

Capacidad predictiva de las funciones de riesgo cardiovascular: limitaciones y oportunidades

José M. Baena-Díez^{a-c}, Rafael Ramos^{b-d} y Jaume Marrugat^c

^aCentro de Salud La Marina. Institut Català de la Salut. Barcelona. España.

^bDIAP/Fundación Jordi Gol i Gurina. Institut Català de la Salut. Barcelona. España.

^cPrograma de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares. Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona. España.

^dCentro de Salud Montilivi. Institut Català de la Salut. Girona. España.

Las funciones de riesgo cardiovascular son instrumentos útiles para el cribado inicial destinado a priorizar la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. Su uso debe basarse en la demostración de su validez mediante estudios prospectivos, debido a sus limitaciones en la sensibilidad y el valor predictivo positivo. Su precisión y su fiabilidad podrían mejorarse mediante nuevos marcadores con buena capacidad predictiva, que sean, prioritariamente, fáciles de medir, económicos y asequibles, como el perímetro de la cintura, la función renal o los tratamientos farmacológicos. En un futuro más o menos próximo, los factores genéticos también podrían tener un papel relevante.

Los nuevos modelos de funciones de riesgo tendrán una visión más integral del riesgo cardiovascular y, con la informatización, serán más versátiles y fáciles de aplicar. En un futuro muy cercano, el cálculo del riesgo cardiovascular cambiará con la posibilidad de sustituir variables, el desarrollo de modelos basados en la edad y las expectativas de vida y la responsabilización conjunta de los pacientes respecto a su salud.

Palabras clave: *Prevención primaria. Factores de riesgo cardiovascular. Ecuaciones de riesgo coronario.*

Predictive Value of Cardiovascular Risk Functions: Limitations and Future Potential

Cardiovascular risk functions are useful tools that can be applied in the initial screening of patients with cardiovascular disease to identify priorities for primary prevention. The application of these tools must be based on prospective studies that have demonstrated their validity while also taking into account the limitations inherent in their sensitivity and positive predictive value. Their precision and reliability could be improved by incorporating new markers with good predictive abilities that are also, in order of priority, easy and inexpensive to measure and readily accessible, such as waist circumference, renal function and drug usage. At some point in the relatively near future, genetic factors could also have a useful role to play.

Newer versions of the risk functions encapsulate a more comprehensive view of cardiovascular risk and, with computerization, will become more versatile and easier to use. In the very near future, the process of estimating cardiovascular risk using risk functions will change as it becomes possible to substitute one variable for another, as new versions based on age and life-expectancy are developed, and as patients share greater responsibility for their own health.

Key words: *Primary prevention. Cardiovascular risk factors. Coronary heart disease risk functions.*

INTRODUCCIÓN

Aunque es bien conocido que en España y otros países del entorno mediterráneo las tasas de mortalidad estandarizadas por edad y sexo de la cardiopatía isquémica (CI) son más bajas que en los países del centro y el norte de Europa^{1,2}, el impacto socio-sanitario de la CI y otras enfermedades cardiovas-

culares (ECV) no ha hecho sino aumentar en las últimas décadas, sobre todo por el envejecimiento de la población. Desde 1975 los casos de infarto agudo de miocardio (IAM) y angina hospitalizados han aumentado anualmente un 1,5%³, aunque la mortalidad estandarizada por edad de la CI se ha ido reduciendo (el 0,6% anual), debido a las mejoras en su tratamiento⁴, entre otros factores.

Las estrategias preventivas en las ECV se dirigen básicamente en dos direcciones. La primera es la prevención secundaria, es decir, la que se realiza en personas con evidencia de ECV arteriosclerótica sintomática. Estos pacientes, debido a su elevado riesgo cardiovascular (RCV), constituyen una prio-

Correspondencia: Dr. J.M. Baena-Díez.
Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM).
Dr. Aiguader, 88. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: jbaena@imim.es

ABREVIATURAS

AP: arteriopatía periférica.
 CI: cardiopatía isquémica.
 CV: cardiovascular.
 EC: enfermedad cerebrovascular.
 ECV: enfermedades cardiovasculares.
 FR: factor de riesgo.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 RCV: riesgo cardiovascular.

ridad en la toma de decisiones. La segunda es la prevención primaria, entendida como la actividad preventiva que se realiza en personas sin evidencia de ECV arteriosclerótica (la gran mayoría de la población de más de 35 años), concebida, por lo tanto, como una estrategia poblacional.

En el caso de la prevención primaria, el objetivo fundamental es reducir la incidencia de ECV, con la intención de reducir la mortalidad y las discapacidades. Esto puede conseguirse actuando decididamente sobre los factores de riesgo (FR) cardiovascular, especialmente en los pacientes en riesgo alto, y mediante la promoción de estilos de vida cardiosaludables en la población con bajo y moderado riesgo.

El enfoque poblacional de la prevención primaria debe centrarse en los pacientes con RCV alto⁵, con el objeto de disminuir los niveles de sus FR mediante fármacos o cambios de los estilos de vida, puesto que es un enfoque mucho más eficiente⁶ que centrarse en la población en bajo o moderado riesgo. Para ello es preciso realizar un cribado que permita clasificar el RCV mediante instrumentos válidos y fiables.

