Capítulo 6. Intervalos de referencia

1 Introducción

2 ¿Qué es un intervalo de referencia?

2.1 Intervalos de referencia en el laboratorio clínico

Los intervalos de referencia (también llamados, aunque no se recomienda, de normalidad) se utilizan para evaluar si una persona está en los valores normales de su población. Un ejemplo de este tipo de intervalos puede verse en la gráfica siguiente (tomada de https://www.clr-online.com/CLR_2019-20_Reference_Intervals.pdf):

Specimen	Test	Conventional Units	Conversion Factor (multiply by)	SI Units
S	Albumin*	3.5-5.2 g/dL	10	35-52 g/L
B	Base excess (men)	-3.3 to +1.2 mmol/L	1	-3.3 to +1.2 mmol/L
B	Base excess (women)	-2.4 to +2.3 mmol/L	1	-2.4 to +2.3 mmol/L
P	Bicarbonate	21-29 mmol/L	1	21-29 mmol/L
S/P	Bilirubin, conjugated*	0.0-0.2 mg/dL	17.1	0.0-3.4 μmol/L
S/P	Bilirubin, total*	0.0-2.0 mg/dL	17.1	0.0-34 μmol/L
S/P	Calcium, total	8.6-10.3 mg/dL	0.25	2.15-2.57 mmol/L
S/P	CO_2 content, venous	22-26 mmol/L	1	23-26 mmol/L
P	Chloride*	98-107 mEq/L	1	98-107 mmol/L
S/P	Cholesterol (NCEP recommendation)	140-200 mg/dL	0.0259	3.6-5.2 mmol/L
S	Cortisol (a.m.)*	5-23 μg/dL	27.6	138-635 nmol/L
S	Creatinine (Jaffe, men)*	0.9-1.3 mg/dL	88.4	80-115 μmol/L
S	Creatinine (Jaffe, women)*	0.6-1.1 mg/dL	88.4	53-97 μmol/L
S	Ferritin (men)*	20-250 ng/mL	1	20-250 μg/L
S	Ferritin (women)*	10-120 ng/mL	1	10-120 μg/L
P	Fibrinogen	200-400 mg/dL	0.01	2-4 g/L
S	Folate	2.6-12.2 ng/mL	2.265	6.0-28.0 nmol/L
S	Glucose, fasting*	74-100 mg/dL	0.0555	4.1-5.6 mmol/L
S	Haptoglobin*	30-200 mg/dL	0.01	0.3-2.0 g/L

Los intervalos de referencia dependen de la técnica utilizada en cada laboratorio y deben referirse a una población concreta. En la práctica, el laboratorio indica sus intervalos de referencia al informar sobre los resultados de un paciente. Como ejemplo, se muestra a continuación el resultado para una persona analizada en el Centre de Diagnòstic de Biomedicina del Hospital Clínico de Barcelona (febrero de 2023):

Prestació	Resultat	Unitat	Interv.de ref.
BIOQUÍMICA GENERAL			
Proteïna C reactiva (PCR)	<0.40	mg/dL	[< 1.00]
Glucosa	**148/A**	mg/dL	[65 - 110]
BUN	**27/A**	mg/dL	[6 - 25]
Creatinina	1.22	mg/dL	[0.30 - 1.30]
Filtrat glomerular calculat [CKD-EPI] Per a l'estimació del filtrat glomerular es fa servir l'equació CKD-EPI assumint que el pacient és de raça blanca (valor numèric s'informa fins a 90 ml/min/1,73 m2) * Magnitud en: mL/min/1,73m2	61	mL/min/1,73m2	
Colesterol total Concentració desitjable adults: <200 mg/dl Concentració elevada adults: >=240 mg/dL Concentració desitjable nens: <170 mg/dL Concentració elevada nens: >=200 mg/dL	153	mg/dL	[< 200]
Triglicèrids	**189/A**	mg/dL	[< 150]
Aspartat aminotransferasa (ASAT)	31	U/L	[5 - 40]
Alanin aminotransferasa (ALAT)	**41/A**	U/L	[5 - 40]
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	17	U/L	[5 - 40]
Bilirrubina total	0.4	mg/dL	[< 1.2]
Fosfatasa alcalina	53	U/L	[46 - 116]
Proteïnes totals	69	g/L	[63 - 80]
Albúmina	46	g/L	[34 - 48]
Sodi	144	mEq/L	[135 - 145]
Potasi	4.7	mEq/L	[3.5 - 5.5]
Calci	9.2	mg/dL	[8.5 - 10.5]
Fósfor	3.3	mg/dL	[2.3 - 4.3]
Magnesi	**1.6/B**	mg/dL	[1.8 - 2.6]
Ferro	66	µg/dL	[65 - 175]
PROTEÏNES			
Albúmina prot. % sèrum	60.6	%	[55.8 - 66.1]
Alfa 1 glob. prot. % sèrum	3.7	%	[2.9 - 4.9]
Alfa 2 glob. prot. % sèrum	8.7	%	[7.1 - 11.8]
Beta glob. prot. % sèrum	**14.3/A**	%	[8.4 - 13.1]
Gamma glob. prot. % sèrum	12.7	%	[11.1 - 18.8]
Cocient Albúmina/Globulines sèrum	1.54		

En este caso, el paciente muestra valores fuera del intervalo de referencia en el caso de la glucosa, BUN, Triglicéridos, Magnesio i Beta globulina proteica. ¿Cómo se han determinado estos valores? ¿Qué significa estar fuera de los límites?

