

Suplementos

Medwave 2016;16(Suppl 4):e6792 doi: 10.5867/medwave.2016.6792

Utilidad práctica de las funciones de riesgo cardiovascular

Practicality of cardiovascular risk functions

Autores: Jaume Marrugat[1], Roberto Elosua[1], Gloria Icaza[2], Alberto Morales-Salinas[3], Irene R. Dégano[1]

Filiación:

[1] Grupo de epidemiología y genética cardiovascular, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas, Barcelona, Cataluña, España

[2] Instituto de Matemática y Física, Universidad de Talca, Talca, Chile

[3] Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Villa Clara, Cuba

E-mail: jmarrugat@regicor.cat

Citación: Marrugat J, Elosua R, Icaza G, Morales-Salinas A, Dégano IR. Practicality of cardiovascular risk functions. *Medwave* 2016;16(Suppl 4):e6792 doi: 10.5867/medwave.2016.6792

Fecha de publicación: 13/12/2016

Palabras clave: cardiovascular risk, cardiovascular disease, risks factors

Resumen

Las estrategias de prevención de las enfermedades cardiovasculares necesitan refinamiento porque su incidencia se reduce muy lentamente. Las funciones de riesgo incorporaron los factores de riesgo clásicos (edad, sexo, consumo de tabaco, diabetes, presión arterial, y perfil lipídico básico) en cohortes seguidas generalmente más de 10 años. Son razonablemente precisas para el cribado poblacional del riesgo de enfermedad coronaria exigido en las guías de práctica clínica. Clasifican a los pacientes en niveles de riesgo para concentrar un mayor esfuerzo terapéutico y preventivo en los de mayor riesgo, y en los que el número necesario a tratar y el coste-efectividad son óptimos. Proporcionar el riesgo relativo y de la edad vascular al paciente, le motiva a cumplir seguir tratamientos y estilos de vida. Alrededor del 20% de la población de 35 a 74 años tiene riesgo intermedio y requiere reclasificación a alto o bajo riesgo porque concentra 35% de eventos poblacionales de enfermedad coronaria. Se ensayan nuevos biomarcadores (bioquímicos, genéticos o de imagen) para mejorar la precisión de las predicciones. Si los equipos informáticos de los sistemas de salud incorporaran el cálculo automatizado del riesgo se facilitaría la tarea preventiva del personal asistencial.

Abstract

Cardiovascular diseases prevention strategies require refinement because their incidence decreases very slowly. Risk functions were developed by including classical cardiovascular risk factors (age, sex, smoking, diabetes, blood pressure, and basic lipid profile) in cohorts followed more than 10 years. They are reasonably precise for population screening of, principally, coronary artery disease risk, required in all cardiovascular primary prevention clinical guidelines. Coronary artery disease risk functions classify patients in risk strata to concentrate the maximum therapeutic and life style effort in the highest risk groups, in which the number needed to treat and cost-effectiveness are optimal. By communicating the relative risk and vascular age to patients, increased motivation to comply with the proposed drug and life-style modifications can be achieved. Approximately 20% of the population 35 to 74 years old has an intermediate risk that requires reclassification into high or low risk because they concentrate 35% of population coronary artery disease events. Several biomarkers (biochemical, genetic or imaging) are being tested to improve coronary artery disease risk functions precision. Computerized systems of health facilities should incorporate, automated risk calculation in order to support the preventive task of health care providers.

Introducción

Las estrategias diseñadas para prevenir las enfermedades cardiovasculares, y en particular las coronarias tienen que ser bienvenidas porque éstas siguen constituyendo la principal causa de muerte sin que apenas haya cambiado su incidencia en los últimos 30 años [1],[2].

Además de las estrategias poblacionales, las sociedades americana y europea de cardiología recomiendan estrategias individuales para prevenir las enfermedades cardiovasculares. Esta aproximación individual se fundamenta en la identificación de individuos de alto riesgo mediante el uso de ecuaciones predictivas a nivel individual [3],[4].