FUNCIONES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La capacidad predictiva de la estimación multifactorial del riesgo es superior a la que muestra la consideración aislada de cada uno de los FR^{7,8}. La mejor herramienta para establecer prioridades en prevención primaria de las ECV es la estimación precisa del riesgo individual mediante el uso de las funciones de RCV.

Otros argumentos a favor de la estimación del RCV son la naturaleza multifactorial de las ECV⁹, la frecuente concomitancia^{10,11} de los FR (*clustering*) y su efecto aditivo cuando concurren⁹. Las funciones de RCV son modelos matemáticos basados en estudios prospectivos de cohorte⁸ que modelizan el riesgo de contraer ECV en función de diversos FR, tanto no modificables (como la edad y el sexo) como modificables, de los que los más frecuentes son el tabaquismo, la hipertensión arterial, el colesterol o sus fracciones y la diabetes mellitus.

Actualmente disponemos en esencia de tres funciones de RCV: la función de Framingham en su versión de 1997¹², la calibración de dicha función realizada por REGICOR (REgistre GIroní del COR) para compensar la sobrestimación del RCV con la ecuación de Framingham¹³ y la función SCORE (Systematic CORonary Risk Evaluation)¹⁴. Sin embargo, existen otras funciones, entre las que podemos destacar las del estudio PROCAM (PROspective CARDiovascular Münster)¹⁵, la derivada del estudio NHANES I (National Health And Nutrition Examination Survey)¹⁶, la nueva función de Framingham¹⁷ y la recientemente aparecida QRISK¹⁸.

Es importante precisar el tipo de RCV que tratan de medir las funciones de RCV, puesto que las funciones comentadas¹²⁻¹⁸ no miden exactamente lo mismo. Si la función de RCV predice la probabilidad de que en un plazo determinado (generalmente 10 años) se sufra un evento isquémico circunscrito al área coronaria, hablamos de riesgo coronario. Dicho riesgo puede incluir la totalidad de acontecimientos coronarios (IAM mortal o no mortal, IAM silente, muerte súbita y angina), en cuyo caso hablamos de riesgo coronario total (utilizado en las ecuaciones de Framingham y sus variantes) o puede referirse a los acontecimientos coronarios claramente objetivables (excluidos el IAM silente y la angina), en cuyo caso hablamos de riesgo coronario restringido. Sin embargo, cada vez es más frecuente hablar del RCV total, puesto que la enfermedad coronaria es sólo una parte de la enfermedad arteriosclerótica¹⁹, que incluye además, entre otras, la enfermedad cerebrovascular (EC) y la arteriopatía periférica (AP). De hecho, la tendencia de las últimas funciones de RCV desarrolladas es predecir el RCV de manera integral¹⁴⁻¹⁶. Esta reflexión es especialmente importante en países como España, caracterizado por una baja incidencia de cardiopatía isquémica^{1,2} y que la EC y la AP constituyen la mitad del RCV total²⁰. Por otro lado, es muy importante medir tanto los acontecimientos mortales como los no mortales para no sesgar la práctica clínica habitual, puesto que en prevención primaria la mayor parte de las ECV no serán mortales²¹.

Sin embargo, cabe realizar varias precisiones importantes. En primer lugar, el cálculo del RCV total tiene sentido si las ECV comparten FR (o al menos gran parte de ellos) y tienen una base fisiopatológica común (en el caso de las ECV, la placa de ateroma). En segundo lugar, puesto que el cálculo del RCV va a implicar decisiones terapéuticas, básicamente estatinas y antiagregantes, y la hipertensión arterial se trata con fármacos si no se alcanza el objetivo terapéutico⁸, estos fármacos en prevención primaria deberían ser eficaces en la prevención pri-

maria de las ECV incluidas en el RCV total. En este sentido, es importante destacar que la eficacia del tratamiento hipolipemiente es superior en el caso de la CI⁸. Por último, no parece coherente incluir en el RCV total afecciones como la insuficiencia cardíaca que, aunque comparten algunos FR con otras ECV (como la edad, la hipertensión y la diabetes), están causadas por otras ECV ya incluidas en el RCV total, como es el caso de la CI, para evitar fenómenos de confusión.

También es importante destacar que el cálculo del RCV no es una prueba diagnóstica, aunque podamos describir su sensibilidad, su especificidad y sus valores predictivos, sino un instrumento de clasificación que es de utilidad para priorizar intervenciones preventivas cribando a la población para detectar a los pacientes con RCV alto para intensificar las intervenciones.

VALIDEZ Y VALIDACIÓN DE LAS FUNCIONES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Los conceptos de validez y validación de una función de RCV son ciertamente complejos, pues en ocasiones se precisa de conceptos y pruebas estadísticas poco conocidos o utilizados por los clínicos y con frecuencia se confunde su terminología.