2.2 Definición de intervalo de referencia

Definición

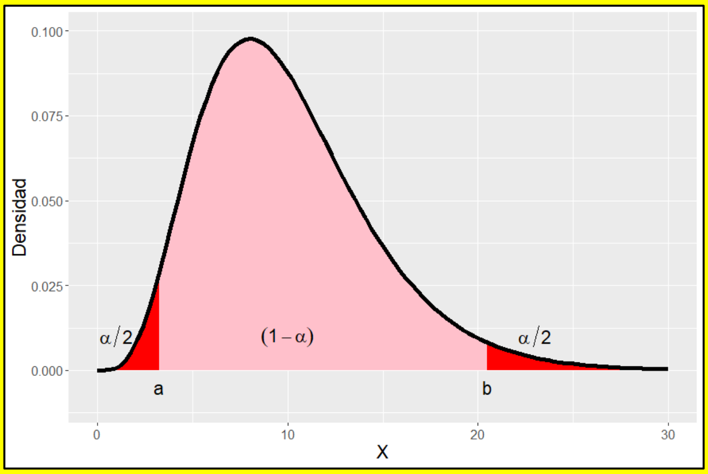
Un intervalo de referencia de probabilidad (1-α) para una variable X está definido por un par de valores (a,b) que cumplen

$$P(X \leq a) = \alpha/2$$
$$P(X \geq b) = \alpha/2$$

Por lo tanto, se cumple:

$$P(a \leq X \leq b) = (1 - \alpha)$$

Gráficamente



Por lo tanto, el valor de a corresponde al percentil α/2% y el valor de b al percentil (1-α/2)%.

En general, estaremos interesados en un intervalo de probabilidad 0.95. Por lo tanto, en este caso:

$$(1 - \alpha) = 0.95 \rightarrow \alpha = 0.05$$
$$P(X < a) = 0.025 \rightarrow a = x_{0.025}$$
$$P(X > b) = 0.025 \rightarrow P(X < b) = 0.975 \rightarrow b = x_{0.975}$$

2.3 Interpretación de un intervalo de referencia

Un intervalo de referencia indica, solamente, un rango de valores donde esperamos encontrar un determinado porcentaje (por ejemplo, el 95%) de los resultados para los sujetos de una muestra. Es importante reseñar que:

- Un intervalo de referencia es aplicable solo a la población de donde se ha obtenido la muestra.
- Una persona puede tener valores fuera del intervalo de referencia sin que esto conlleve, necesariamente, que sufre alguna enfermedad.
- Para una misma característica, los valores de referencia pueden variar en distintos laboratorios, dependiendo de las técnicas utilizadas y de las muestras utilizadas.
- En general, los intervalos de referencia deben ajustarse por características como la edad, el sexo, etc.

2.4 Cálculo del intervalo de referencia en una distribución normal

En una distribución N(μ,σ), el intervalo de referencia puede obtenerse calculando los correspondientes percentiles usando el resultado que hemos comentado en el capítulo anterior:

$$x_q = \mu + z_q \times \sigma$$

En el caso de un intervalo de referencia de probabilidad 0.95, calcularemos:

$$a = x_{0.025} = \mu + z_{0.025} \times \sigma = \mu - 1.96 \times \sigma$$
$$b = x_{0.975} = \mu + z_{0.975} \times \sigma = \mu + 1.96 \times \sigma$$

En el caso de un intervalo de referencia de probabilidad 0.90, calcularemos:

$$a = x_{0.05} = \mu + z_{0.05} \times \sigma = \mu - 1.64 \times \sigma$$
$$b = x_{0.95} = \mu + z_{0.95} \times \sigma = \mu + 1.64 \times \sigma$$

Ejemplo

La HCM (hemoglobina corpuscular media) en sangre sigue una distribución normal de media μ=30 y desviación típica σ=2 ¿Qué límites de normalidad que incluyan el 95% de los individuos sanos se pueden proponer?

Basta con calcular:

$$a = 30 - 1.96 \times 2 = 26.08$$
$$b = 30 + 1.96 \times 2 = 33.92$$

Por lo tanto, esperamos que un 95% de los sujetos de esta población presenten valores de HCM entre 26.08 y 33.92

3 Métodos para la obtención de intervalos de referencia

3.1 Cálculo de intervalos de referencia a partir de muestras

En general, los intervalos de referencia se calculan a partir de muestras. Para que el resultado tenga sentido, las muestras deben corresponder a una población bien definida y homogénea. Así, el resultado que obtengamos, por ejemplo, en una muestra de hombres no será el mismo que en mujeres, ni tampoco si subdividimos por grupos de edad.

Vamos a considerar que disponemos de una muestra correspondiente a un grupo homogéneo definido de acuerdo con criterios de interés clínico. A continuación, veremos varios métodos para calcular el intervalo de referencia.

3.1.1 Asumiendo una distribución normal

Si la muestra se comporta de acuerdo con una distribución normal, entonces el intervalo de referencia de probabilidad (1-α) puede calcularse de la forma siguiente:

- Calcular la media muestral ($\bar{x}$) y la desviación estándar muestral (s).
- Calcular el percentil $(1-\frac{\alpha}{2})$ de la distribución t de Student con n-1 grados de libertad: $t_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right),(n-1)}$
- Calcular el intervalo de referencia:

$$(a,b) \rightarrow \bar{x} \pm t_{(1-\alpha/2),(n-1)} \times s \times \sqrt{\frac{(n+1)}{n}}$$

Nota técnica

En una muestra de tamaño n, el estadístico $\frac{(\bar{x}-\mu)}{s}$ sigue una distribución *t* de Student con (***n-1***) grados de libertad. Esta distribución es simétrica con respecto al 0 y tiene una forma similar a la N(0,1) pero más dispersa. Para *n* grandes, la ***t*** de Student se aproxima a la N(0,1).

