

## Artículo original

## Rendimiento y validación del Test del Corazón Saludable para la predicción de mortalidad cardiovascular en población mediterránea a escala nacional

Mercedes Sotos-Prieto<sup>a,b,c,d,\*</sup>, Mario Delgado-Velandia<sup>a,b</sup>, Borja M. Fernández-Felix<sup>b,e</sup>, Javier Zamora<sup>b,e,f</sup>, Rosario Ortolá<sup>a,b</sup>, Esther García-Esquinas<sup>a,b,g</sup>, Eric B. Rimm<sup>h,i</sup> y Fernando Rodríguez-Artalejo<sup>a,b,c</sup><sup>a</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España<sup>b</sup> Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España<sup>c</sup> Instituto Madrileño de Estudios Avanzados - Alimentación (IMDEA-Food Institute), Campus de Excelencia Internacional de la Universidad Autónoma de Madrid y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CEI UAM+CSIC), Madrid, España<sup>d</sup> Department of Environmental Health, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos<sup>e</sup> Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España<sup>f</sup> World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Global Women's Health, Institute of Metabolism and Systems Research, University of Birmingham, Birmingham, Estados Unidos<sup>g</sup> Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España<sup>h</sup> Department of Nutrition, Harvard TH Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos<sup>i</sup> Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham & Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

## Historia del artículo:

Recibido el 25 de julio de 2022

Aceptado el 26 de octubre de 2022

On-line el 23 de febrero de 2023

## Palabras clave:

Estilo de vida

Prevención primordial

Puntaje de riesgo cardiovascular

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El Test del Corazón Saludable (TCS) es una ecuación basada en el estilo de vida para predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Se desconoce su validez fuera de población norteamericana. Este estudio evaluó el rendimiento y la validación externa del TCS para estimar la mortalidad cardiovascular en población adulta representativa de España.**Métodos:** Usamos la cohorte ENRICA, compuesta por 10.228 participantes libres de enfermedad crónica y representativos de la población española  $\geq 18$  años, reclutados en 2008-2010 y seguidos hasta 2020. El TCS incluye índice de masa corporal, alcohol, actividad física, tabaco y dieta y se calculó utilizando los beta-coeficientes específicos para cada sexo de las cohortes de desarrollo originales. La discriminación del modelo se evaluó utilizando el estadístico C-Harrell y C-Gonen, y la calibración se evaluó mediante gráficos de calibración.**Resultados:** Tras 11,8 años de seguimiento, se determinaron 110 muertes por ECV. La discriminación del TCS fue similar para mujeres (C-Harrell = 0,91; IC95%, 0,87-0,95; C-Gonen-Heller = 0,85; IC95%, 0,83-0,88) y hombres (C-Harrell = 0,91; IC95%, 0,88-0,94; C-Gonen-Heller = 0,85; IC95%, 0,83-0,88). Después de recalibrar por la supervivencia basal específica de nuestra población, la calibración fue óptima para: a) todos los deciles de riesgo de ECV pronosticado excepto el más alto, donde TCS subestimó el riesgo y b) todos los grupos de edad excepto para 70 o más años, donde hubo una subestimación.**Conclusiones:** En esta cohorte española, el TCS mostró una buena discriminación y calibración para predecir muerte por ECV. Su rendimiento en otras poblaciones europeas y su implementación en el entorno clínico requiere investigación.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Performance and validation of the Healthy Heart Score model for predicting 12-year cardiovascular mortality in a nationwide Mediterranean population

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The Healthy Heart Score (HHS) is a lifestyle-based equation for predicting cardiovascular disease (CVD) risk and may serve as a tool in primordial prevention. However, its performance outside North American populations is unknown. This study assessed the performance of the HHS for estimating CVD mortality in the adult population of Spain.**Methods:** We analyzed data from the ENRICA cohort, comprising 10 228 participants free of chronic disease and representative of the Spanish population aged  $\geq 18$ -years, who were recruited from 2008 to 2010 and were followed up to 2020. The HHS includes body mass index, alcohol, physical activity, smoking, and a 5-component dietary score. The HHS was calculated at baseline using the sex-specific beta coefficients from the original development cohorts. Model discrimination was assessed using the Harrell c-statistic and Gonen-Heller c-statistic for survival data, and calibration was evaluated through calibration plots.

## Keywords:

Lifestyle

Primordial prevention

Cardiovascular risk score

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mercedes.sotos@uam.es (M. Sotos-Prieto).

**Results:** After a median follow-up of 11.8 years, 110 CVD deaths were ascertained. The discrimination of the HHS was similar for women (Harrell c, 0.91; 95%CI, 0.87-0.95; Gonen-Heller-c, 0.85; 95%CI, 0.83-0.88) and men (Harrell c, 0.91; 95%CI, 0.88-0.94; Gonen-Heller c: 0.85; 95%CI, 0.83-0.88). After recalibration by the sex-specific baseline survival function, the calibration became optimal for: a) all deciles of predicted CVD risk except the highest decile, where HHS underestimated the risk, and b) all age groups except 70 years and older, where there was an underestimation.

**Conclusions:** In this Spanish cohort, the HHS showed good discrimination and calibration for predicting CVD death. The performance of HHS in other European populations and its implementation in the clinical setting warrants further investigation.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

IMC: índice de masa corporal  
ECV: enfermedad cardiovascular  
TCS: test del corazón saludable  
MET: equivalente metabólico

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de carga de enfermedad en todo el mundo, con repercusiones en millones de vidas de personas cada día, y representa alrededor de una tercera parte del total de muertes que se producen<sup>1,2</sup>. Esto continúa siendo evidente a pesar del descenso de la mortalidad por ECV a lo largo de las últimas décadas en muchos países gracias a la mejora de la prevención primaria y del tratamiento de la enfermedad<sup>3</sup>. Esto último supone generalmente la prescripción de un tratamiento farmacológico; sin embargo, esta práctica es costosa, tiene efectos adversos bien conocidos y no elimina por completo los efectos nocivos de haber desarrollado factores de riesgo biológicos<sup>4</sup>. Además, se está observando una cierta desaceleración del descenso de la ECV en diversas regiones del mundo, lo cual podría deberse en parte a la epidemia de obesidad<sup>3</sup>. Dado que la obesidad se debe en su mayor parte a las conductas poco saludables, y puesto que la efectividad a largo plazo del tratamiento de la obesidad no está clara, el avance en el control de la ECV tiene que centrarse en mayor medida en la prevención primordial a través de intervenciones en el estilo de vida.