La validez es el grado en que una situación o un instrumento de medida mide lo que realmente pretende o quiere medir. Para ello se suele comparar con un estándar de referencia (*gold standard*). En el caso que nos atañe tenemos un instrumento (una función de RCV) que compararemos con un estándar que idealmente será la verdadera proporción de acontecimientos CV ocurridos durante un período en un conjunto (cohorte) de personas. Habitualmente se utilizan los siguientes conceptos:

– Sensibilidad: representa la probabilidad de que un individuo esté enfermo (es decir, que tenga una ECV) habiendo dado positivo en la prueba diagnóstica (RCV alto).

– Especificidad: representa la probabilidad de que un individuo esté sano (no tiene ECV) habiendo dado un resultado negativo en la prueba diagnóstica (RCV no alto).

– Valor predictivo positivo: proporción de personas con un resultado positivo en la prueba diagnóstica (RCV alto) que tienen la enfermedad (ECV).

– Valor predictivo negativo: proporción de personas con un resultado negativo en la prueba diagnóstica (RCV no alto) que no tienen la enfermedad (ECV).

El proceso de validación trata de establecer hasta qué punto lo predicho por la función de RCV se corresponde con la realidad, y es necesario para ello

disponer de una cohorte con los datos basales de los factores de riesgo incluidos en la ecuación y un seguimiento suficientemente prolongado para que aparezcan los ECV de interés. Se refiere sobre todo a la validez externa, tratando de comprobar si se puede generalizar su uso. Constituye en definitiva un mejor estimador de su rendimiento que los criterios clásicos de validez de sensibilidad, especificidad y valores predictivos. En el proceso de validación se realizan dos análisis:

– Calibración: consiste en comparar lo predicho por la función de RCV (proporción predicha de ECV) con lo observado en realidad (verdadera proporción de ECV). Se expresa mediante un valor de p que sigue una distribución de χ^2 de bondad de ajuste, utilizándose el estadístico c de Hosmer-Lemeshow o alguna de sus modificaciones. Con un tamaño muestral adecuado, si el valor de p obtenido es $< 0,05$ (o $< 0,01$ en estudios con gran tamaño muestral), es que no hay diferencias significativas entre lo observado y lo predicho, y se concluye que la función de RCV calibra adecuadamente.

– Discriminación: hace referencia a la capacidad de las funciones de RCV para distinguir a los pacientes que tendrán el acontecimiento CV de interés de los que no. Trata de responder a la pregunta siguiente: ¿cuántos de los pacientes con RCV alto van a sufrir un acontecimiento CV? Se representa mediante el área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristics). Valores de 0,5 indican que el modelo no discrimina mejor que el azar y valores cercanos a 1 indican buena discriminación; son deseables valores $> 0,75$.

EXPERIENCIAS EN LA VALIDACIÓN DE LAS FUNCIONES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Las experiencias de validación de diversas funciones de RCV han mostrado que con frecuencia las funciones originales como la de Framingham sobrestiman el verdadero RCV al aplicarlas en otros países o incluso en otras zonas geográficas u otras razas en el propio país en que fueron desarrolladas^{18,22-34}, como se observa en la tabla 1. Un ejemplo sería el estudio VERIFICA (Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada), que comprobó que la escala de Framingham original sobrestima en casi 3 veces el verdadero RCV (es decir, calibra mal), aunque discrimina bastante bien a las personas catalogadas como en RCV alto que adquieren una ECV²⁸.

Por todo ello, los propios investigadores de Framingham desarrollaron el concepto de adaptación de las funciones de RCV, asumiendo de que los riesgos relativos para cada uno de los FR son simi-

TABLA 1. Principales estudios de cohorte poblacional que han validado funciones de riesgo cardiovascular

Autores (año)	País	Función	n	Discriminación (curva ROC)	Calibración, p
Liao et al ²² (1999)	Estados Unidos	Framingham ^a	6.611		
NHANES I cohorte					
Varones				0,71	< 0,05
Mujeres				0,8	< 0,05
NHANES II cohorte					
Varones				0,74	< 0,05
Mujeres				0,76	> 0,05
D'Agostino et al ²³ (2001)	Estados Unidos	Framingham ^b	23.424		
Varones					
Blancos				0,63-0,79	> 0,01
Negros				0,67	> 0,01
Japoneses				0,72	< 0,01
Hispanos				0,69	< 0,01
Nativos americanos				0,69	> 0,01
Mujeres					
Blancas				0,66-0,83	> 0,01
Negras				0,79	> 0,01
Nativas americanas				0,75	< 0,01
Thomsen et al ²⁴ (2002)				Dinamarca	Framingham ^a
Empana et al ²⁵ (2003)	Europa	Framingham ^b	2.399	0,66	ND
Belfast					
France					
Hense et al ²⁶ (2003)	Alemania	Framingham ^c	5.787		
Monica Ausburg, cohorte					
Varones				0,78	< 0,001
Mujeres				0,88	< 0,001
PROCAM, cohorte					
Varones				8.682	0,73
Mujeres			0,77	< 0,001	
Brindle et al ²⁷ (2003)	Reino Unido	Framingham ^b	6.643	ND	ND
Varones					
Marrugat et al ²⁸ (2005)	España	Framingham ^b	5.732		
Varones				0,68	< 0,001
Mujeres				0,73	< 0,001
Diabéticos				ND	< 0,001
Cooper et al ²⁹ (2005)	Reino Unido	Framingham ^b	2.732	0,62	< 0,0001
Varones					
Liu et al ³⁰ (2004)	China	Framingham ^b	30.121		
Varones				0,7	< 0,001
Mujeres				0,74	< 0,001
Liu et al ³⁰ (2004)	China	Calibrada Framingham ^b	30.121		
Varones				0,74	< 0,001
Mujeres			0,76	0,03	
Marrugat et al ²⁸ (2005)	España	Calibrada Framingham ^b	5.732		
Varones				0,69	0,078
Mujeres				0,81	0,256
Diabéticos				ND	0,499
Ferrario et al ³¹ (2005)	Italia	Calibrada Framingham ^b	6.865	0,72	< 0,01
Varones					
Empana et al ²⁵ (2003)	Europa	PROCAM ^b	2.399	0,61	ND
Belfast					
France					
Cooper et al ²⁹ (2005)	Reino Unido	PROCAM ^b	2.732	0,62	< 0,0001
Varones					
Ferrario et al ³¹ (2005)	Italia	Calibrada PROCAM ^b	6.865	0,73	< 0,01
Varones					
Ridker et al ³² (2007)	Estados Unidos	Reynolds Risk Score ^d	8.185	0,8	0,38