La ***t*** de Student aparece en fórmulas para calcular intervalos de referencia, intervalos de confianza, y en el contexto de pruebas de hipótesis.

El valor $t_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right),(n-1)}$ representa el **percentil (1-α/2)** en una ***t*** de Student con ***(n-1)*** grados de libertad.

Ejemplo

En un laboratorio clínico se dispone de una muestra de 30 hombres para determinar los intervalos de referencia de la población diana de este laboratorio. Entre otros resultados, se obtiene una media de la concentración de ferritina de 126 ng/mL con una desviación estándar de 52 ng/mL. ¿Cuál sería el intervalo de referencia (95%) si asumimos una distribución normal de la ferritina en los hombres de esta población?

En este caso: $\bar{x} = 126, s = 52, n = 30$. El valor $t_{0.975,29} = 2.045$ (ver tabla). Por lo tanto, el intervalo buscado sería:

$$126 \pm 2.045 \times 52 \times \sqrt{31/30} \rightarrow 126 \pm 108.1 \rightarrow (17.9, 234.1)$$

De acuerdo con este resultado, se espera que el 95% de hombres de esta población tenga valores de ferritina entre 17.9 ng/mL y 234.1 ng/mL. Estos valores se reportarían como el intervalo de referencia de este laboratorio para la ferritina determinada de acuerdo con la técnica empleada en el estudio.

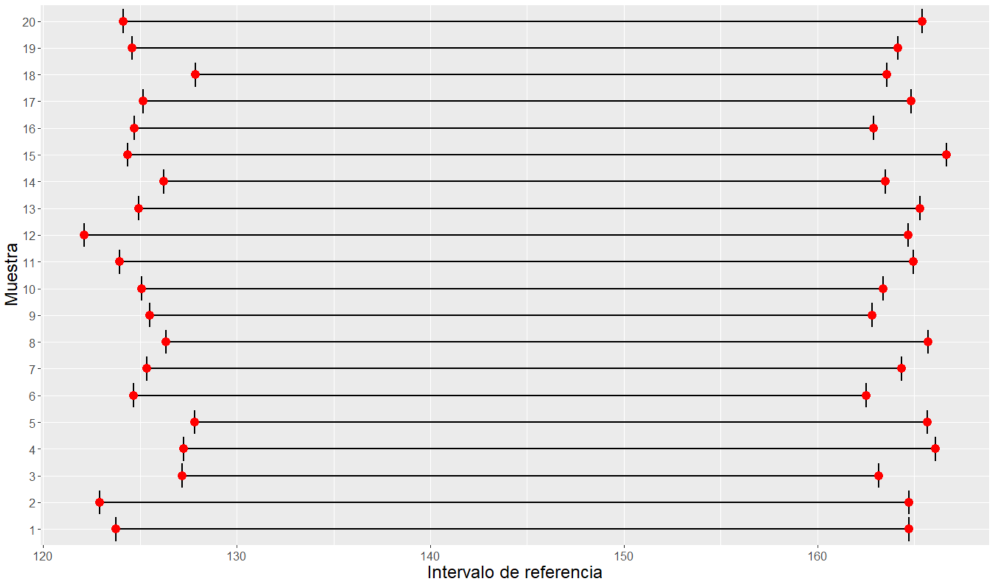
Ejemplo

Una muestra de 35 personas proporciona una media de la concentración de un biomarcador de 7.5 mg/ml con una desviación estándar de 3.2 mg/ml. Si asumimos que el biomarcador se ajusta a una distribución normal, el intervalo de referencia (95%) será:

$$7.5 \pm 2.03 \times 3.2 \times \sqrt{36/35} \to 7.5 \pm 6.59 \to (0.91, 14.09)$$

3.1.2 Variabilidad en la estimación de los intervalos de referencia

En cada muestra que utilicemos, el intervalo que se calculará será distinto debido a que la variabilidad muestral producirá diferentes valores de la media y la desviación estándar. Como ejemplo, la gráfica siguiente muestra los resultados del intervalo de referencia para muestras de tamaño 120 en una población ficticia generada por ordenador.



En la práctica, nuestro resultado correspondería a una de las muestras y, por lo tanto, tendrá una validez relativa dado que en otra muestra se obtendría un resultado ligeramente distinto. ¿Cómo conciliar esta situación? La solución es considerar que cada estimación del intervalo lleva aparejada una incertidumbre y que los valores (a,b) son una mera aproximación a los valores poblacionales. Los intervalos de confianza (que se desarrollaran en un capítulo posterior) permiten delimitar esta incertidumbre. En el caso de un IR calculado utilizando las expresiones anteriores, el intervalo de confianza para cada límite se calcula como:

$$se = \sqrt{\frac{s^2}{n} + \frac{t_{1-\alpha/2}^2 \times s^2}{2 \times n}} \to \begin{cases} a \pm t_{1-\frac{\alpha}{2},n-1} \times se \\ b \pm t_{1-\frac{\alpha}{2},n-1} \times se \end{cases}$$

Ejemplo

En una muestra se obtiene: $\bar{X} = 43.2, s = 5.4, n = 23$. El IR al 95% será:

$$t_{1-\frac{\alpha}{2},n-1} \rightarrow t_{0.975,22} = 2.0734$$

$$43.2 \pm 2.0734 \times 5.4 \times \sqrt{\frac{24}{23}} \rightarrow (31.76,\ 54.64)$$