Factores de riesgo

Cuando se inició el estudio de Framingham en 1948, el concepto dominante era que había que encontrar un elemento causal único suficiente para producir enfermedad coronaria. Sin embargo, pronto se dieron cuenta de que sólo sería posible sugerir la asociación de varios factores con la aparición de la enfermedad, lo cual dio lugar al concepto de factor predisponente o "factor de riesgo," término acuñado sin duda en el Estudio de Framingham [5]. En cada caso, la contribución al riesgo impuesta por un factor de riesgo mayor variaba substancialmente con la carga de los otros factores de riesgo que lo acompañaban. De ahí que hubiera que recurrir a funciones multivariantes para una estimación más precisa del riesgo global [6].

La mayoría de funciones basan su estimación en los niveles de los factores de riesgo mayores: edad, sexo, tabaco, colesterol total y de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), presión arterial y en algunos casos si no existen funciones específicas, la diabetes. El perfil lipídico y la presión arterial están típicamente categorizados por niveles.

¿Predicción de enfermedad cardiovascular o coronaria?

Las funciones que predicen el riesgo con mayor precisión y fiabilidad son aquellas que se centran en la enfermedad coronaria. Las funciones que predicen ictus y otras enfermedades vasculares se centran principalmente en un solo factor por la fuerza de la asociación existente (por ejemplo, el tabaco en la arteriopatía periférica o la presión arterial en el ictus isquémico). Estas, o resultan más fáciles de abordar tratando el factor en cuestión, o son muy inespecíficas por las múltiples etiologías existentes (como la insuficiencia cardíaca) o por su localización (aneurismas de aorta u otras). En trabajos que han desarrollado nuevas funciones como FRESCO (Función de Riesgo ESpañola de acontecimientos Coronarios y Otros), se ha establecido que la precisión y fiabilidad disminuyen si se intenta combinar la predicción de ictus y de enfermedad coronaria en la

misma función [7]. De hecho, algunas funciones excluyen de su predicción los eventos cardiovasculares no mortales como la función de SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), que establece el riesgo de muerte cardiovascular (un heterogéneo conjunto de patologías más o menos relacionadas con la arteriosclerosis) a 10 años [8].

Para la correcta interpretación del riesgo estimado de enfermedad coronaria se requiere una definición precisa de las expresiones o acontecimientos que incluye cada función. Las estimaciones de Framingham tradicionalmente predicen todas las expresiones de enfermedad coronaria: angina *pectoris*, infarto de miocardio sintomático y asintomático, angina inestable, y muerte por enfermedad coronaria.

Se ha establecido que para estimar el riesgo cardiovascular (ictus y enfermedad coronaria) con la función de Framingham adaptada a España tendríamos que multiplicar el riesgo de enfermedad coronaria por 2,1 [9].

Objeto de la estimación del riesgo de enfermedad coronaria

Las funciones de riesgo permiten identificar a individuos con alto riesgo de presentar enfermedad coronaria, que se pueden beneficiar de estrategias preventivas intensas como las medidas farmacológicas y de estilos de vida, para disminuir el riesgo, y así retrasar o reducir la incidencia de enfermedad coronaria [10]. Las funciones de riesgo se diseñaron para estimar el riesgo coronario global, que mejoró la estrategia del mero abordaje individual de los factores de riesgo cardiovascular [11]. Estos instrumentos se elaboran a partir de estudios de cohortes seguidas 10 años o más, y permiten estimar el riesgo de padecer una enfermedad coronaria en ese periodo [7]. En consecuencia, el riesgo coronario establece la probabilidad de presentar un acontecimiento coronario en un determinado periodo de tiempo, generalmente 5 o 10 años. La Tabla 1 resume los objetivos asistenciales de estimar el riesgo cardiovascular o coronario que se han enumerado.

La estimación del riesgo de enfermedad coronaria se ha impuesto en todas las guías de práctica clínica de prevención para el tratamiento de la hipertensión arterial pero muy particularmente para el manejo farmacológico de la dislipemia en pacientes libres de síntomas de enfermedad cardiovascular, es decir, en prevención primaria [4].

El riesgo de enfermedad coronaria se estimó en los años 80 y 90 casi exclusivamente con la función de Framingham, por su enorme impacto en el conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular y su papel predictivo de la enfermedad.