Continúa en pág. siguiente

TABLA 1. Principales estudios de cohorte poblacional que han validado funciones de riesgo cardiovascular (Continuación)

Autores (año)	País	Función	n	Discriminación (curva ROC)	Calibración, p
Aspelund et al ³³ (2007)	Islandia	SCORE ^e	15.782		
SCORE bajo riesgo				0,8	ND
Varones					
Mujeres					
SCORE alto riesgo				0,8	ND
Varones					
Mujeres					
Hippisley-Cox et al ¹⁸ (2008)	Reino Unido	QRISK2 ^f	748.232		
Varones				0,79	0,136
Mujeres				0,82	0,086

ND: no declarado o no calculable a partir de los datos del estudio.

^aMortalidad coronaria.

^bAcontecimientos coronarios.

^cInfarto de miocardio, mortal o no mortal.

^dAcontecimiento coronario, ictus, revascularización o muerte cardiovascular.

^eMortalidad cardiovascular.

^fAcontecimiento coronario, ictus o accidente isquémico transitorio.

lares en todas las regiones y que lo que varía son los riesgos absolutos, mucho más bajos, por ejemplo, en los países mediterráneos o en Japón⁸. Esta adaptación de la ecuación de Framingham en España ha sido desarrollada por los investigadores de REGICOR en colaboración con los de Framingham³⁴. La función adaptada de REGICOR mostró en el estudio VERIFICA que estaba bien calibrada, ya que no había diferencias significativas entre lo observado y lo predicho y discriminaba incluso mejor que la función de Framingham original²⁸.

Los trabajos de validación más importantes de las principales funciones de RCV o sus derivaciones y adaptaciones mediante estudios poblacionales de cohorte se detallan en la tabla 1^{18,22-34}. En síntesis:

- La función original de Framingham suele sobrestimar el riesgo de CI, especialmente en países de bajo riesgo como España o Francia, pero también lo hace en ocasiones en países de riesgo intermedio como Alemania o de riesgo alto como Irlanda del Norte, Estados Unidos o Reino Unido.

- La función de Framingham adaptada tiende a estimar mejor, aunque en algunos casos (China, Italia) persiste una tendencia a la sobrestimación.

- La función PROCAM se comporta de manera similar a la de Framingham, y sobrestima el riesgo en países mediterráneos, pero también en países de riesgo alto o intermedio.

- La función SCORE parece que tiene unos resultados aceptables en su versión de países de bajo riesgo cuando se aplica en un país de alto riesgo como Islandia, mientras que la versión que le correspondería (países de alto riesgo) sobrestima el verdadero RCV.

- La función QRISK2 ha mostrado buenos valores de los componentes de la validación en la misma población para la que fue construida.

LIMITACIONES DE LAS FUNCIONES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Las funciones de RCV son instrumentos de ayuda en la toma de decisiones clínicas. Su interpretación debe ser flexible y permitir la intervención moduladora del juicio clínico y el sentido común, que suelen tener en cuenta otros elementos de valoración que no se incluyen en las funciones de riesgo como el sobrepeso y la obesidad, los antecedentes familiares de ECV, la función renal y los estilos de vida, entre otros.

Por otro lado, las funciones de RCV adolecen de ciertas limitaciones, que podemos clasificar como intrínsecas, es decir, inherentes a la propia función, y otras extrínsecas, es decir, derivadas de su aplicabilidad o sus consecuencias prácticas, que se comentan a continuación.

En primer lugar tenemos el problema de definir el nivel de RCV a 10 años que consideramos alto. Un 20, un 15 o un 10% son puntos de corte hasta cierto punto arbitrarios y dependen de otros factores como, por ejemplo, el coste y la efectividad de los fármacos que hipotéticamente prescribiríamos a los pacientes con alto RCV. La decisión debe basarse en la sensibilidad y la especificidad de los distintos puntos de corte (puntos de corte bajos como el 5% son muy sensibles pero muy poco específicos y puntos de corte como el 20% son muy específicos pero menos sensibles), y en la relación coste-beneficio del tratamiento hipolipemiente u otros tratamientos que se introduzcan en los pacientes de RCV alto, sólo demostrado a partir de un riesgo superior al 12,5% a los 10 años³⁵. Por otro lado, en el caso que nos ocupa, la especificidad es preferible a la sensibilidad para no tratar innecesariamente a una gran parte de la población⁸.