Existen muchos instrumentos para calcular el riesgo de ECV basándose en los factores de riesgo (por ejemplo, tabaquismo, presión arterial y lípidos sanguíneos), como las ecuaciones de Framingham, FRESCO, GLOBORISK, SCORE o Pooled Cohort<sup>5-12</sup>. La Sociedad Europea de Cardiología, la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* respaldan este tipo de instrumentos en sus guías de práctica clínica. Sin embargo, la aterosclerosis, que es un precursor de la ECV, se desarrolla a lo largo de décadas<sup>13</sup>, y los factores de riesgo biológicos en la edad media de la vida se asocian a un riesgo a corto plazo sustancial de ECV<sup>14,15</sup>. En cambio, los modelos de riesgo que incluyen tan solo las conductas de estilo de vida son escasos, se centran en el riesgo de ECV a largo plazo y son más apropiados para la prevención primordial de la ECV. El Test del Corazón Saludable (TCS) es un instrumento para predecir el riesgo de ECV a 20 años basándose en 9 factores del estilo de vida modificables: tabaquismo, consumo de alcohol, índice de masa corporal (IMC), actividad física y 5 componentes de la dieta. Este instrumento ha sido desarrollado y validado en 2 cohortes de gran tamaño formadas por profesionales de la salud (*Nurses' Health Study* [NHS] y *Health Professionals Follow-up Study* [HPFS]) y ha mostrado una buena discriminación, ajuste y calibración<sup>16</sup>.

Además, el TCS mostró un rendimiento moderadamente bueno en otra población externa, de menor edad, y sobre todo en las personas sin factores de riesgo clínico y en personas de raza caucásica en comparación con las de raza negra<sup>17</sup>, pero no pareció mejorar la predicción de eventos de ECV en la edad media de la vida más allá de lo que se consigue con tan solo la edad en personas afroamericanas<sup>18</sup>.

Para que el TCS tenga difusión y sea utilizado, es importante mostrar su validez en otras poblaciones, aparte de las de Norteamérica. Así pues, el objetivo de este estudio fue evaluar el rendimiento del TCS para estimar la mortalidad por ECV en la población adulta de España; esto tiene interés ya que, a diferencia de lo que ocurre en la población de los Estados Unidos, España y otros países mediterráneos tienen una mortalidad por ECV más baja. De hecho, la mortalidad por ECV estandarizada según la edad en 2019 en España fue de 107/100.000 habitantes, en comparación con la de 157/100.000 en los Estados Unidos<sup>19</sup>.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio y participantes

Los datos se obtuvieron de los participantes en el estudio ENRICA, un estudio de cohorte prospectivo diseñado para investigar los factores de riesgo de ECV<sup>20</sup>. El estudio incluye un total de 13.105 personas representativas de la población española de edad igual o superior a 18 años, no institucionalizada. Información detallada sobre el diseño del estudio y la obtención de los datos se ha publicado anteriormente<sup>20</sup>. La obtención inicial de los datos se llevó a cabo entre junio de 2008 y octubre de 2010 en 3 pasos secuenciales<sup>20</sup>. La recogida de datos se hizo en 3 etapas secuenciales. En primer lugar, se realizó una entrevista telefónica, a cargo de personal especialmente formado para ello, sobre los factores sociodemográficos, los factores de riesgo de ECV, las conductas de salud y la morbilidad. En segundo lugar, enfermeras especialmente formadas para ello obtuvieron muestras de sangre y orina en una primera visita domiciliaria; y por último, se realizó una exploración física y una anamnesis presencial sobre los antecedentes alimentarios a través de una historia dietética en una segunda visita domiciliaria<sup>20</sup>.

### Test del Corazón Saludable

El TCS se desarrolló para predecir el riesgo de ECV a 20 años por separado para mujeres y varones<sup>16</sup>. Este instrumento utilizó un modelo con un número de factores limitado, en vez de un modelo exhaustivo, para predecir el riesgo de ECV, y se seleccionaron los siguientes 9 componentes: tabaquismo, IMC, actividad física, consumo de fibra de cereales, frutas y verduras, carnes rojas y procesadas, frutos secos, bebidas azucaradas y consumo de alcohol

(figura 1 del material adicional). Todos los datos necesarios se obtuvieron de los coeficientes beta originales, específicos de cada sexo, del estudio ENRICA, y se midieron en la situación inicial (2008-2010). Los componentes alimentarios del TCS se estimaron para el consumo de alimentos a lo largo del año anterior, que se obtuvo a partir de una historia dietética electrónica validada<sup>21</sup>, en el que los participantes podían notificar hasta 861 alimentos y recetas de consumo frecuente en España. El tamaño de las raciones se estimó con la ayuda de 127 fotografías digitalizadas y con mediciones realizadas en el domicilio. La actividad física en el tiempo libre se evaluó con la versión española validada del cuestionario de la cohorte EPIC<sup>22</sup>, que se utilizó para calcular la actividad física de intensidad moderada a vigorosa (3 a 6 equivalentes metabólicos). El IMC se calculó mediante el peso (en kilogramos) dividido por la altura (en metros) al cuadrado. Los gramos de alcohol consumidos se estimaron a partir de la historia dietética con el empleo de tablas estándares de composición de los alimentos<sup>21</sup>. La información proporcionada por cada participante respecto a edad, sexo y hábito tabáquico se obtuvo durante la entrevista telefónica. Por último, un TCS global alto indicaba un mayor riesgo de ECV.

### Determinación de la mortalidad cardiovascular

El criterio de valoración principal de este estudio fue la muerte por ECV; la muerte por cualquier causa fue un criterio de valoración secundario. La situación vital y la fecha de la muerte se obtuvieron del Índice de Mortalidad Nacional de España, mientras que la causa de la muerte se obtuvo de los certificados de defunción recogidos por el Instituto Nacional de Estadística de España<sup>23</sup>; la asignación de códigos a las causas de muerte la realizaron nosólogos especialmente formados para ello, utilizando la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión<sup>24</sup>. Consideramos muertes causadas por ECV aquellas a las que se asignaron los códigos I00 a I99. El emparejamiento de los datos de las bases de datos lo realizaron investigadores que no conocían los datos relativos a los factores predictivos, utilizando combinaciones de nombre y apellido, las fechas de nacimiento y el número del documento nacional de identidad<sup>25</sup>. La duración del seguimiento fue el tiempo transcurrido entre la entrevista telefónica y la fecha de muerte o la censura para los datos administrativos (31 de diciembre de 2020, para la mortalidad por ECV; 31 de enero de 2022 para la mortalidad por cualquier causa), lo que sucediera antes.

### Métodos estadísticos

Utilizamos un enfoque de análisis de casos completos, con el empleo de todas las observaciones disponibles con datos completos sobre las variables de exposición y los factores predictivos. Así pues, de los 13.105 participantes, se excluyó de forma secuencial a aquellos para los que no se disponía de datos sobre el hábito tabáquico ( $n = 43$ ), el IMC ( $n = 952$ ), el consumo de alcohol ( $n = 111$ ) o el consumo energético ( $n = 58$ ), con lo que quedó una primera muestra de análisis (denominada en adelante cohorte global) de 11.941 participantes (figura 2 del material adicional). Se obtuvo una segunda muestra de análisis mediante la exclusión adicional de los participantes con enfermedades crónicas en la situación inicial (diabetes tipo 2 [ $n = 790$ ], ECV [ $n = 192$ ], enfermedad pulmonar [ $n = 642$ ], cáncer [ $n = 89$ ]), con lo que quedaron 10.228 participantes (4.794 varones, 5.434 mujeres) (figura 2 del material adicional). Las características de los participantes se resumieron mediante estadística descriptiva, con el empleo de la media  $\pm$  desviación estándar (DE) para las

variables continuas, y de las frecuencias absolutas y relativas para las variables discretas.