Para calcular los intervalos de confianza de este IR calcularemos:

$$se = \sqrt{\frac{s^2}{n} + \frac{t_{1-\alpha/2}^2 \times s^2}{2 \times n}} \rightarrow bound \pm t_{1-\frac{\alpha}{2},n-1} \times se$$

$$se = \sqrt{\frac{5.4^2}{23} + \frac{2.0734^2 \times 5.4^2}{2 \times 23}} = 1.996 \rightarrow \begin{cases} 31.76 \pm 2.0734 \times 1.996 \rightarrow (26.62,\ 35.9) \\ 54.64 \pm 2.0734 \times 1.996 \rightarrow (50.5,\ 58.78) \end{cases}$$

Los intervalos de confianza calculados para cada IR de la gráfica anterior muestran que el valor real de cada percentil está incluido en el IC, pero que la incertidumbre en cada muestra es importante.

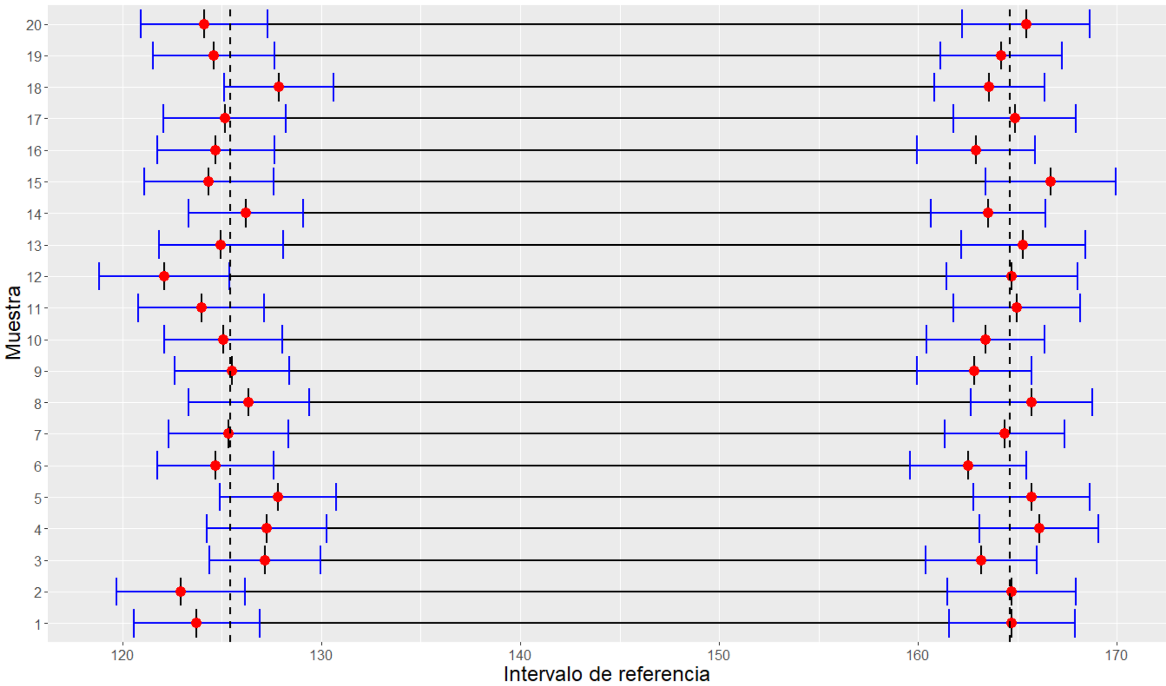


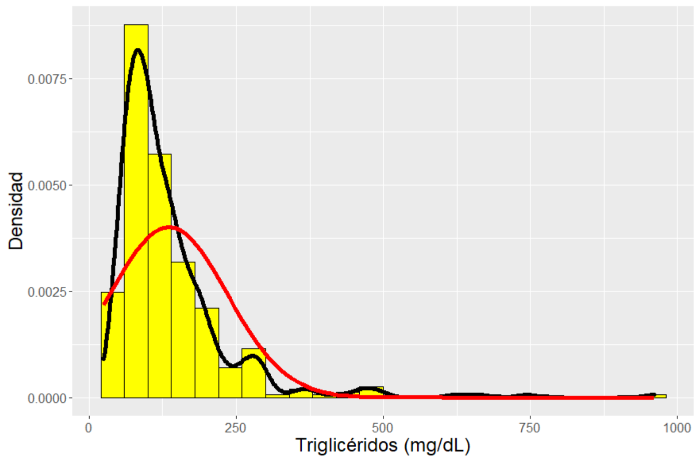
Tabla de la t de Student

Se muestran los de los percentiles $t_{(1-\alpha/2),df}$ para (1-α/2) igual a 0.90, 0.95, 0.975 y para los distintos grados de libertad.