En segundo lugar, gran parte de los acontecimientos CV se van a producir en pacientes con

riesgo bajo y, sobre todo, intermedio, debido a que en estos dos grupos se concentra la mayor parte de la población. Pero este fenómeno también se debe a una clasificación poco exacta en algunos pacientes. Éste es precisamente uno de los retos actuales: ¿cómo identificar a los pacientes que las funciones clasifican como RCV intermedio y sin embargo sufrirán un acontecimiento CV?

En tercer lugar, es frecuente que las ecuaciones subestimen el RCV por no incluir todos los FR³⁶ o que, por el contrario, lo sobrestimen, especialmente cuando se aplican en países o regiones con menor RCV^{23,25-31}.

En cuarto lugar, las funciones de RCV tienen limitaciones relacionadas con la factibilidad de su utilización: un número elevado de variables puede convertir el cálculo del RCV en una actividad compleja, tediosa y desmotivadora. La informatización y la automatización del cálculo pueden ser en este sentido una herramienta de gran ayuda que se desarrollará plenamente en un futuro cercano.

Por último, catalogar a los individuos como en RCV elevado sirve para intensificar los tratamientos, tanto de estilos de vida como farmacológicos. Si hablamos del RCV de manera integral, no es correcto asumir que los tratamientos son igual de efectivos para cada una de las ECV incluidas en el RCV total. Por ejemplo, como ya se ha comentado, la eficacia del tratamiento hipolipemiante es mucho menor en la EC que en la CI³⁷.

¿CUÁL ES EL FUTURO DE LAS ECUACIONES DE RIESGO? INNOVAR PARA MEJORAR

Las funciones de RCV deben actualizarse y mejorarse. El mejor ejemplo de ello son las ecuaciones de Framingham. Se empezó con el modelo de Anderson et al³⁸ en 1991, se continuó con el de Wilson et al¹² en 1997 y recientemente se ha vuelto a ampliar con más variables predictivas y con una visión del RCV total¹⁷. A continuación se comentan algunos de los aspectos que a nuestro juicio se debe incluir en las futuras funciones de RCV.

Visión integral del riesgo cardiovascular

Como ya se ha comentado, las tendencias actuales se dirigen hacia una visión integral del RCV. El proyecto SCORE¹⁴ sólo incluyó la mortalidad por cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y otras causas de mortalidad CV, con la importante limitación de que sólo incluye los acontecimientos CV mortales^{8,21} y que otras ECV como la arteriopatía periférica no están incluidas. Más interesantes por todo ello parecen las aportaciones de la función QRISK¹⁶, que ha incluido en el RCV total la predicción de acontecimientos coronarios isquémicos y

cerebrovasculares y la arteriopatía periférica. El trabajo de Framingham¹⁵ incluyó además la insuficiencia cardíaca, y se comprobó que no había diferencias de validez entre la estimación del RCV total y los ECV específicos, y el estudio NHANES I incluyó como variable combinada¹⁴ la muerte cardiovascular, el IAM, el ictus, la insuficiencia cardíaca y la revascularización coronaria. Por último el Reynolds Risk Score³², incluyó acontecimientos coronarios y cerebrovasculares, revascularización y muerte CV.

Adición de nuevas variables para mejorar la capacidad predictiva

Añadir nuevas variables para mejorar las funciones de RCV tiene algunos inconvenientes, entre los que podemos destacar que complica el cálculo y va en contra del principio de la parsimoniosidad de los modelos matemáticos, que postula que se debe explicar el RCV con el menor número de factores de RCV posible. Un análisis detallado de la tabla 1 muestra que las funciones de RCV con frecuencia están bastante lejos de presentar valores de área bajo la curva ROC > 0,75, indicio de buena discriminación, y que a menudo el ajuste entre lo observado y lo predicho es menor que lo deseable.

La adición de nuevas variables puede contribuir a mejorar el rendimiento de las funciones de RCV. Así, la ecuación QRISK³⁴ ha incluido como nuevas variables el índice de masa corporal, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria (ya explorada en las ecuaciones de Framingham), la privación social (Towsend score) y el tratamiento antihipertensivo, por lo que es una de las ecuaciones con mejores valores de discriminación y calibración (tabla 1). La función del estudio NHANES I¹⁶ ha incluido también el tratamiento antihipertensivo y el índice de masa corporal, con valores de validez muy aceptables. La nueva función de Framingham¹⁷ también ha incluido el tratamiento de la hipertensión, con excelentes valores de calibración. El Reynolds Risk Score³² también ha incluido los antecedentes familiares de enfermedad coronaria y vuelve a ser de las mejores ecuaciones en validez y discriminación. Parece que la adición de la glucohemoglobina, la duración de la diabetes mellitus y el tratamiento de la hipertensión puede contribuir a proporcionar excelentes valores de calibración en los pacientes con diabetes mellitus³⁹. De hecho, la glucohemoglobina también fue incluida en el Reynolds Risk Score³².