El rendimiento del TCS en los participantes en el ENRICA en cuanto a la predicción de la mortalidad por ECV a 12 años se estimó con el empleo de coeficientes beta específicos para cada sexo (figura 1 del material adicional), y partiendo del supuesto de la mitad del riesgo existente en la situación inicial, obtenido en el NHS (mujeres) y en el HPFS (varones), dada la diferencia de seguimiento (12 años frente a 20 años). La evaluación del rendimiento se basó en la discriminación y la calibración del modelo. La discriminación del modelo se evaluó con el empleo del estadístico C de Harrell para los datos de supervivencia y su intervalo de confianza del 95%, con valores entre 0 y 1 (los valores más próximos a 1 indicaban una mejor discriminación). Calculamos también el estadístico C de Gonen-Heller con su intervalo de confianza del 95% para tener en cuenta el posible sesgo debido al patrón de censura para el análisis, tal como se ha sugerido anteriormente<sup>26</sup>. La calibración del modelo se evaluó mediante las pendientes de calibración y se visualizó mediante gráficos de calibración que muestran el riesgo predicho medio frente al riesgo observado, en deciles. Dado que el modelo del TCS se desarrolló para un riesgo a más largo plazo (20 años), para la incidencia de la ECV, y en una población con un riesgo basal diferente del de España, consideramos la recalibración basada en el riesgo basal en nuestra población, sin modificar los coeficientes beta específicos (figura 3 del material adicional). Estimamos la calibración y la discriminación del modelo para el TCS calibrado utilizando los mismos métodos. Por último, evaluamos el rendimiento de la calibración del modelo del TCS y del modelo del TCS-enfermedad cardiovascular modificado (ECVm) por grupos de edad.

Llevamos a cabo varios análisis de sensibilidad: evaluamos el rendimiento de la calibración del TCS y del TCS-ECVm según las categorías de riesgo definidas por la guía de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>27</sup>. Además, estimamos el rendimiento del modelo para varios escenarios, partiendo de los siguientes supuestos: a) todos los eventos se producían en los primeros 12 años de seguimiento (es decir, la misma supervivencia sin ECV basal a los 12 años que a los 20 años [0,966 en las mujeres y 0,964 en los varones]), y b) todos los eventos se producían después de transcurridos 12 años de seguimiento (es decir, supervivencia sin ECV basal a los 12 años próxima al valor de 1). Por último, repetimos todos los procedimientos descritos para evaluar el rendimiento predictivo del TCS sobre la mortalidad por cualquier causa.

Los análisis se llevaron a cabo con el empleo del programa Stata versión 16.0 (Stata-Corp LLC, College Station, Estados Unidos). Todos los valores de  $p$  se consideraron estadísticamente significativos para  $p < 0,05$  (bilateral).

### Ética

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz de Madrid (registro del ensayo: NCT02804672), y los participantes en el estudio dieron su consentimiento informado por escrito.

## RESULTADOS

### Características iniciales

Las características iniciales del total de los 11.941 participantes, los 10.228 participantes sin enfermedades crónicas y los participantes excluidos se presentan en la tabla 1. La media de edad en la situación inicial fue de  $47,1 \pm 16,5$  años en los varones y de  $47,7 \pm 16,9$  años en las mujeres en la cohorte global, mientras que fue

**Tabla 1**  
Características basales de los participantes de la cohorte del estudio ENRICA según el sexo<sup>a</sup>

	Cohorte global			Participantes sin enfermedades crónicas previas <sup>b</sup>			Excluidos <sup>c</sup>
	Total	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
Participantes	11.941 (100)	5.649 (47)	6.292 (53)	10.228 (100)	4.794 (47)	5.434 (53)	1.164 (100)
Edad, años	47,4 ± 16,7	47,1 ± 16,5	47,7 ± 16,9	45,7 ± 16,1	45,3 ± 15,8	46,1 ± 16,3	45,8 ± 17,4
<b>Tabaquismo</b>							
Nunca han fumado	5.687 (48)	2.185 (39)	3.502 (56)	4.888 (48)	1.928 (40)	2.960 (54)	520 (45)
Exfumadores	3.024 (25)	1.818 (32)	1.206 (19)	2.492 (24)	1.426 (30)	1.066 (20)	263 (23)
Fumadores actuales	3.230 (27)	1.646 (29)	1.584 (25)	2.848 (28)	1.440 (30)	1.408 (26)	338 (29)
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	26,8 ± 4,7	27,5 ± 4,0	26,2 ± 5,1	26,5 ± 4,5	27,2 ± 3,9	25,9 ± 4,8	27,2 ± 5,1
Actividad física, h/sem	3,0 ± 3,6	4,2 ± 4,2	1,9 ± 2,3	3,1 ± 3,6	4,4 ± 4,2	1,9 ± 2,3	2,8 ± 3,6
Alcohol, g/d	8,8 ± 15,5	13,6 ± 19,0	4,4 ± 9,6	8,7 ± 15,3	13,5 ± 18,9	4,5 ± 9,5	8,9 ± 22,3
<b>Componentes de la dieta, ración/d</b>							
Frutas y verduras	3,1 ± 1,7	3,0 ± 1,7	3,1 ± 1,6	3,0 ± 1,6	3,0 ± 1,7	3,0 ± 1,6	-
Bebidas azucaradas	0,6 ± 1,0	0,6 ± 1,1	0,5 ± 0,9	0,6 ± 1,0	0,6 ± 1,1	0,5 ± 0,9	-
Carnes rojas y procesadas	1,4 ± 1,1	1,7 ± 1,3	1,2 ± 1,0	1,4 ± 1,1	1,7 ± 1,3	1,2 ± 0,9	-
Fibras de cereales, g/d	8,5 ± 4,5	9,1 ± 4,4	8,0 ± 4,5	8,6 ± 4,5	9,2 ± 4,4	8,1 ± 4,5	-
Frutos secos	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,5	-
Puntuación de la dieta	0,8 ± 2,7	0,1 ± 2,2	1,5 ± 2,9	0,8 ± 2,7	0,1 ± 2,2	1,5 ± 2,9	-
Test del Corazón Saludable	6,8 ± 1,7	7,2 ± 1,5	6,5 ± 1,9	6,6 ± 1,7	7,0 ± 1,5	6,3 ± 1,8	-
<b>Trastornos crónicos</b>							
Diabetes tipo 2	790 (6,6)	459 (8,1)	331 (5,3)	-	-	-	80 (6,9)
Enfermedad cardiovascular	260 (2,2)	135 (2,4)	125 (2,0)	-	-	-	26 (2,2)
Enfermedad pulmonar	728 (6,1)	308 (5,5)	420 (6,7)	-	-	-	76 (6,5)
Cáncer	126 (1,1)	56 (1,0)	70 (1,1)	-	-	-	14 (1,2)
<b>Otros factores de riesgo de ECV</b>							
Presión arterial sistólica, mmHg	128,7 ± 17,6	133,9 ± 15,8	124,0 ± 17,9	127,5 ± 17,0	133,0 ± 15,1	122,6 ± 17	
Presión arterial diastólica, mmHg	75,9 ± 10,0	78,0 ± 10,2	74,0 ± 9,5	75,7 ± 10,0	78,0 ± 10,1	73,7 ± 9,5	
Colesterol total, mg/dl	197,3 ± 38,1	195,2 ± 38,7	199,1 ± 37,5	197,7 ± 37,9	196,5 ± 38,3	198,7 ± 37,5	
Colesterol HDL, mg/dl	53,4 ± 14,4	46,9 ± 11,4	59,2 ± 14,3	53,8 ± 14,3	47,2 ± 11,1	59,6 ± 14,2	
Colesterol LDL, mg/dl	122,0 ± 31,7	123,2 ± 31,9	120,9 ± 31,5	122,6 ± 31,6	124,6 ± 31,6	120,8 ± 31,4	