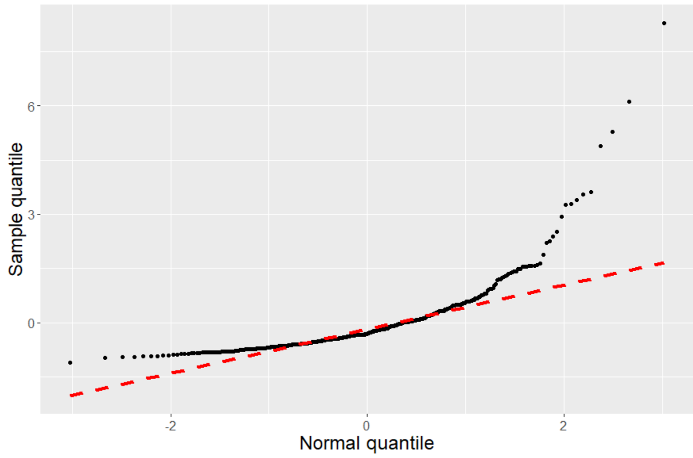
df	t0.90	t0.95	t0.975
1	3,0777	6,3138	12,7062
2	1,8856	2,9200	4,3027
3	1,6377	2,3534	3,1824
4	1,5332	2,1318	2,7764
5	1,4759	2,0150	2,5706
6	1,4398	1,9432	2,4469
7	1,4149	1,8946	2,3646
8	1,3968	1,8595	2,3060
9	1,3830	1,8331	2,2622
10	1,3722	1,8125	2,2281
11	1,3634	1,7959	2,2010
12	1,3562	1,7823	2,1788
13	1,3502	1,7709	2,1604
14	1,3450	1,7613	2,1448
15	1,3406	1,7531	2,1314
16	1,3368	1,7459	2,1199
17	1,3334	1,7396	2,1098
18	1,3304	1,7341	2,1009
19	1,3277	1,7291	2,0930
20	1,3253	1,7247	2,0860
21	1,3232	1,7207	2,0796
22	1,3212	1,7171	2,0739
23	1,3195	1,7139	2,0687
24	1,3178	1,7109	2,0639
25	1,3163	1,7081	2,0595
26	1,3150	1,7056	2,0555
27	1,3137	1,7033	2,0518
28	1,3125	1,7011	2,0484
29	1,3114	1,6991	2,0452
30	1,3104	1,6973	2,0423
40	1,3031	1,6839	2,0211
50	1,2987	1,6759	2,0086
60	1,2958	1,6706	2,0003
70	1,2938	1,6669	1,9944
80	1,2922	1,6641	1,9901
90	1,2910	1,6620	1,9867
100	1,2901	1,6602	1,9840
110	1,2893	1,6588	1,9818
120	1,2886	1,6577	1,9799
∞	1,2816	1,6449	1,9600

3.1.3 Intervalos de referencia en variables que no siguen una distribución normal

En general, muchas variables de interés clínico no siguen una distribución normal. En estos casos, la aplicación de los métodos indicados anteriormente es errónea y proporciona intervalos que no corresponden a la realidad. Consideremos, por ejemplo, los valores de triglicéridos observados en una muestra de 394 hombres entre 30 y 50 años



El histograma muestra una distribución claramente asimétrica, con valores que se alejan de la normalidad. Si estimamos la media y la desviación estándar en este caso, obtenemos $\bar{x} = 135.32, s = 99.64$. Con estos valores, la distribución normal correspondiente (línea roja) no refleja la distribución de valores observada en el histograma. Podemos comprobar la no-normalidad mediante una gráfica de cuantil-cuantil:



En este caso, si aplicamos la fórmula del apartado anterior obtenemos (utilizamos el valor 1.96 correspondiente a la N(0,1) dado que los grados de libertad, en este caso, son 393):

$$(a, b) \rightarrow 135.32 \pm 1.96 \times 99.64 \times \sqrt{\frac{395}{394}} \rightarrow 135.32 \pm 9.85 \rightarrow (125.5, 145{,}17)$$

Podemos comparar este resultado con los percentiles muestrales $x_{0.025} = 47, x_{0.975} = 393.2$. Claramente, estos resultados no concuerdan mucho. La razón es que la distribución de estos datos no es normal.

Definición

A partir de los datos muestrales, el intervalo de referencia (1-α) puede obtenerse calculando los percentiles muestrales $\alpha/2$ y 1-$\alpha/2$

3.1.4 Intervalo de confianza de un percentil

Obtener una muestra de tamaño *n* y calcular su media muestral ($\bar{x}$) y la desviación estándar muestral (*s*)

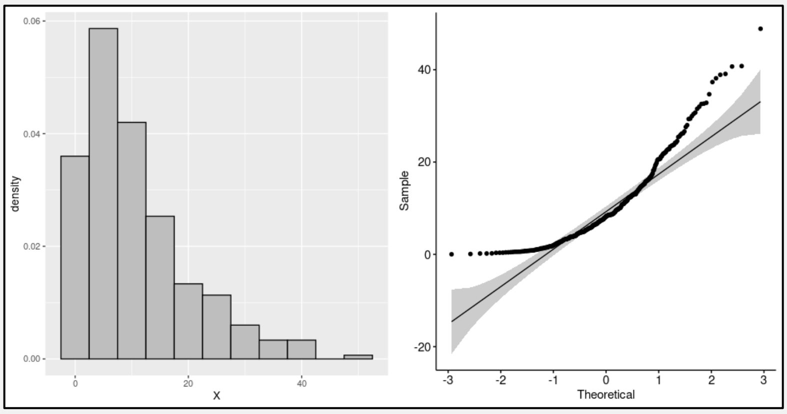
- Calcular el percentil x_q, es decir: solucionar $P\left(X \leq x_q\right) = q$
- Calcular $z = (x_q - \bar{x})/s$
- Calcular $\lambda = -z\sqrt{n}$
- Calcular el cuantil $(1-\alpha/2)$ para un t de Student con *(n-1)* grados de libertad y un parámetro de no-centralidad λ
- El intervalo de confianza de los límites del IR se calculan mediante las ecuaciones:

$$x_{q\_inferior} = \bar{x} - t_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right),(n-1,\lambda)} \times s/\sqrt{n}$$
$$x_{q\_superior} = \bar{x} - t_{(\alpha/2),(n-1,\lambda)} \times s/\sqrt{n}$$

