la curva ROC.

La validación del instrumento chileno parece ser de la mayor importancia por cuanto ya se está utilizando para evaluar el riesgo de los sujetos del Programa de Salud Cardiovascular del MINSAL que cuenta con más de 1,5 millones de sujetos enrolados al año 2006, con tasa de crecimiento de 150.000 personas al año, en los cuales se toman decisiones terapéuticas considerando su riesgo CV individual. Así, la estimación del riesgo, a través de la Tabla Chilena validada, permitirá tomar decisiones a lo largo de todo el país, costo efectivas, identificar a los pacientes de mayor riesgo global y evitar la sobre o subindicación farmacológica focalizando las intervenciones terapéuticas preventivas en individuos de mayor riesgo.

Incidencia de Eventos Coronarios

La incidencia de eventos coronarios observada fue mayor en hombres que en mujeres, al igual que la mortalidad. Los eventos no fatales fueron mayores que los fatales en ambos sexos y se agruparon fundamentalmente en el decil de mayor riesgo. Estos valores están calculados como densidad de incidencia que considera en el denominador de la tasa, el tiempo de seguimiento de cada uno de los individuos.

Contar con cálculos de incidencia, con los cuales el país no contaba hasta ahora, sirve para planificación, diseño de políticas públicas, tanto clínicas como poblacionales, basadas en evidencia cuantitativa. Por otra parte, con esta información y la nueva encuesta nacional de salud 2010, se podría hacer un ajuste de las Tablas Chilenas de Riesgo Coronario ya publicada (re-calibración).

A la fecha, dado que no se contaba con cifras nacionales de incidencia (que el presente proyecto aporta), se habían utilizado cifras de incidencia de enfermedad cardiovascular de países como España, que suponía

estimaciones de incidencia cercanas a las chilenas, sin embargo eso constituye una aproximación no necesaria cuando se tienen cifras locales como las obtenidas con el presente estudio.

Por otra parte, la validez de las Tablas Chilenas de Riesgo Coronario, comprobada en este proyecto, respalda la decisión del Ministerio de Salud de utilizarlas en Atención Primaria (Ministerio de Salud, Guías clínicas PSCV: Escobar MC, Obreque A (2009) "Implementación del enfoque de riesgo en el Programa de Salud Cardiovascular". Departamento de Enfermedades no Transmisibles).

Capacidad de predecir Eventos Cerebrovasculares

La Tabla de Estimación de Riesgo Chilena, a pesar de haber sido construida para estimar riesgo coronario, fue capaz de estimar en forma adecuada el riesgo de presentar un evento cerebrovascular, en que lo observado y lo esperado fue concordante. Sin embargo, su discriminación fue sub-óptima posiblemente dado por la baja incidencia de eventos cerebrovasculares de la población estudiada.

El contar con un instrumento para estimar el riesgo de presentar un accidente cerebrovascular, utilizable en el Programa de Salud CV del MINSAL, puede ser importante a nivel nacional, dado que la enfermedad hipertensiva del corazón, principal causa de accidentes cerebrovasculares en el país, tanto en hombres como mujeres, constituye la primera causa especial de AVISA* lo que constituye objetivo priorizado del MINSAL por generar una de las mayores cargas de morbimorbilidad en nuestro país.

Las Tablas Chilenas ya han sido incorporadas a las Guías Clínicas del PSCV del MINSAL como instrumento único para evaluar el riesgo coronario de las personas que ingresan al Programa; podrían ahora, utilizarse también para evaluar el riesgo cerebrovascular.

Riesgo Poblacional Atribuible

El riesgo poblacional atribuible porcentual (RAP%), con un enfoque hacia el concepto de la salud pública, puede tener un gran impacto en la carga de enfermedad y muerte del país. En este estudio, cuya población es representativa del riesgo CV nacional, el RAP% nos permitió estimar que proporción de la enfermedad coronaria se explicaba por los factores de riesgo estudiados. El mayor RAP% correspondió al sedentarismo, seguido por la circunferencia de cintura alterada y luego la hipertensión arterial. En el caso de los Accidentes Cerebrovasculares el mayor RAP% fue para la hipertensión arterial, luego la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus. Conocer el RAP% permite adoptar políticas poblacionales de salud, basados en datos nacionales.

El riesgo poblacional atribuible también permite, a través de un enfoque no poblacional, sino más bien clínico, estimar el riesgo atribuible porcentual (RA%), que estima qué proporción del riesgo total de la enfermedad es debida a dicho factor de riesgo, y en ese sentido es destacable que para eventos coronarios, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, juegan un rol fundamental en el riesgo individual. En el caso de los accidentes cerebrovasculares, también resultaron ser la hipertensión y la diabetes los factores de mayor impacto en el riesgo de ACV.

*NOTA *Los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVISA) es un indicador compuesto, que utiliza indicadores epidemiológicos, como mortalidad y morbilidad, combinando el número de años de vida perdidos por muerte prematura (componente de mortalidad) y los años de vida vividos con discapacidad (componente calidad de vida). A través de los AVISA se mide la pérdida de salud que se produce a raíz de la enfermedad, discapacidad o muerte, expresada en unidad de tiempo (años). (www.minsal.cl)*

5.0 Otros logros del proyecto

Describa, si los hay, cualquier otro logro no contemplado en los ítems anteriores y que Ud. quiera destacar.