<sup>a</sup> Los datos se presentan en forma de media ± desviación estándar o número (%).

<sup>b</sup> Participantes sin diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, ictus), enfermedad pulmonar (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) ni cáncer en la situación inicial.

<sup>c</sup> Participantes con datos no disponibles sobre criterios de valoración o factores predictivos.

de 45,3 ± 15,8 años y 46,1 ± 16,3 años, respectivamente, en los participantes sin enfermedades crónicas. En ambas muestras de análisis, un ~53% de los participantes fueron mujeres. Globalmente, los participantes sin enfermedades crónicas eran de menor edad y tenían un TCS ligeramente inferior (mejor) en comparación con los de la cohorte global. No se observaron diferencias significativas entre los participantes incluidos y los excluidos. En comparación con las cohortes originales en las que se desarrolló el TCS, nuestros participantes eran de menor edad, tenían un IMC más alto, un mayor consumo de fibra de cereales y un menor consumo de frutas y verduras (tabla 1 del material adicional). Además, los varones tenían una actividad física mayor y era más probable que fueran fumadores actuales. Las principales diferencias iniciales entre otras cohortes en las que se ha validado el TCS (CARDIA<sup>17</sup> y el Jackson Heart Study<sup>18</sup>) y la cohorte del estudio ENRICA se indican en el tabla 1 del material adicional.

### Validación del modelo del Test del Corazón Saludable

Después de una mediana de seguimiento de 11,8 [rango 0,9-13,4] años, hubo 211 muertes por ECV (112 varones, 99 mujeres). En los participantes sin enfermedades crónicas, se determinaron 110 muertes por ECV (59 varones, 51 mujeres). La discriminación del TCS fue similar en las mujeres (estadístico C de Harrell, 0,91;

IC95%, 0,88-0,94) y los varones (estadístico C de Harrell, 0,89; IC95%, 0,87-0,91) en la cohorte global; sin embargo, la discriminación fue la misma en los varones y en las mujeres cuando no había enfermedades crónicas (estadístico C de Harrell, 0,91; IC95%, 0,88-0,94 en los varones, y estadístico C de Harrell, 0,91; IC95%, 0,87-0,95 en las mujeres) (tabla 2). El estadístico C de Gonen-Heller mostró el mismo patrón, pero fue uniformemente inferior en todos los casos (estadístico C de Gonen-Heller, 0,85; IC95%, 0,83-0,88 en los varones y estadístico C de Gonen-Heller, 0,85; IC95%, 0,83-0,88) en las mujeres (tabla 2). El TCS original mostró un bajo rendimiento de calibración tanto en la cohorte global (pendiente, 1,48; IC95%, 1,25-1,71 en los varones y pendiente, 1,28; IC95%, 1,10-1,46 en las mujeres) como en los participantes sin enfermedades crónicas previas (1,61; IC95%, 1,30-1,92 en los varones y 1,28; IC95%, 1,04-1,52 en las mujeres) (tabla 2). El modelo sobreestima de manera uniforme el riesgo de mortalidad por ECV en los varones y las mujeres, en especial en los deciles más altos de riesgo predicho (figura 1).

Recalibramos el TCS utilizando nuestra función de supervivencia basal respecto a ECV específica para cada sexo (TCS-ECVm) (figura 3 del material adicional). La calibración del TCS-ECVm pasó a ser óptima en todos los deciles excepto el decil más alto de riesgo predicho de ECV tanto en los varones como en las mujeres, en el que el TCS calibrado subestimaba el riesgo (figura 2). Además, el riesgo observado y el riesgo predicho del TCS-ECVm fueron

**Tabla 2**

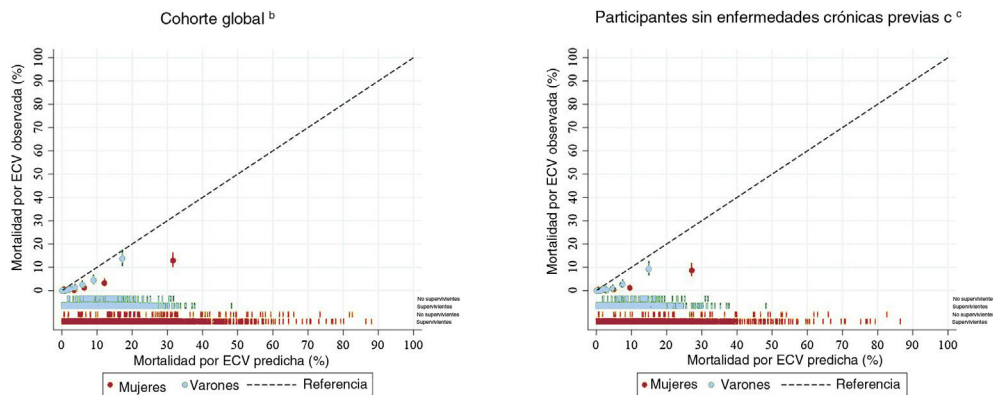
Rendimiento del TCS en la predicción de la mortalidad por ECV tras la mediana de seguimiento (12 años) en la cohorte del estudio ENRICA

	Varones	Mujeres
	Total (n = 5.649)	Total (n = 6.292)
<b>Cohorte global</b>		
Mortalidad por ECV	112 (1,98)	99 (1,57)
Asociación con el TCS	4,38 (3,49-5,50)	3,60 (3,00-4,32)
<b>Calibración</b>		
Pendiente	1,48 (1,25-1,71)	1,28 (1,10-1,46)
<b>Discriminación</b>		
Estadístico C de Harrell	0,89 (0,87-0,91)	0,91 (0,88-0,94)
Estadístico C uniformizado de Gonen y Heller	0,85 (0,83-0,87)	0,86 (0,84-0,87)
<b>Participantes sin enfermedades crónicas previas*</b>		
Total (n = 4.794)	Total (n = 5.434)	
Mortalidad por ECV	59 (1,23)	51 (0,94)
Asociación con el TCS, HR (IC95%)	5,01 (3,68-6,81)	3,59 (2,81-4,59)
<b>Calibración</b>		
Pendiente	1,61 (1,30-1,92)	1,28 (1,04-1,52)
<b>Discriminación</b>		
Estadístico C de Harrell	0,91 (0,88-0,94)	0,91 (0,87-0,95)
Estadístico C uniformizado de Gonen y Heller	0,85 (0,83-0,88)	0,85 (0,83-0,88)

IC95%, intervalo de confianza del 95%; ECV: enfermedad cardiovascular; TCS, Test del Corazón Saludable; HR, *hazard ratio*.

