

Editorial

REGICOR: 35 años de excelencia en investigación cardiovascular

REGICOR: 35 Years of Excellence in Cardiovascular Research

Alfredo Bardají*

Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, España

REGICOR, acrónimo de *Registre Gironí del Cor*, ha cumplido 35 años. Casi cuatro décadas de investigación en epidemiología cardiovascular de altísimo nivel, realizada por más de 50 investigadores que pertenecen al Instituto del Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM) de Barcelona, al Servicio de Cardiología del Hospital Josep Trueta y la Unidad de Investigación en Atención Primaria de Girona.

La idea inicial de REGICOR probablemente nació un sábado por la tarde de un fin de semana cualquiera, allá por el año 1978, cuando un grupo de amigos, los Dres. Jaume Marrugat, Joan Sala y Rafael Macià, y posteriormente Roberto Elosua, tuvieron la visión de anticiparse a la gran oportunidad que existía en la provincia de Girona para realizar estudios poblacionales de investigación en cardiopatía isquémica, factores de riesgo y, en general, prevención cardiovascular. Aquella visión inicial se ha transformado, a lo largo de estos años, en docenas de proyectos de investigación agrupados en diferentes ámbitos de interés, como las funciones de riesgo cardiovascular, registro poblacional de infarto de miocardio, estudios nutricionales, factores de riesgo clásicos y biomarcadores de riesgo cardiovascular, y genética cardiovascular. La trayectoria de REGICOR durante estos años se ha caracterizado por la rigurosidad de sus estudios epidemiológicos, su capacidad de establecer redes de investigación con otros grupos españoles e internacionales y su enorme producción científica.

LOS ORÍGENES: EL REGISTRO POBLACIONAL DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

En el año 1978 se inició un registro hospitalario que incluyó a todos los pacientes que desde entonces y hasta el año 2009 ingresaron por un primer infarto de miocardio en el Hospital Universitario de Girona Josep Trueta. Más de 30 años de existencia han permitido también analizar la evolución en el manejo y el tratamiento de los pacientes con infarto de miocardio¹⁻³. Este registro hospitalario ha sido la base para otros estudios que pretendían estimar la incidencia, la mortalidad y la letalidad por infarto de miocardio. El desarrollo de registros poblacionales exigía una metodología estandarizada que reuniese como premisa inicial fundamental una delimitación clara y fija en el tiempo. Además, la definición de la enfermedad estudiada debía ser estándar, válida, fiable y

reproducible y permitir la comparación de los resultados con otros estudios desarrollados en poblaciones diferentes. Cumpliendo todas estas condiciones, en 1990 nació REGICOR, que recogió información sociodemográfica y clínica prospectiva de todos los casos de infarto de miocardio que han ido ocurriendo entre los 600.000 habitantes de 6 comarcas de la provincia de Girona (*L'Alt Empordà, El Baix Empordà, La Garrotxa, El Gironès, El Pla de l'Estany y La Selva*). Las fuentes de información durante estos años han sido los registros de todos los hospitales y centros clínicos de las 6 comarcas, los de transporte sanitario y el oficial de mortalidad, con el fin de otorgar a los datos incluidos la máxima exhaustividad⁴. Este registro continuo ha permitido ver la evolución en el pronóstico y la efectividad de los tratamientos de todos los pacientes con un mismo diagnóstico atendidos en una determinada región sanitaria.

Los investigadores de REGICOR han demostrado su capacidad para analizar datos epidemiológicos y hacer predicciones científicas de lo que nos espera en el futuro. En este sentido, queremos destacar la reciente publicación⁵ que nos cuantifica que en 2013 habrá unos 115.752 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 114.822-116.687) casos de síndrome coronario agudo en España. De estos, 30.426 morirán antes de llegar al hospital y 85.326 serán hospitalizados. El 81,3% de estos pacientes hospitalizados tendrán diagnóstico de infarto agudo de miocardio y el resto, de angina inestable. Los pacientes diagnosticados de infarto de miocardio tendrán una mortalidad del 11,8% a los 28 días. En 2021, el número de casos de síndrome coronario agudo se situará en 109.772 (IC95%, 108.868-110.635). La tendencia en el número de casos de síndrome coronario agudo entre 2005 y 2049 tenderá a estabilizarse en la población de 25 a 74 años y aumentar significativamente en la población mayor de 74 años. Los casos de síndrome coronario agudo aumentarán hasta el año 2049 debido al envejecimiento de la población.