Dentro de los logros del presente proyecto, pueden mencionarse:

1. Trabajo en equipo multidisciplinario médicos, estadísticos, enfermeras, alumnos e internos de medicina.
2. Integración de trabajo de diferentes instituciones publico-privadas, nacionales e internacionales: Ministerio de Salud, Universidad de Talca, Universidad de los Andes, Institut Municipal d' Investigació Medica IMIM-Hospital del Mar Barcelona España.
3. Publicación en Revista Nacional
4. Exposición en Curso Anual de Cardiología Clínica Las Condes
5. Envío de *abstract* a evento científico internacional USA a realizarse en Abril 2013
6. Aplicabilidad de los resultados a todo el país, incluido el poder predecir riesgo cerebrovascular.
7. Contar con cifras de incidencia de eventos con cifras nacionales

6.0 PRODUCTOS CIENTÍFICO TECNOLÓGICOS Y DIFUSIÓN

Productos Científico-Tecnológicos

Indique en el siguiente cuadro cuales son los productos generados al término del proyecto y detalle lo señalado:

Otros Resultados C&T	cantidad	Otros Resultados C&T	cantidad
Artículos revista nacional, ISSN	1	Capítulos libro nacional, ISBN	
Artículos revista internacional, ISSN		Capítulos libro nacional	
Artículos revista nacional, ISI		Capítulos libro internacional, ISBN	
Artículos revista internacional, ISI		Capítulos libro internacional	
Libros publicación nacional		Libros publicación internacional	
Seminarios nacionales		Proyectos I&D	
Seminarios internacionales		Tesis doctorales	
Congresos nacionales		Tesis magíster	
Congresos internacionales		Incorporación alumnos becados ó profesional en formación	2
Simposios nacionales		Proyectos de títulos	
Simposios internacionales USA	1	Talleres	
Curso cardiología	1		
Otro (especificar)			

NOTA:

La difusión de los resultados en publicaciones y otras presentaciones, no se ha podido realizar durante la ejecución del proyecto, ya que se ha empleado la casi totalidad del tiempo presupuestado en este proyecto, en lograr el contacto y seguimiento de los 9000 sujetos involucrados.

Se adjuntan anexos 10, 11 y 12 que corresponden a Artículo Riesgo CV en población chilena, Revista CLC, Conferencia Curso Cardiología CLC y *Abstract* enviado Congreso PCNA USA respectivamente.

7.0 AUTOEVALUACIÓN

7.1 Fortalezas del proyecto

Señale aquellos elementos que facilitaron la implementación del proyecto (conformación del equipo, asociación con otras instituciones o establecimientos, apoyo de autoridades, asesorías, capacitación específica).

Dentro de las fortalezas del proyecto destacan:

1. Equipo multidisciplinario con experiencia en investigación
2. El que los resultados fueran aplicables a todo el país, creó conciencia y facilitó la entrega de datos.
3. Interrelación con diferentes instituciones de Salud como MINSAL, Superintendencia de Salud, Sociedad Chilena de Cardiología, entre otros.
4. Trabajo inter-regional (Santiago-Talca) e Internacional (Chile-España)
5. Apoyo explícito del Ministerio de Salud
6. Apoyo explícito del Comité Ético-Científico SSMO
7. Muestra poblacional amplia, de casi 9.000 sujetos, con espectro de riesgo representativo de la población nacional

7.2 Debilidades del proyecto

Señale aquellos elementos que dificultaron la implementación del proyecto (problemas con la gestión financiera, dificultades para alcanzar la muestra, falta de coordinación con otros grupos, etc.)

Pueden mencionarse dentro de las debilidades del proyecto los siguientes elementos:

1. Dificultad en el seguimiento de los pacientes por considerarse, en algunos casos información sensible
2. Falta de registros actualizados en las instituciones de salud
3. Falta de dependencia y autoridad del Ministerio de Salud sobre FONASA (Fondo Nacional de Salud) para la obtención de información requerida por el MINSAL para este proyecto.
4. Dificultad en la obtención de la información por el Terremoto 2010.
5. Dificultad en la gestión financiera del proyecto FONIS, dado trámites engorrosos y frecuentes cambios en las instrucciones emanadas.
6. Cambios frecuentes en los ejecutivos asignados al proyecto por parte de FONIS.
7. Dificultades en cumplir requerimientos de ingreso de información a la plataforma en línea, debido a falta de información, categorización para ingreso de resultados confusa y poca asesoría.
8. Dificultades en la comunicación con FONIS.
9. Falta de información oportuna sobre la itemización de gastos, que resultó en el rechazo de gastos que finalmente fueron asumidos por el director del proyecto (Ej.: Internet, gastos telefónicos, gastos de escritorio, etc).
10. Ausencia de comunicación entre las área financiera y el área ejecutiva de FONIS, que generó aviso de acciones judiciales al director del proyecto, sin motivo, por desconocimiento interno de prorrogas aceptada por FONIS.
11. Inexperiencia de la Directora del proyecto en los procedimientos inherentes a proyectos FONIS.

8.0 ANEXOS

Incluya una lista de los Anexos que acompañan el informe, incorporando publicaciones, tesis, bases de datos.

N° Anexo	Título
1	Certificado Aportes valorizados Univ. Los Andes
2	Certificado Aportes valorizados Univ. Talca
3	Certificado Aportes valorizados MINSAL
4	Certificado Aportes valorizados IMIM España
5	Flujograma
6	Carta MINSAL a Superintendencia de Salud
7	Carta MINSAL a Servicios de Salud y Directores de Hospitales
8	Encuesta web y en papel
9	Aprobación Comité Ético-Científico SSMO
10	Calibración tabla eventos coronarios
11	Riesgo Poblacional Atribuible
12	Artículo Riesgo CV en población chilena, Revista CLC
13	Conferencia Curso Cardiología CLC
14	Abstract enviado Congreso PCNA USA