Salvo que se indique lo contrario, los datos se expresan en forma de número (%) o del estadístico C (IC95%).

\* Participantes sin diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, ictus), enfermedad pulmonar (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) ni cáncer en la situación inicial.

**Figura 1.** Gráficos de calibración (IC95%) del TCS para la predicción de la mortalidad por ECV en los participantes en el estudio ENRICA (mediana de seguimiento de 12 años), partiendo del supuesto de que la función de supervivencia inicial a 12 años en las cohortes de desarrollo originales es de la mitad de la existente a los 20 años<sup>a</sup>.<sup>a</sup>Participantes sin diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, ictus), enfermedad pulmonar (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) ni cáncer en la situación inicial.<sup>b</sup>n = 211 / n = 11.941 (varones 112/5.649, mujeres 99/6.292).<sup>c</sup>n = 110 / n = 10.228 (varones 59/4.794, mujeres 51/5.434). Función de supervivencia inicial en los varones, 0,98184; función de supervivencia inicial en las mujeres 0,983.

IC95%: intervalo de confianza del 95%; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVm: modelo de enfermedad cardiovascular; TCS: Test del Corazón Saludable.

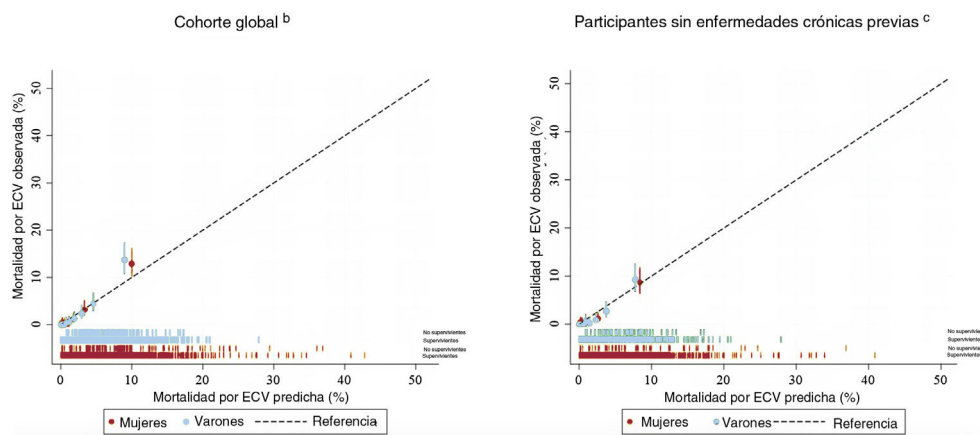
similares en todos los grupos de edad excepto el de participantes de &gt; 70 años en los que hubo una subestimación, en especial en las mujeres (figura 3).

Además, el riesgo medio predicho fue más próximo al riesgo observado para ambas categorías de riesgo (&lt; 2,5% y ≥ 2,5%) al utilizar el TCS-ECVm (tabla 3).

### Análisis de sensibilidad

En el análisis de sensibilidad, evaluamos el rendimiento del TCS en nuestra población partiendo del supuesto de escenarios extremos alternativos de la función de supervivencia respecto a

las ECV a los 12 años (figuras 4 y 5 del material adicional). Se observaron resultados similares al utilizar el TCS para la predicción de la mortalidad por cualquier causa a lo largo de una mediana de seguimiento de 12,9 años, con un total de 938 muertes por cualquier causa (525 varones, 413 mujeres). Aunque el TCS original mostró una buena discriminación en los varones y en las mujeres tanto en la cohorte global como en la de participantes sin enfermedades crónicas (tabla 2 del material adicional), su rendimiento de calibración fue bajo en la mayor parte de los deciles de riesgo predicho (figura 6 del material adicional) pero mejoró hasta llegar a ser óptimo cuando fue compensado por el riesgo instantáneo de supervivencia basal (figura 7 del material adicional).



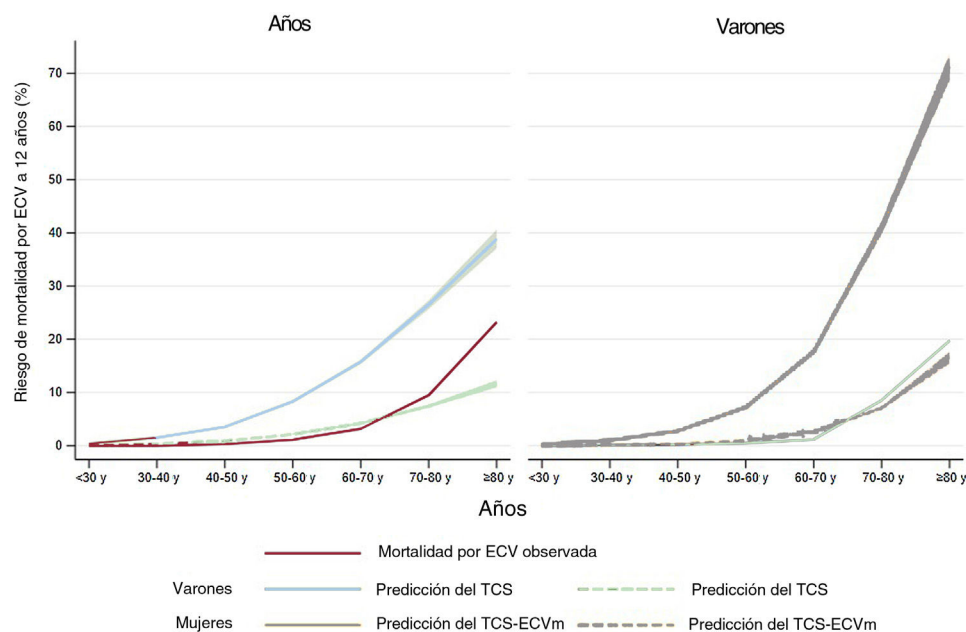
**Figura 2.** Gráficos de calibración (IC95%) del TCS-ECVm para la predicción de la mortalidad por ECV tras la mediana de seguimiento (12 años) en la cohorte global del ENRICA y en un subgrupo de participantes sin enfermedades crónicas<sup>a</sup> recalibrando mediante la función de supervivencia inicial de la cohorte del ENRICA.

<sup>a</sup>Participantes sin diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, ictus), enfermedad pulmonar (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) ni cáncer en la situación inicial.

<sup>b</sup>n = 211 / n = 11.941 (varones 112/5.649, mujeres 99/6.292).

<sup>c</sup>n = 110 / n = 10.228 (varones 59/4.794, mujeres 51/5.434). Función de supervivencia inicial en los varones, 0,9999935; función de supervivencia inicial en las mujeres 0,9999937.