FUNCIONES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Probablemente las ecuaciones predictivas de REGICOR son las que han dado mayor visibilidad a toda la investigación poblacional realizada. Cuando en los años setenta se popularizaron las ecuaciones predictivas de riesgo cardiovascular desarrolladas en Framingham⁶, se consideró que iban a ser unas herramientas muy útiles en la toma de decisiones en la práctica clínica para la prevención y el control de los factores de riesgo cardiovasculares. Sin embargo, estas ecuaciones se habían realizado en el marco de

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Dr. Mallfré Guasch 4, 43007 Tarragona, España.
Correo electrónico: abardaji@comt.es (A. Bardají)

una población con alto riesgo cardiovascular, y su validez para la población mediterránea, con una incidencia de enfermedad cardiovascular mucho menor, era cuestionable. Por lo tanto, era indispensable adaptar esta ecuación de riesgo a la población española siguiendo una metodología bien definida. Lo que se hizo fue sustituir la incidencia de la ecuación de Framingham por la observada en la población de Girona mediante el registro poblacional de REGICOR de enfermedad cardíaca, y se cogieron las prevalencias observadas en la cohorte de gente libre de enfermedad cardiovascular reclutada en 1995⁷. A partir de la ecuación adaptada se construyeron tablas, de uso fácil en la práctica clínica, con los riesgos de infarto a 10 años según las características de los factores de riesgo. Los datos observados en REGICOR se validaron para toda la población española mediante el estudio VERIFICA⁸. Para hacerlo, se recogió la información de participantes de toda España con diferentes perfiles de riesgo. Se observó que el riesgo predicho por la ecuación adaptada era muy similar al riesgo observado, mientras que la ecuación original de Framingham sobrestimaba claramente el riesgo, tal y como se sospechaba. Los estudios en REGICOR han permitido refinar las variables incluidas en la ecuación de Framingham en el sentido de considerar el tratamiento antihipertensivo y de la hipercolesterolemia, algo que no se consideró en la ecuación de Framingham original, ya que por entonces se suministraba tratamiento a muy poca gente.

Por otro lado, con el creciente conocimiento y la recopilación de datos genéticos en los últimos años, también se está evaluando en qué grado se puede mejorar la predicción cuando en la ecuación se incorporan variantes genéticas a los factores de riesgo tradicionales^{9,10}. Con el mismo propósito, actualmente se está considerando otros biomarcadores relacionados con el metabolismo, la inflamación, la hemodinámica, la hemostasia y el daño del miocardio.

FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS Y BIOMARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Además de determinar la incidencia, la mortalidad y la letalidad por infarto agudo de miocardio, en REGICOR se ha establecido la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en la misma zona y el grado de control que tienen. Desde el año 1994 hasta la actualidad, se han realizado hasta 3 estudios transversales para conocer, además de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, otros aspectos como actividad física, dieta, biomarcadores bioquímicos de perfil lipídico, resistencia a la insulina, oxidación, inflamación, función endotelial y cardíaca, hemodinámica y estado hemostático, entre otros¹¹. Estos estudios transversales se caracterizan por reclutar a sus participantes con un método aleatorio para evitar sesgos de inclusión, por lo que se aumenta su validez externa. Estos estudios transversales han permitido determinar las tendencias en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en nuestra población¹². También se han organizado estudios de cohorte con un seguimiento de 10 años de los participantes reclutados en los estudios transversales. En 2007 se inició una colaboración con el Centro de Investigación en Epidemiología Ambiental (CREAL) para evaluar a sujetos previamente reunidos en el estudio transversal del año 2000, y ver si hay relación entre el grosor íntima-media carotídeo y la exposición a la contaminación atmosférica (estudio REGICOR-2000-AIR)¹³.

ESTUDIOS NUTRICIONALES

Los investigadores de REGICOR han mostrado gran interés en el estudio científico del efecto protector de la dieta mediterránea

contra la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares. En este contexto, se están realizando estudios con intervención para conocer el efecto de los aceites de oliva y aceites de oliva funcionales (enriquecidos con compuestos biológicamente activos). Queremos destacar el estudio EUROLIVE, estudio multicéntrico europeo coordinado desde el IMIM, en el que se estudió la intervención con 3 aceites de oliva con diferentes contenidos de compuestos fenólicos antioxidantes en 200 voluntarios sanos¹⁴. Además, para el estudio de los mecanismos subyacentes en el beneficio de una dieta cardiosaludable, se están desarrollando varias líneas de investigación emergentes, como la funcionalidad de las lipoproteínas de alta densidad o estudios en nutrigenómica, es decir, el estudio de cambios de expresión génica atribuibles a nutrientes, y estudios de interacción dieta-flora intestinal.