Comentario aparte merecen los denominados nuevos marcadores de RCV, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad, diversos marcadores de inflamación y oxidación y los marcadores genéticos. Todos ellos apenas han mejorado el área bajo

la curva ROC y carecen de utilidad en la práctica clínica habitual⁸.

Variables que añadir en el futuro

Varias líneas proponen diversas variables que podrían contribuir a mejorar el cálculo del RCV, aunque son precisos más estudios para confirmar esta hipótesis.

En primer lugar tenemos a los denominados marcadores de arteriosclerosis subclínica, como el calcio intracoronario medido mediante tomografía, el índice íntima/media carotídeo medido por ecografía y el índice tobillo/brazo medido por Doppler. Parece que estos marcadores no mejoran la predicción del RCV respecto a los FR clásicos⁴⁰ en cuanto a discriminación. En el primer caso se trata de una prueba relativamente cara y compleja que puede mejorar la predicción en pacientes con riesgo coronario intermedio⁴⁰. En el segundo caso es una prueba menos compleja y asumible por coste, con la limitación de que sus resultados dependen mucho del grado de complicación de la placa de ateroma y el tiempo de evolución⁸. La tercera es una prueba fácil de practicar y económica que contribuye a mejorar la predicción del RCV al reclasificar la categoría de riesgo en el 19% de los varones y el 36% de las mujeres⁴¹. Sin embargo, queda por definir la población en que deberían practicarse dichas pruebas para optimizar su uso.

En segundo lugar, existen otros FR o marcadores de RCV fáciles de medir que pueden contribuir en un futuro a mejorar la predicción del RCV. Entre ellos podemos destacar:

- Glucemia. De manera similar al colesterol, el riesgo de la glucemia se distribuye de manera continua y los puntos de corte son en cierta manera arbitrarios. Es conocido que la elevación de la glucemia por sí misma y ciertos estados prediabéticos aumentan el RCV⁴²⁻⁴⁶, por lo que parece razonable tratar de introducir en las funciones también la glucemia como FR continuo, especialmente en pacientes sin diabetes mellitus, de manera similar a la presión arterial o el colesterol.

- Perímetro de la cintura. Se trata de una variable fácil de medir que se correlaciona con el RCV igual o mejor que la propia obesidad medida con el índice de masa corporal^{47,48}.

- Microalbuminuria e insuficiencia renal crónica. Parece ser que tanto una como la otra^{49,50} son marcadores independientes de RCV, especialmente en pacientes con diabetes mellitus⁵⁰. En el primer caso se trata además de una prueba económica, fácil de medir y que se practica sistemáticamente a pacientes con diabetes mellitus e hipertensión.

- Tratamiento farmacológico de otros FR como la diabetes mellitus y la dislipemia. Ya hemos co-

mentado que algunas funciones de RCV^{16,17,34} ya han incluido el tratamiento antihipertensivo. Aunque puede parecer un argumento redundante, debemos tener en cuenta que los tratamientos farmacológicos no reducen totalmente el riesgo. Por ejemplo los hipertensos, aunque reciban tratamiento antihipertensivo y normalicen su presión arterial, siguen teniendo más riesgo que los pacientes sin hipertensión. Esto podría explicarse por tratarse de fases más avanzadas de la enfermedad o por una exposición al FR durante más tiempo.

- Tratamiento antiagregante en prevención primaria. Podemos hacer una consideración similar al tratamiento antihipertensivo^{16,17,34}. Estos tratamientos no son nada despreciables, especialmente desde las recomendaciones de la ADA sobre prevención primaria en diabéticos, que prácticamente incluyen a la totalidad de estos pacientes⁵¹, aunque estudios posteriores no han confirmado la utilidad de esta recomendación⁵².

- Enfermedades inflamatorias. Se ha postulado que diversas enfermedades con un sustrato inflamatorio podrían suponer un aumento del RCV. Así podría suceder con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁵³ o la artritis reumatoide⁵⁴, aunque esta hipótesis no se ha confirmado con otras enfermedades inflamatorias⁵⁵. Sin embargo, el porcentaje de población afectada por algunas de estas enfermedades es relativamente pequeño.

- Tiempo de evolución del FR. Ya se ha comentado que en el caso de la diabetes mellitus el tiempo de evolución es un determinante de importancia³⁹, sobre todo cuando la enfermedad tiene más de 10 años de evolución. Es lógico suponer que el tiempo de evolución de la hipertensión o la hipercolesterolemia también pueden tener un papel importante, pues la arteriosclerosis es una enfermedad multifactorial cuyos FR poseen un largo periodo de inducción.

- Factores genéticos. La contribución de los factores genéticos a la capacidad predictiva es muy modesta en las funciones de RCV cuando se analiza un conjunto limitado de características genéticas⁵⁶⁻⁶⁰. A pesar de ello, los recientes estudios del genoma completo (*genome-wide scan*) han mostrado que ocho características genéticas se asocian constante y significativamente a enfermedad coronaria⁶⁰⁻⁶³. Tal vez su combinación pueda aportar alguna mejora en la predicción del RCV que se traduzca en una mejora del área bajo la curva construida con los FR clásicos.