IC95%: intervalo de confianza del 95%; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVm: modelo de enfermedad cardiovascular; TCS: Test del Corazón Saludable.



**Figura 3.** Calibración del TCS-ECVm en diferentes grupos de edad, en los varones y en las mujeres. TCS: Test del Corazón Saludable. ECVm: modelo de enfermedad cardiovascular.

## DISCUSIÓN

En esta cohorte de adultos representativa de la población española, el TCS, una herramienta que estima el riesgo de mortalidad cardiovascular a 12 años mostró una buena discriminación en la cohorte global y en los participantes sin enfermedades crónicas importantes, con unos resultados comparables a los de las cohortes de desarrollo originales (estadístico C en el estudio ENRICA en los varones 0,89 y en las mujeres 0,91; HPFS, 0,72; NHS, 0,77)<sup>16</sup> o a los de otras puntuaciones de riesgo de ECV bien conocidas (por ejemplo, los índices C de ESC-SCORE-2 fueron de entre 0,67 y 0,81; Framingham-REGICOR: 0,78 en los varones y 0,82 en las mujeres)<sup>28–31</sup>. Una posible explicación es que nuestro estudio se basó en la predicción a 12 años, lo cual hace que pueda

producir naturalmente resultados mejores que los de la predicción a 20 años. Con el empleo de la misma supervivencia basal original y los mismos coeficientes beta específicos para cada sexo de las cohortes en las que se desarrolló el TCS, la calibración fue mala pero mejoró sustancialmente cuando ajustamos la función de supervivencia basal para nuestra población (figura 4). Este resultado fue el esperado, ya que el riesgo inicial de ECV difiere entre las distintas poblaciones. A este respecto, la calibración de los instrumentos de predicción del riesgo en otras poblaciones ha utilizado también la función de supervivencia basal para la población en estudio<sup>6</sup>. De hecho, la esperanza de vida al nacer fue de 83,2 años en España y de 78,4 años en los Estados Unidos<sup>32</sup>; además, las tasas de mortalidad por ECV estandarizadas respecto a la edad de España se encuentran entre las más bajas de Europa<sup>33</sup> y son inferiores a las de los Estados

**Tabla 3**

Rendimiento de calibración del TCS y el TCS-ECVm en la predicción de la mortalidad tras la mediana de seguimiento (12 años) en la cohorte global del estudio ENRICA y en los participantes sin enfermedades crónicas previas, según las categorías de riesgo del TCS calibrado

	Riesgo bajo (< 2,5%)		Riesgo alto (≥ 2,5%)	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
<b>Cohorte global<sup>a</sup></b>				
Eventos/participantes	12/4.023	13/5.101	100/1.626	86/1.191
Riesgo observado	0,3 (0,2-0,6)	0,3 (0,2-0,4)	7,1 (5,8-8,6)	8,6 (7,0-10,7)
<i>Media del riesgo predicho</i>				
TCS	2,8 (2,75-2,91)	3,7 (3,6-3,8)	20,5 (20,0-21,0)	38,4 (37,3-39,4)
TCS-ECVm	0,71 (0,69-0,73)	0,5 (0,49-0,52)	5,6 (5,5-5,8)	6,9 (6,6-7,2)
<i>Discriminación</i>				
Estadístico C de Harrell	0,85 (0,79-0,91)	0,77 (0,66-0,88)	0,70 (0,65-0,75)	0,74 (0,68-0,79)
Estadístico C uniformizado de Gonen y Heller	0,84 (0,77-0,92)	0,76 (0,66-0,86)	0,66 (0,62-0,69)	0,68 (0,65-0,72)
<b>Participantes sin enfermedades crónicas previas<sup>b</sup></b>				
Eventos/participantes	7/3.699	8/4.609	52/1.125	43/825
Riesgo observado	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	5,2 (3,9-6,8)	6,3 (4,6-8,5)
<i>Media del riesgo predicho</i>				
TCS	2,73 (2,65-2,81)	3,5 (3,4-3,6)	19,4 (18,9-19,9)	37,1 (35,9-38,3)
TCS-ECVm	0,68 (0,66-0,71)	0,48 (0,46-0,49)	5,3 (5,1-5,5)	6,6 (6,2-6,9)
<i>Discriminación</i>				
Estadístico C de Harrell	0,86 (0,78-0,94)	0,72 (0,57-0,88)	0,74 (0,67-0,80)	0,74 (0,67-0,82)
Estadístico C uniformizado de Gonen y Heller	0,85 (0,76-0,94)	0,72 (0,58-0,87)	0,67 (0,62-0,71)	0,68 (0,64-0,73)

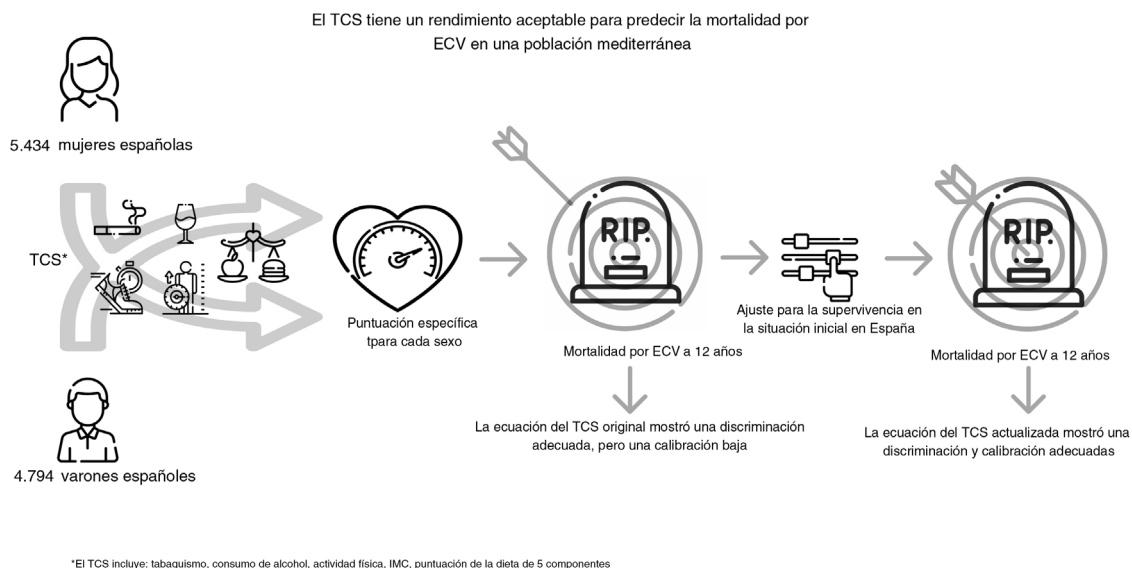
IC95%: intervalo de confianza del 95%; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVm: modelo de enfermedad cardiovascular; TCS: Test del Corazón Saludable.

Los datos se presentan en forma de % (IC95%) o del estadístico C (IC95%).