3.1.5 Trasformación de variables

Ejemplo de simulación

Para apreciar la diferencia de los distintos métodos en el caso de no-normalidad vamos a considerar una muestra (n=300) de una distribución teórica no-normal. Los datos obtenidos son:



En este caso, dado que se trata de una simulación conocemos los valores del intervalo (a,b). En la tabla siguiente comparamos los resultados obtenidos por diversos métodos:

	2.5%	97.5%
Theoretical	0.32	36.94
Quantile	0.39	33.80
Boostrap	0.29	31.32
Student	-7.73	28.88

En este caso, los resultados que suponen normalidad son totalmente erróneos. El cálculo de percentiles (Quantile) estima valores más cercanos a los valores teóricos. Es importante incluir intervalos de confianza de los valores del intervalo, ya que los valores obtenidos no son más que una aproximación y variaran con cada muestra. En este caso, los intervalos de confianza son:

95% CI for the reference interval obtained with the Quantile method

	2.5%	97.5%
Lower RI limit	0.18	0.56
Upper RI limit	31.01	40.19

Sugerencia: En la aplicación https://irblleida-biostatistics.shinyapps.io/Clinical-Trial-Reference-Intervals/ se puede explorar el cálculo de intervalos de referencia y comparar los distintos métodos.

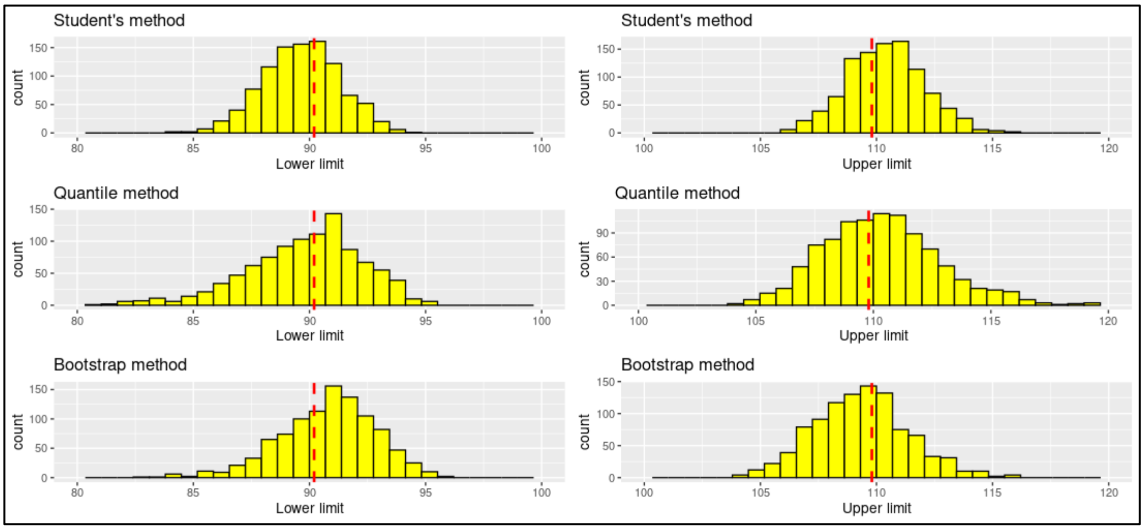
3.1.6 Estimación de intervalos de referencia por el método de Bootstrap

El método de Bootstrap puede ser útil para estimar el intervalo de referencia y para obtener una idea acerca de la variabilidad de esta estimación. Esencialmente consiste en los siguientes pasos:

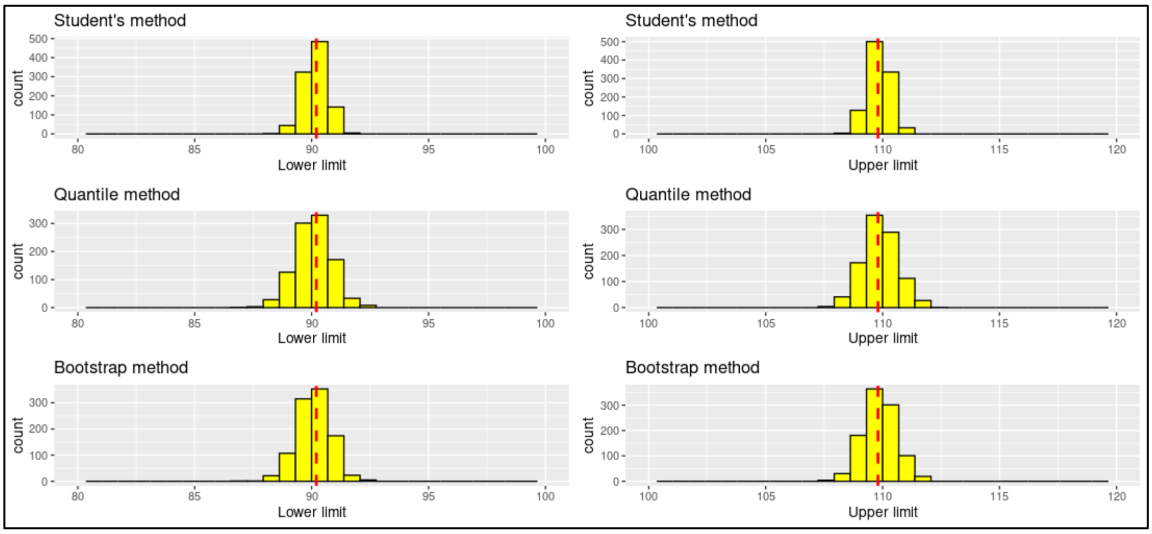
1. Obtener una muestra de tamaño n de la variable de interés.
2. Obtener una nueva muestra seleccionando n valores de la muestra original con reemplazamiento. Es decir, la nueva muestra puede contener observaciones repetidas de la muestra original.
3. Calcular el estadístico de interés, en este caso los percentiles correspondientes al intervalo de referencia, en la nueva muestra y anotarlos.
4. Repetir los pasos 2-3 un gran número de veces (del orden de miles en función de qué tan grande es la muestra original).
5. Una vez finalizado el procedimiento se dispondrá de un conjunto de resultados (uno por cada muestra que hemos generado en el paso 2) para el estadístico de interés y se obtendrá una distribución para el mismo. Este resultado es una buena aproximación al valor del estadístico en la población. La estimación para el intervalo de referencia se obtiene calculando la media de los resultados en las muestras obtenidas por Bootstrap.