GENÉTICA CARDIOVASCULAR

En los últimos 10 años, los investigadores de REGICOR han iniciado una nueva línea de investigación en genética cardiovascular. El objetivo principal es estudiar las variantes genéticas que se asocian con mayor susceptibilidad individual a sufrir una enfermedad cardiovascular. Además, se analiza la interacción entre los factores genéticos y los ambientales, poniendo un énfasis especial en la investigación de factores protectores contra la enfermedad cardiovascular⁹.

El interés se centró durante los primeros años en el estudio de genes candidatos como *PON1* o *ESR1*. En una etapa sucesiva, y gracias a la colaboración en consorcios internacionales, se realizaron estudios de asociación del genoma completo (GWAS, del inglés *Genome Wide Association Study*) que han dado fruto a publicaciones en revistas de alto impacto. Otros estudios que se han ido realizando en esta línea de investigación incluyen la evaluación de la mejora de la capacidad predictiva de las funciones de riesgo cuando se añade la información genética. Finalmente, también se está evaluando el impacto de variantes epigenéticas (modificaciones en el ADN que no implican cambios de secuencia, fundamentalmente metilación del ADN) en el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, y cómo los estilos de vida influyen en la variabilidad epigenética.

Actualmente, los objetivos principales de esta línea de investigación son la identificación de variantes genéticas asociadas a características cardiovasculares (infarto de miocardio, hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular), la determinación de la capacidad de estas variantes para incrementar la capacidad de predicción de las funciones de riesgo cardiovascular tradicionales¹⁵ y, finalmente, la evaluación del impacto de las variantes epigenéticas en características cardiovasculares.

EL FUTURO DE REGICOR

Para REGICOR no va a ser fácil mantener este nivel de excelencia en investigación cardiovascular en los próximos años. La crisis económica, que dificulta la financiación de proyectos de investigación, y la fuerte competencia internacional son dos elementos que en el futuro sin duda tendrán impacto. Pero a los investigadores de REGICOR seguramente no les faltará el afán por plantear hipótesis, recoger datos, analizarlos y publicarlos, localmente y en colaboración con docenas de centros internacionales, atendiendo además a numerosísimos compromisos con la docencia de posgrado y con la innovación en investigación. Agradecemos y felicitamos efusivamente a REGICOR por todo el trabajo realizado, que ha permitido el avance médico en las enfermedades cardiovasculares.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marrugat J, Sala J, Ribalta A, Sanz F. Ten-year survival of a cohort of 736 patients with a first myocardial infarction. Sex-related differences? *Rev Esp Cardiol.* 1991;44:297-305.
2. Marrugat J, Sala J, Manresa JM, Gil M, Elosua R, Pérez G, et al. Acute myocardial infarction population incidence and in-hospital management factors associated to 28-day case-fatality in the 65 year and older. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:231-7.
3. Gil M, Marrugat J, Sala J, Masiá R, Elosua R, Albert X, et al. Relationship of therapeutic improvements and 28-day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993 in the REGICOR study, Gerona, Spain. The REGICOR Investigators. *Circulation.* 1999;99:1767-73.
4. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:988-96.
5. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:472-81.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.
7. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:253-61.
8. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:40-7.
9. Lluís-Ganella C, Subirana I, Lucas G, Tomás M, Muñoz D, Sentí M, et al. Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk. *Atherosclerosis.* 2012;222:456-63.
10. Lluís-Ganella C, Lucas G, Subirana I, Sentí M, Jiménez-Conde J, Marrugat J, et al. Efecto aditivo de diferentes variantes genéticas en el riesgo de cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:925-33.
11. Grau M, Subirana I, Agis D, Ramos R, Marrugat de la Iglesia J, Basagaña X, et al. Grosor íntima-media carotídeo en población española: valores de referencia y asociación con los factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:1086-93.
12. Redondo A, Subirana I, Ramos R, Solanas P, Sala J, Masiá R, et al. Tendencias en la práctica de actividad física en el tiempo libre en el periodo 1995-2005 en Girona. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:997-1004.
13. Rivera M, Basagaña X, Aguilera I, Foraster M, Agis D, De Groot E, et al. Association between long-term exposure to traffic-related air pollution and subclinical atherosclerosis: the REGICOR study. *Environ Health Perspect.* 2013;121:223-30.
14. Covas MI, Nyyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:333-41.
15. Lluís-Ganella C, Lucas G, Subirana I, Sentí M, Jiménez-Conde J, Marrugat J, et al. Efecto aditivo de diferentes variantes genéticas en el riesgo de cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:925-33.