Categorías de riesgo basadas en los valores de corte propuestos por la guía de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>28</sup>

<sup>a</sup> Varones (n = 5.649), mujeres (n = 6.292).

<sup>b</sup> Varones (n = 4.794), mujeres (n = 5.434).



**Figura 4.** Figura central. El Test del Corazón Saludable es un modelo de predicción del riesgo de ECV según el estilo de vida, que incluye un conjunto de conductas de estilo de vida modificables, a saber: tabaquismo, índice de masa corporal, actividad física y una puntuación de la dieta de 5 componentes. Los coeficientes beta son específicos de cada sexo y se desarrollaron y validaron inicialmente en el *Nurses' Health Study* y en el *Health Professionals Follow-up Study*. Con el empleo de los coeficientes beta originales específicos para cada sexo, el rendimiento en una población externa española representativa mostró una buena discriminación pero con una mala calibración. Tras el ajuste respecto a la supervivencia inicial española, el TCS mostró una calibración adecuada. ECV: enfermedad cardiovascular; TCS: Test del Corazón Saludable.

Unidos<sup>19</sup>. Así pues, no es de extrañar que el TCS sobreestimara el riesgo en nuestra población, de manera similar a lo que ocurre con otras ecuaciones de riesgo desarrolladas en países anglosajones, como la ecuación de Framingham, que sobrestimó el riesgo en poblaciones mediterráneas y del sur de Europa<sup>6</sup>. Además, aunque el TCS original se desarrolló para estimar la incidencia de ECV pero

no la de la mortalidad por ECV, y la primera es más frecuente que la segunda, se sabe que la mayor parte de los componentes del TCS son factores de riesgo tanto para la ECV como para las muertes por ECV e incluso para otras enfermedades crónicas. No obstante, los resultados de calibración fueron muy buenos cuando ajustamos por el riesgo basal. Además, el rendimiento fue bueno incluso en las

personas clasificadas como de riesgo bajo de ECV (< 2,5%). Esto es importante ya que, a pesar de que el riesgo a medio plazo es bajo, el riesgo de ECV a largo plazo puede ser alto, lo cual corresponde a que la mayor parte de las personas deban ser objeto de una prevención primordial.

Es de destacar que tras la recalibración según la función de supervivencia basal específica para cada sexo, la calibración pasó a ser buena para *a*) todos los deciles del riesgo predicho de ECV excepto el más alto, en el que el TCS calibrado subestimaba el riesgo, y *b*) todos los grupos de edad excepto el de participantes de > 70 años en los que había una subestimación. En general, la predicción del riesgo de ECV pasa a ser cada vez más difícil a medida que aumenta la edad, ya que la edad es progresivamente más importante que las conductas de estilo de vida como factor de riesgo; además, muchas personas de edad avanzada reciben con frecuencia tratamientos farmacológicos para reducir la presión arterial o el colesterol; en este contexto, la capacidad del estilo de vida de predecir la mortalidad debida a ECV puede verse reducida por el tratamiento de los factores de riesgo.

La validación externa del TCS es un primer paso de cara a la aceptación de un modelo en la práctica clínica o en salud pública<sup>34</sup>. Aunque el TCS fue validado internamente en las cohortes del NHS y el HPFS, actualmente su rendimiento ha sido evaluado externamente en poblaciones de menor edad<sup>17</sup> y afroamericana<sup>18</sup>. Esta es la primera vez que el TCS se valida en una población de fuera de Norteamérica. El hecho de que no ajustáramos los coeficientes beta ni las variables seleccionadas permite el uso más amplio del modelo original del TCS; si el proceso de validación hubiera fracasado, hubiera sido necesario crear una puntuación diferente, lo cual reduciría la sencillez del uso de una misma puntuación en toda la población e incluso en los distintos criterios de valoración. La investigación previa ha puesto de manifiesto que el TCS ha mostrado una asociación con múltiples desenlaces de enfermedad, más allá de la ECV, como los de diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión<sup>35</sup>, mortalidad por cualquier causa, por ECV y por cáncer<sup>36</sup>, y fragilidad<sup>37</sup>. No resulta extraño que el TCS también predijera la mortalidad por cualquier causa en nuestra cohorte. Estos resultados aportan una evidencia que apoyan que muchas de las conductas que aumentan el riesgo de ECV son también factores de riesgo subyacentes para otras enfermedades, y ello tiene importancia clínica, ya que a una persona se le puede recomendar que adopte una serie de conductas para prevenir varios resultados de salud adversos diferentes, y no solo la ECV.

### Aplicación clínica

Uno de los puntos fuertes del TCS en comparación con otras ecuaciones de riesgo es que solamente incluye factores de estilo de vida modificables y que no requiere análisis de laboratorio para el cálculo del riesgo. Esto constituye una ventaja estratégica por lo que respecta a su utilidad en el contexto clínico, en especial en los países de ingresos bajos y medianos con un mal acceso a los servicios analíticos. Además, el TCS se centra en las conductas de salud más críticas para las que puede realizarse un seguimiento individual para ayudar a mejorar la salud cardiovascular, tanto en contextos no clínicos como en consultas de promoción de la salud, incluidos los reconocimientos de salud regulares en el trabajo. Además, aunque uno de los obstáculos para la aplicación de los instrumentos en la práctica clínica es el «tiempo», un estudio cualitativo previo en el que se evaluaron los puntos fuertes y débiles y la utilidad clínica de este instrumento para los pacientes y los profesionales de la salud indicó una media de 4 minutos para completar la evaluación y los resultados respaldaron el uso del TCS como instrumento de prevención primordial de las ECV<sup>38</sup>.

### Limitaciones

Hubo diferencias en el tiempo de seguimiento (20 años en las cohortes de desarrollo frente a 12 años en nuestra cohorte) y en los criterios de valoración (incidencia de ECV frente a muertes por ECV) entre las cohortes del NHS y el HPFS de los Estados Unidos y la cohorte del ENRICA de España. Sin embargo, simulamos diferentes escenarios con diferentes riesgos basales, y al ajustar además la función de supervivencia basal, se alcanzó un buen rendimiento del TCS en la cohorte del ENRICA sin necesidad de otros ajustes adicionales. Por otra parte, aunque se analizó la información de más del 90% de los participantes de la cohorte total, la mayor parte de las exclusiones se debieron a la falta de datos sobre el IMC. Dado que este es un factor de riesgo importante para la incidencia de la ECV y para la mortalidad, con la exclusión de esos participantes podríamos haber introducido algún sesgo en nuestras estimaciones; no obstante, no hubo diferencias importantes entre los participantes incluidos y los excluidos. Por último, el número limitado de muertes por ECV resultante podría haber reducido la precisión de nuestras estimaciones.

### CONCLUSIONES

En esta cohorte, representativa de la población adulta de España, el TCS calibrado localmente, basado en 9 factores de estilo de vida modificables, mostró una buena discriminación y una calibración aceptable para la predicción de la mortalidad por ECV. Así pues, este instrumento podría ser útil en el contexto de una estrategia de prevención primordial de la ECV en España. No obstante, serán necesarias nuevas investigaciones sobre su rendimiento en otras poblaciones europeas y sobre la aplicación del TCS en el ámbito clínico.