3.1.7 Comparación de métodos

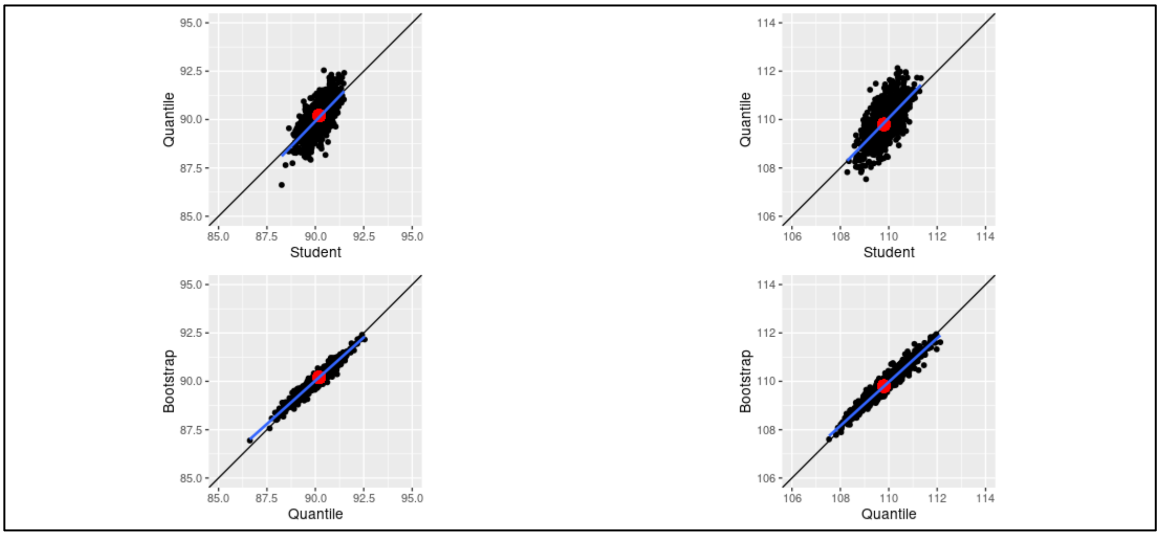
Los distintos métodos producen valores de los intervalos que varían en función de la muestra. En la gráfica siguiente, se comparan los resultados de los distintos métodos aplicados a muestras de tamaño 30 de una N(100,5). Las lineas rojas indican el valor real del intervalo. En cada caso se analizan 1000 muestras.



Dependiendo de la muestra, el valor que se obtiene del intervalo es distinto. Las distribuciones que se muestran indican la variabilidad de los métodos y previenen acerca de la fiabilidad del análisis de muestras relativamente pequeñas. Para muestras grandes, en este caso n=300, los valores que se obtienen en distintas muestras están menos dispersos:



Los métodos de Bootstrap y Percentiles muestrales tienden a proporcionar resultados muy similares en ambos límites. Cuando se aplican a muestras de una distribución normal, el método de Percentiles muestrales y el método de Student no son del todo coincidentes. En la gráfica se muestran los resultados para el caso anterior. En cada gráfica, los puntos representan los resultados para la misma muestra mediante los métodos que se comparan El punto rojo representa el valor real del intervalo.



4 Intervalos de referencia versus valores de riesgo

Los valores de un intervalo de referencia indican solamente un rango de resultados que incluye un determinado porcentaje de la población. El hecho de que una persona presente valores fuera de dicho intervalo puede indicar, o no, una situación patológica. Por ejemplo, sin más información, los valores elevados de colesterol simplemente indicarían que la persona tiene valores extremos respecto a los observados en la población. Sin embargo, si disponemos de información que relaciona valores elevados de colesterol con riesgo cardiovascular, entonces debemos interpretar los resultados del laboratorio en función de dicho riesgo. En el capítulo dedicado a regresión logística exploraremos en parte este problema.

Como ejemplo, el análisis de riesgo cardiovascular suele referirse a la combinación de varios factores. Los índices SCORE i SCORE2, (F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders, D. Carballo, K.C. Koskinas, M. Bäck, et al. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J., 42 (2021), pp. 3227-3337), permiten calcular el riesgo de eventos CV en función de la edad, sexo, hábito fumador, presión sistólica y colesterol no-HDL, teniendo en cuenta el país (clasificados como bajo riesgo, moderado, alto).