1. Clasificar a los pacientes en niveles de riesgo para concentrar un mayor esfuerzo terapéutico y preventivo en los que
 - a. tienen más riesgo,
 - b. en los subgrupos de la población en los que el número de pacientes necesario a tratar (NNT) para prevenir un acontecimiento cardiovascular es menor,
 - c. el esfuerzo médico y terapéutico es más coste-efectivo.
2. Motivar a los pacientes a enfrentarse a su situación de riesgo y a cumplir las medidas farmacológicas y de estilos de vida. El riesgo absoluto se puede acompañar de la comunicación del riesgo relativo y de la edad vascular que corresponden al riesgo absoluto para conseguir una mayor motivación [12].
3. Evaluar la evolución del riesgo cardiovascular, en respuesta a las medidas preventivas implementadas sobre los factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 1. El objetivo de la estimación del riesgo cardiovascular o coronario.

Motivar a los médicos en el futuro inmediato

Cómo motivar mejor a los médicos en la tarea de adoptar decisiones basadas en el cálculo de riesgo cardiovascular o coronario es un problema irresoluto, cuya salida seguramente pasa por la implementación del cálculo automatizado en los sistemas informáticos que asisten a los médicos en el manejo de sus pacientes [13]. El abordaje preventivo es predominantemente oportunista; es decir, cuando el médico está atendiendo al paciente por cualquier motivo que no sea determinar su riesgo de enfermedad coronaria. No es disparatado pensar en sistemas informáticos que detecten que el paciente que está visitando el médico no dispone de medidas de presión arterial o de perfil lipídico, o incluso de consumo de tabaco recientes y sugiera al clínico que los solicite. Una vez disponibles en el sistema informático, éste estimará el riesgo de enfermedad coronaria y se lo mostrará al médico. Adicionalmente, el sistema informático puede listar los pacientes del riesgo intermedio o alto para que el médico decida si debe citarlos a control.

Evolución de las funciones de riesgo de enfermedad coronaria

La estimación del riesgo de enfermedad coronaria mediante la función original de Framingham tiene limitaciones en la zona Mediterránea [14],[15]. Sin embargo, gracias a la recalibración de la función de Framingham propuestas por sus investigadores [16] ha sido posible adaptarlas a las características de incidencia de enfermedad coronaria y de prevalencia de factores de riesgo de varias poblaciones [16],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23]. Este tipo de adaptaciones es particularmente importante y útil para regiones que no dispongan de sus propios estudios de cohorte, pero que puedan estimar fiablemente la prevalencia de los factores de riesgo y la incidencia de enfermedad coronaria en su población.

La función de Framingham sigue siendo actualmente uno de los mejores métodos de estimación del riesgo de enfermedad coronaria (angina de pecho, infarto de miocardio y muerte coronaria) ya que cuenta con los coeficientes observados cuando no existían tratamientos para los factores de riesgo lipídicos y de presión arterial [11]. La función de Framingham se recomienda

principalmente en Estados Unidos. En Europa, se recomiendan tanto la función de SCORE, que se desarrolló con datos de cohortes de toda Europa, como otras funciones desarrolladas en regiones específicas como QRISK (Reino Unido), CUORE (Italia) y Framingham-REGICOR (España) [4],[24].

Se ha propuesto y probado la contribución de nuevos factores y biomarcadores de riesgo que también se asocian con la enfermedad cardiovascular, como la obesidad, la historia familiar de enfermedad coronaria prematura, la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la hipertrigliceridemia, la lipoproteína a, el fibrinógeno, la homocisteína y otros biomarcadores de inflamación y oxidación. Lamentablemente, su contribución en términos de reclasificación no es muy significativa [24],[25]. En algunos casos el alto coste y en otros el bajo rendimiento han apartado estos factores de las líneas de investigación en la mejora de las funciones de riesgo de enfermedad coronaria [26]. A pesar de estas noticias algo desalentadoras, la inclusión en las funciones de riesgo de enfermedad coronaria de factores genéticos junto a los factores clásicos ha mostrado una capacidad de reclasificación significativa de casi el 20% de pacientes de riesgo intermedio a alto [27],[28].