### FINANCIACIÓN

Este trabajo contó con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III; la Secretaría de I+D+I; el Fondo Europeo de Desarrollo Regional/ Fondo Social Europeo (subvenciones del FIS 19/319, 20/00896, FI29/00162 a MDV); el Plan Nacional sobre Medicamentos (subvención 2020/17); la Fundación Soria Melguizo (proyecto MITOFUN); el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (RYC 2018-02069I a MSP). Los organismos financiadores no intervinieron en modo alguno en el diseño del estudio, la obtención y análisis de los datos, la decisión de publicación ni la elaboración del manuscrito.

### CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M. Sotos-Prieto, redacción de la primera versión del manuscrito, diseño del estudio, interpretación, supervisión del análisis estadístico, aprobación final; M. Delgado-Velandia, análisis estadístico, metodología, aprobación final; B.M. Fernandez-Felix y J. Zamora, análisis estadístico, metodología, aprobación final del contenido, R. Ortolá, E. García-Esquinas, E.B Rimm, comentarios sobre el contenido y supervisión del manuscrito final; F. Rodríguez-Artalejo, manuscrito, diseño del estudio, dirección y supervisión, aprobación final. Todos los autores han leído y aprobado la versión final de este manuscrito y han dado su consentimiento por escrito para su publicación y aceptan la plena responsabilidad de su contenido. Las contribuciones de los autores se acordaron antes de la presentación del manuscrito.



## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El TCS es un modelo de predicción de la ECV basado en el estilo de vida que ha mostrado una buena calibración y validación en los estudios *Nurses Health Study* y *Health Professionals Follow-up Study* (Norteamérica)
- El TCS se ha asociado a otros muchos desenlaces de enfermedad como los de fragilidad, diabetes, hipertensión, colesterol en sangre elevado y mortalidad.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Esta es la primera vez que el TCS se ha validado en una población externa, mediterránea. El TCS mostró una buena discriminación y calibración en la predicción de la mortalidad cardiovascular en una población española.
- La validación externa del TCS es el primer paso para su difusión y traslado a la práctica clínica.
- El TCS no requiere análisis de laboratorio para el cálculo del riesgo, lo cual respalda su utilidad en el ámbito clínico.

## ANEXO A. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2022.10.013>

## BIBLIOGRAFÍA

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1–25.
- IHME Viz Hub. GBD Compare. 2022. Available at: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. Consulted 14 Oct 2022.
- Goff DC, Khan SS, Lloyd-Jones D, et al. Bending the Curve in Cardiovascular Disease Mortality: Bethesda + 40 and Beyond. *Circulation*. 2021;143:837–851.
- Castellano Vázquez JM, Fernández Alviria JM, Fuster V. Primordial prevention: paramount in cardiovascular prevention. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:194–196.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335:136.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837–1847.
- D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743–753.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297:611–619.
- Marrugat J, Subirana I, Ramos R, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESCO Study. *Prev Med*. 2014;61:66–74.
- Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, et al. The ERICE-score: the new native cardiovascular score for the low-risk and aged Mediterranean population of Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:205–215.
- Ueda P, Woodward M, Lu Y, et al. Laboratory-based and office-based risk scores and charts to predict 10-year risk of cardiovascular disease in 182 countries: a pooled analysis of prospective cohorts and health surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:196–213.
- Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, 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;63:2935–2959.
- Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med*. 2001;161:1501–1508.
- Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000;284:311–318.
- Chiuvé SE, Cook NR, Shay CM, et al. Lifestyle-based prediction model for the prevention of CVD: the Healthy Heart Score. *J Am Heart Assoc*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.114.000954>.
- Gooding HC, Ning H, Gillman MW, et al. Application of a Lifestyle-Based Tool to Estimate Premature Cardiovascular Disease Events in Young Adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1354–1360.
- Sotos-Prieto M, Zhao S, Kline D, et al. Application of a Lifestyle-Based Score to Predict Cardiovascular Risk in African Americans: The Jackson Heart Study. *J Clin Med*. 2021;10:2252.
- Our World in Data. Death rate from cardiovascular disease. 2019. Available at: <https://ourworldindata.org/grapher/age-standardized-death-rate-cardiovascular-disease>. Consulted 14 Oct 2022.
- Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillon P, et al. Rationale and methods of the study on nutrition and cardiovascular risk in Spain (ENRICA). *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:876–882.
- Guallar-Castillon P, Sagardui-Villamor J, Balboa-Castillo T, et al. Validity and reproducibility of a Spanish dietary history. *PLoS One*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0086074>.
- Pols MA, Peeters PH, Ocké MC, Slimani N, Bueno-de-Mesquita HB, Collette HJ. Estimation of reproducibility and relative validity of the questions included in the EPIC Physical Activity Questionnaire. *Int J Epidemiol*. 1997;26(Suppl 1):S181–S189.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte más frecuente – Año 2020. 2021. Available at: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?cid=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?cid=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175). Consulted 14 Oct 2022.
- Ministerio de Sanidad. National Death Index - Access Request. Available at: [https://www.sanidad.gob.es/en/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/IND\\_TipoDifusion.htm](https://www.sanidad.gob.es/en/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/IND_TipoDifusion.htm). Consulted 14 Oct 2022.
- Ministerio de Sanidad. Mortality by cause of death: Spain and autonomous regions. Available at: <https://www.sanidad.gob.es/en/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/mortalidad.htm>. Consulted 14 Oct 2022.
- Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21:128–138.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021;42:3227–3337.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253–261.
- Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*. 2010;121:1768–1777.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42:2439–2454.
- Marrugat J, Vila J, Díez JMB, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385–394.
- World Health Organization (WHO). The Global Health Observatory. GHE: Life expectancy and healthy life expectancy - Data by country. 1990–2019. Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-life-expectancy-and-healthy-life-expectancy>. Consulted 18 Oct 2022.
- Bueno H, Pérez-Gómez B, Global Rounds. Cardiovascular Health, Disease, and Care in Spain. *Circulation*. 2019;140:13–15.
- Royston P, Altman DG. External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:33.
- Sotos-Prieto M, Mattei J, Hu FB, et al. Association Between a Healthy Heart Score and the Development of Clinical Cardiovascular Risk Factors Among Women: Potential Role for Primordial Prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:577–585.
- Sotos-Prieto M, Mattei J, Cook NR, et al. Association Between a 20-Year Cardiovascular Disease Risk Score Based on Modifiable Lifestyles and Total and Cause-Specific Mortality Among US Men and Women. *J Am Heart Assoc*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.010052>.
- Sotos-Prieto M, Struijk EA, Fung TT, et al. Association between a lifestyle-based healthy heart score and risk of frailty in older women: a cohort study. *Age Ageing*. 2022. <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afab268>.
- Buls S, Beverly EA, Berryman DE, Sotos-Prieto M. Assessing utility of a lifestyle-based tool in the clinical setting as a primordial prevention strategy: The Healthy Heart Score. *Chronic Illn*. 2022;18:105–118.