SCORE2 & SCORE2-OP

10-year risk of (fatal and non-fatal) CV events in populations at low CVD risk

	<50 years	50-69 years	≥70 years
Green	<2.5%	<5%	<7.5%
Orange	2.5 to <7.5%	5 to <10%	7.5 to <15%
Red	≥7.5%	≥10%	≥15%

Non-HDL cholesterol: 3.0-3.9, 4.0-4.9, 5.0-5.9, 6.0-6.9 mmol/L (150, 200, 250 mg/dL)

SCORE2-OP

Age (y)	Systolic blood pressure (mmHg)	Women Non-smoking 3.0-3.9	Women Non-smoking 4.0-4.9	Women Non-smoking 5.0-5.9	Women Non-smoking 6.0-6.9	Women Smoking 3.0-3.9	Women Smoking 4.0-4.9	Women Smoking 5.0-5.9	Women Smoking 6.0-6.9	Men Non-smoking 3.0-3.9	Men Non-smoking 4.0-4.9	Men Non-smoking 5.0-5.9	Men Non-smoking 6.0-6.9	Men Smoking 3.0-3.9	Men Smoking 4.0-4.9	Men Smoking 5.0-5.9	Men Smoking 6.0-6.9
85-89	160-179	28	29	30	31	31	32	33	34	29	35	42	49	29	35	42	49
85-89	140-159	26	27	28	29	29	30	31	32	28	33	40	47	27	33	40	47
85-89	120-139	24	25	26	27	27	28	29	30	26	32	38	45	26	32	38	45
85-89	100-119	23	24	25	26	25	26	27	28	25	30	36	43	25	30	36	43
80-84	160-179	20	21	22	23	25	26	28	29	23	27	32	37	26	31	36	41
80-84	140-159	18	19	20	21	23	24	25	26	21	25	29	34	24	28	33	38
80-84	120-139	16	17	18	19	20	21	22	23	19	22	26	31	22	25	30	34
80-84	100-119	15	15	16	17	18	19	20	21	17	20	24	28	19	23	27	31
75-79	160-179	15	15	16	17	21	22	23	24	19	21	24	27	24	27	31	34
75-79	140-159	13	13	14	15	18	19	20	21	16	18	21	23	21	23	26	30
75-79	120-139	11	11	12	13	15	16	17	18	14	15	18	20	18	20	23	26
75-79	100-119	9	10	10	11	13	14	15	15	12	13	15	17	15	17	19	22
70-74	160-179	10	11	12	12	17	18	19	20	15	16	18	19	22	24	26	28
70-74	140-159	9	9	10	10	14	15	16	16	12	13	14	16	18	19	21	23
70-74	120-139	7	7	8	8	11	12	13	14	10	11	12	13	14	16	17	19
70-74	100-119	6	6	6	7	9	10	10	11	8	8	9	10	12	13	14	15

SCORE2

Age (y)	Systolic blood pressure (mmHg)	Women Non-smoking 3.0-3.9	Women Non-smoking 4.0-4.9	Women Non-smoking 5.0-5.9	Women Non-smoking 6.0-6.9	Women Smoking 3.0-3.9	Women Smoking 4.0-4.9	Women Smoking 5.0-5.9	Women Smoking 6.0-6.9	Men Non-smoking 3.0-3.9	Men Non-smoking 4.0-4.9	Men Non-smoking 5.0-5.9	Men Non-smoking 6.0-6.9	Men Smoking 3.0-3.9	Men Smoking 4.0-4.9	Men Smoking 5.0-5.9	Men Smoking 6.0-6.9
65-69	160-179	8	8	9	9	12	12	13	13	11	12	12	13	15	16	17	19
65-69	140-159	7	7	7	7	10	10	11	11	9	10	11	11	13	14	15	16
65-69	120-139	5	6	6	6	8	9	9	9	8	8	9	10	11	12	13	13
65-69	100-119	5	5	5	5	7	7	7	8	6	7	7	8	9	10	11	11
60-64	160-179	6	6	7	7	10	10	11	11	8	9	10	11	13	14	15	17
60-64	140-159	5	5	5	6	8	8	9	9	7	8	8	9	10	11	13	14
60-64	120-139	4	4	4	5	6	7	7	8	6	6	7	8	9	10	10	11
60-64	100-119	3	3	4	4	5	6	6	6	5	5	6	6	7	8	9	10
55-59	160-179	4	5	5	5	8	8	9	10	7	7	8	9	10	12	13	15
55-59	140-159	3	4	4	4	6	7	7	8	5	6	7	8	9	10	11	12
55-59	120-139	3	3	3	3	5	6	6	6	4	5	5	6	7	8	9	10
55-59	100-119	2	2	3	3	4	4	5	5	4	4	4	5	6	6	7	8
50-54	160-179	3	4	4	4	6	7	7	8	5	6	7	8	9	10	11	13
50-54	140-159	3	3	3	3	5	5	6	6	4	5	5	6	7	8	9	10
50-54	120-139	2	2	2	3	4	4	5	5	3	4	4	5	6	6	7	8
50-54	100-119	2	2	2	2	3	3	4	4	3	3	3	4	4	5	6	7
45-49	160-179	2	3	3	3	5	5	6	7	4	5	6	6	7	8	10	11
45-49	140-159	2	2	2	3	4	4	5	5	3	4	4	5	6	7	8	9
45-49	120-139	1	2	2	2	3	3	4	4	2	3	3	4	4	5	6	7
45-49	100-119	1	1	1	1	2	2	3	3	2	2	3	3	3	4	5	5
40-44	160-179	2	2	2	3	4	4	5	6	3	4	5	5	6	7	8	10
40-44	140-159	1	2	2	2	3	3	4	4	2	3	3	4	5	5	6	8
40-44	120-139	1	1	1	1	2	3	3	3	2	2	3	3	3	4	5	6
40-44	100-119	1	1	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	3	3	4	5

ESC