Uno de los problemas clásicos de las funciones de riesgo de enfermedad coronaria es el hecho de que aproximadamente un 20% de la población presenta un riesgo intermedio. Esto se traduce en un número de casos de enfermedad coronaria que se presentan en este grupo relativamente numeroso pero de riesgo moderado: aproximadamente un 30% de los acontecimientos de enfermedad coronaria se producen en este grupo [29]. Es necesario por lo tanto aplicar el juicio clínico a las personas de este grupo para determinar si es coste-efectivo realizar una intervención y si el número necesario a tratar es aceptable. De hecho, el estudio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) ha aportado nuevos datos que sugieren que el esfuerzo podría merecer la pena [30],[31]. Para ello es necesario juzgar aspectos del riesgo cardiovascular que no se tienen en cuenta en las funciones de riesgo como los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad > 1g/l, lipoproteína(a) > 30 UI, historia

familiar de enfermedad cardiovascular precoz, obesidad (índice de masa corporal > 30), microalbuminuria o insuficiencia renal, dieta inadecuada (existen cuestionarios breves de adherencia a la dieta mediterránea auto-administrados) [32], ejercicio insuficiente (existen cuestionarios breves de actividad física semanal) [33], o perfil genético adverso (predisposición / carga genética). Medidas de daño vascular preclínico como la determinación del calcio intra-coronario, el índice tobillo-brazo y la detección de placas en la arteria carótida se recomiendan actualmente en las guías de práctica clínica para afinar en la predicción del riesgo [4], [26]. Sin embargo, no está claro para todas estas medidas, la capacidad de reclasificación de los individuos según su riesgo cardiovascular. Mientras la presencia de placa en la arteria carótida se considera un modificador de riesgo en algunos casos, existe controversia en cuanto al potencial del índice tobillo-brazo para reclasificar individuos en diferentes categorías de riesgo [4].

Intervalos de edad considerados en las funciones de riesgo

La mayoría de funciones de riesgo de enfermedad coronaria incluyen predicciones para población de 35 a 64 o 74 años. No tiene mucho sentido aplicar las funciones por debajo de los 35 años debido al bajísimo riesgo de esta población tan joven a diez años. En cambio hay bastante consenso en las propuestas destinadas a ampliar la evaluación hasta los 79 [7] o incluso más allá [34] atendiendo a la expansión de la esperanza de vida en los países desarrollados.

Conclusiones

No hay estudios, ensayos clínicos, por ejemplo, que demuestren que decidir la terapia preventiva sobre la base del riesgo cardiovascular global sea eficaz y, menos aún, que demuestren que debe reducirse el riesgo global en lugar del que representa cada uno de sus factores. Aunque se esperaría que si se hicieran dichos estudios, estos concluirían que es más efectivo reducir el riesgo global, sería útil que existieran para poder sustentar de forma clara las actuales recomendaciones internacionales.

En las funciones de riesgo no se tienen en cuenta factores socio-culturales que han demostrado consistentemente su asociación con las enfermedades cardiovasculares y con la prevalencia y efecto de los factores de riesgo.

Las guías de práctica clínica se inclinan por proporcionar funciones de riesgo adaptadas para el nivel de riesgo poblacional de cada país o las desarrolladas en estos [4]. Ninguna función de riesgo es generalizable ya que su precisión y fiabilidad dependen de la prevalencia de factores de riesgo e incidencia de la enfermedad coronaria del lugar en el que vayan a aplicarse.

En definitiva, el estudio y desarrollo de las funciones de riesgo de enfermedad coronaria tienen el reto que perfeccionarse, adaptarse a las poblaciones que las van a usar, desarrollarse en nuevas cohortes en las que habrá que tener en cuenta los tratamientos de los participantes, e incluirse en los sistemas informáticos asistenciales para que las estimaciones se realicen automáticamente y

proporcionen ayuda, más que una carga suplementaria de trabajo a los profesionales. El juicio clínico debe contribuir a reclasificar a los pacientes de riesgo intermedio (también denominado moderado) que permitan mejorar las intervenciones de forma que optimicen el número necesario a tratar. El acceso y abaratamiento de las técnicas de imagen como la resonancia nuclear magnética y la tomografía axial computarizada multi-detector con contraste, que permitan visualizar no invasivamente el árbol vascular coronario, deberían poder utilizarse para mejorar la precisión, la fiabilidad y la sensibilidad para detectar a los sujetos vulnerables candidatos a manejo preventivo intensivo.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por Medwave, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del reporte; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la Revista.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Referencias

1. INEbase. Instituto Nacional de Estadística (INE) [on line]. | [Link](#) |
2. Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferrières J, Kirchberger I, Laks T, et al. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart*. 2015 Sep;101(17):1413-21. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-45. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart

- disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961 Jul;55:33-50. | [PubMed](#) |
6. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis.* 1967 Jul;20(7):511-24. | [PubMed](#) |
 7. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESCO Study. *Prev Med.* 2014 Apr;61:66-74. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 8. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003 Jun;24(11):987-1003. | [PubMed](#) |
 9. Baena-Díez JM, García-Lareo M, de la Poza-Abad M, Hernández-Ibáñez R, Muñoz-Rubio A, García-Rey Z. [Estimation of overall cardiovascular risk from coronary risk. A cohort study]. *Med Clin (Barc).* 2006 Jun 3;127(1):8-10. | [PubMed](#) |
 10. Marrugat J, Sala J, Elosua R, Ramos R, Baena-Díez JM. [Cardiovascular prevention: current progress and the long road to travel]. *Rev Esp Cardiol.* 2010 Jun;63 Suppl 2:49-54. | [PubMed](#) |
 11. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998 May 12;97(18):1837-47. | [PubMed](#) |
 12. Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, Bannasar-Veny M, Campos I, Vicente-Herrero T, et al. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 Mar;22(3):389-96. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 13. Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L, Wilson PW. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. *Am Heart J.* 2004 Jul;148(1):16-26. | [PubMed](#) |
 14. Menotti A, Lanti M, Puuddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart.* 2000 Sep;84(3):238-44. | [PubMed](#) |
 15. Comín E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gené-Badía J, et al. [Estimating cardiovascular risk in Spain using different algorithms]. *Rev Esp Cardiol.* 2007 Jul;60(7):693-702. | [PubMed](#) |
 16. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group.. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA.* 2001 Jul 11;286(2):180-7. | [PubMed](#) |
 17. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003 Aug;57(8):634-8. | [PubMed](#) |
 18. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. *Rev Esp Cardiol.* 2003 Mar;56(3):253-61. | [PubMed](#) |
 19. 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 Jan;61(1):40-7. | [PubMed](#) |
 20. Icaza G, Núñez L, Marrugat J, Mujica V, Escobar MC, Jiménez AL, et al. [Estimation of coronary heart disease risk in Chilean subjects based on adapted Framingham equations]. *Rev Med Chil.* 2009 Oct;137(10):1273-82. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 21. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, Wu Z, Wang W, Sun J, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA.* 2004 Jun 2;291(21):2591-9. | [PubMed](#) |
 22. González-Diego P, Moreno-Iribas C, Guembe MJ, Viñes JJ, Vila J. Adaptation of the Framingham-Wilson coronary risk equation for the population of Navarra(RICORNA). *Rev Esp Cardiol.* 2009 Aug;62(8):875-85. | [PubMed](#) |
 23. Marques-Vidal P, Rodondi N, Bochud M, Chiolerio A, Pécoud A, Hayoz D, et al. Predictive accuracy of original and recalibrated Framingham risk score in the Swiss population. *Int J Cardiol.* 2009 Apr 17;133(3):346-53. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 24. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 PtB):2935-59. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 25. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006 Dec 21;355(25):2631-9. | [PubMed](#) |
 26. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, Havulinna AS, Kee F, Tunstall-Pedoe H, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation.* 2010 Jun 8;121(22):2388-97. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 27. Lluís-Ganella C, Lucas G, Subirana I, Sentí M, Jimenez-Conde J, Marrugat J, et al. Additive effect of multiple genetic variants on the risk of coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol.* 2010 Aug;63(8):925-33. | [PubMed](#) |
 28. 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 Jun;222(2):456-63. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 29. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012 Oct 4;367(14):1310-20. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 30. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016 May 26;374(21):2009-20. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 31. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016 May 26;374(21):2021-31. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

- 32.Schröder H, Benitez Arciniega A, Soler C, Covas MI, Baena-Díez JM, Marrugat J, et al. Validity of two short screeners for diet quality in time-limited settings. Public Health Nutr. 2012 Apr;15(4):618-26. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- 33.Molina L, Sarmiento M, Peñafiel J, Donaire D, Garcia-Aymerich J, Gomez M, Ble M, Ruiz S, Frances A, Schröder H, Marrugat J, Elosua R. Validation of a short physical activity screening tool for the adult population: the REGICOR questionnaire. PLOS-ONE 2016 in press
- 34.Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. Eur J Prev Cardiol. 2016 Jul;23(10):1093-103. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas
Doctor Aiguader 88
Barcelona
Cataluña
España



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.