- Factores protectores. Hasta ahora sólo hemos hablado de FR, pero también existen factores protectores. Un ejemplo, ya integrado en las funciones de RCV, es la elevada concentración de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL)^{12,13,38}. Parece lógico, aunque puede aumentar la complejidad del cálculo del RCV, incluir otros factores

protectores como el ejercicio⁶⁴ o dietéticos como la adherencia a una dieta mediterránea⁶⁵.

Cambios en los modelos clásicos de las funciones de riesgo cardiovascular

No obstante, la mejora de las funciones de RCV va a ir más allá de la visión más integral del RCV y la incorporación de nuevas variables que mejoren la capacidad predictiva. En el futuro, las funciones de RCV deberán ser herramientas flexibles, versátiles, adaptables a los datos disponibles y fáciles de aplicar. Probablemente exigirán la implicación no sólo de más profesionales sanitarios, sino de los propios pacientes. Entre los cambios que cabe esperar en un futuro, podemos considerar los siguientes:

- La posibilidad de sustituir variables sin perder valor predictivo. Hasta ahora, para calcular el RCV era preciso disponer de todas las variables. En la ecuación del estudio NANHES I¹⁶ se demostró que era posible sustituir el colesterol por el índice de masa corporal y obtener valores de calibración prácticamente idénticos. Esta es una línea muy interesante por la flexibilidad que permitiría y por la posibilidad de sustituir valores analíticos (poco disponibles en países poco desarrollados) por valores clínicos fáciles de obtener en la consulta, especialmente con nuevas variables como el perímetro de la cintura.

- El desarrollo de modelos por segmentos de edad que tengan en cuenta las expectativas de vida de los pacientes. Una de las limitaciones de las funciones es suponer que el riesgo asociado a los FR incluidos en ellas se mantiene constante toda la vida, cuando sabemos que en algunos casos no es así. Por ejemplo, es conocido que a partir de los 65 años la fracción lipídica que predice mejor el RCV es el cHDL, y en la ecuación de Framingham se constató que el colesterol total sólo tenía valor predictivo en los menores de 50 años⁶⁶. Otro aspecto importante es que, aunque la mayor parte de los ECV se van a producir en los mayores de 65 años o incluso en los mayores de 74 años⁶⁷, en muchos pacientes no podremos calcular el RCV porque están fuera del intervalo de edad. Parece razonable desarrollar modelos que calculen el riesgo a medio plazo (p. ej., 5 años) en los pacientes de edad avanzada.

- La incorporación de la informática. El espectacular desarrollo de estas tecnologías, tanto en el terreno médico como en el doméstico, podría revolucionar el cálculo del RCV. Hará posible la inclusión de más variables predictivas (que no se podían integrar en las clásicas tablas de riesgo impresas por la complejidad que supone), lo que aumentará la

precisión de las estimaciones, facilitará el cálculo automatizado del RCV, posibilitará el desarrollo de los cambios en los modelos clásicos que se están comentando y supondrá una importante ayuda a la generalización del cálculo del RCV por otros profesionales de la salud o los propios pacientes.

- La responsabilización conjunta de todos los elementos implicados en el RCV. Uno de los cambios más importantes de la medicina en los últimos años es y será la responsabilización conjunta de los profesionales sanitarios no médicos y los propios pacientes en la toma de decisiones basadas en la estimación del RCV. Parece lógico y adecuado que otros profesionales (farmacéuticos, personal de enfermería, etc.) se impliquen en la estimación del RCV y que incluso los propios pacientes, mediante aplicativos informáticos de uso libre, puedan calcular su propio RCV. Sistemas interactivos que enseñen al paciente cómo puede modificar su RCV con cambios en el consumo de tabaco, los estilos de vida o la dieta pueden ser herramientas muy útiles para aumentar la concienciación sobre la importancia de las ECV, el cumplimiento terapéutico y las medidas preventivas.

CONCLUSIONES

Las funciones de RCV son instrumentos útiles para la estimación del RCV. Para optimizar su uso y su generalización es preciso que sean válidas, es decir, que se haya demostrado en estudios de cohorte prospectivos que lo predicho por la función se corresponde con lo verdaderamente observado, y que los individuos catalogados como en RCV alto realmente sean los que van a padecer ECV. La evolución de las funciones de RCV conducirá a la inclusión de nuevas variables predictivas, entre las que posiblemente figurarán las características genéticas, como una aproximación para disminuir la incertidumbre actual en la estimación del RCV al mejorar su precisión y su fiabilidad⁶⁷. Por otro lado, los nuevos modelos de funciones de RCV, la informatización de la sociedad y la responsabilización conjunta de todos los implicados en la prevención primaria de las ECV son aportaciones que se incorporarán en un futuro muy cercano, incluyendo métodos simplificados de estimación del RCV.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality

- rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol.* 1998;27:599-604.
2. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Philippe Amouyel, for the WHO MONICA Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet.* 1999;353:1547-57.
 3. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:337-46.
 4. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, De Mata Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2003. Madrid: Ergón; 2003.
 5. Prevention of coronary heart disease. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 6-7-8. Geneva: World Health Organisation: 1982.
 6. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk Factor Changes and Mortality Results. *JAMA.* 1982;248:1465-77.
 7. Miguel Gracia F, Maderuelo Fernández JA, García Ortiz A. Riesgo cardiovascular: concepto, estimación, usos y limitaciones. *AMF.* 2008;4:423-33.
 8. Grau M, Marrugat J. Funciones de riesgo en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:404-6.
 9. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart.* 2006; 91 Suppl V:v1-52.
 10. Baena Díez JM, Alvarez Pérez B, Piñol Forcadell P, Martín Peñacoba R, Nicolau Sabaté M, Altès Boronat A, et al. Association between clustering of cardiovascular risk factors and the risk of cardiovascular disease. *Rev Esp Salud Publica.* 2002;76:7-15.
 11. Ramos R, Marrugat J, Basagaña X, Sala J, Masiá R, Elosua R; REGICOR Investigators. The role of age in cardiovascular risk factor clustering in non-diabetic population free of coronary heart disease. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:299-304.
 12. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
 13. 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;57:634-8.
 14. 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;24:987-1003.
 15. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105:310-5.
 16. Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano M. Laboratory-based versus non-laboratory-based methods for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort. *Lancet.* 2008;371:923-31.
 17. D'Agostino R, Vasan RM, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743-53.
 18. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Rogson 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.
 19. Daviglius ML, Lloyd-Jones DM, Pirzada A. Preventing cardiovascular disease in the 21st century. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006;6:87-101.
 20. Baena Díez JM, García Lareo M, De la Poza Abad M, Hernández Ibáñez R, Muñoz Rubio A, García Rey Z. Estimación de riesgo cardiovascular global a partir del riesgo coronario. Estudio de cohortes. *Med Clin (Barc).* 2006;127:8-10.
 21. Marin A, Medrano MJ, González J, Pintado H, Compaired V, Bárcena M, et al. Risk of ischaemic heart disease and acute myocardial infarction in a Spanish population: observational prospective study in a primary-care setting. *BMC Public Health.* 2006;6:38.
 22. Liao Y, McGee DL, Cooper RD, Sutkowski MBE. How generalizable are coronary risk prediction models? Comparison of Framingham and Two national cohorts. *Am Heart J.* 1999;84:31-6.
 23. 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;286:180-7.
 24. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, Jørgensen T. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol.* 2002;31:817-22.
 25. Empana JP, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Evans A, Ruidavets JB, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J.* 2003;24:1903-11.
 26. Hense HW, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany —results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J.* 2003;24:937-45.
 27. Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ.* 2003;327:1267.
 28. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:40-7.
 29. Cooper JA, Miller GJ, Humphries SE. A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis.* 2005;181:93-100.
 30. 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;291:2591-9.
 31. Ferrario M, Chiadini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol.* 2005;34:413-21.
 32. 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;297:611-9.
 33. Aspelund T, Thorgeirsson G, Sigurdsson G, Gudnason V. Estimation of 10-year risk of fatal cardiovascular disease and coronary heart disease in Iceland with results comparable with those of the Systematic Coronary Risk Evaluation project. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14:761-8.
 34. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary risk function to southern Europe Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57:634-8.
 35. Jackson PR, Wallis EJ, Haq IU, Ramsay LE. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for primary prevention: at what coronary risk is safety assured? *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:439-46.

36. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
37. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart A, Choudhry N. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:2307-13.
38. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-2.
39. Donnan PT, Donnelly L, New JP, Morris AD. Derivation and validation of a prediction score for major coronary heart disease events in a U.K. type 2 diabetic population. *Diabetes Care*. 2006;29:1231-6.
40. Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis test in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J*. 2007;28:2967-71.
41. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality. *JAMA*. 2008;300:197-208.
42. Baena-Díez J, Arboix A, Merino-Audi M, Tomás-Pelegrina F, Ellacuría-Torres A, García-Lareo M, et al. La glucemia basal alterada es un factor de riesgo para el infarto cerebral aterotrombótico o lacunar. Estudio de casos y controles. *Neurología*. 2008;24:24-9.
43. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction. A case-control study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:612-9.
44. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, Boyko V, Maldelzweig L, Behar S. Impaired fasting glucose concentrations in nondiabetic patients with ischemic heart disease: a marker for a worse prognosis. *Am Heart J*. 2001;141:485-90.
45. Tanne D, Koren-Morag N, Goldbourt U. Fasting plasma glucose and risk of incident ischemic stroke or transient ischemic attacks: a prospective cohort study. *Stroke*. 2004;35:2351-5.
46. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Gudnason V, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G, et al. Increasing glucose levels and BMI predict future heart failure experience from the Reykjavik Study. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:1051-7.
47. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2007;28:850-6.
48. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359:2105-20.
49. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1307-31.
50. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:581-90.
51. American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2003 Suppl 1:S87-8.
52. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2134-41.
53. Calverley PM, Scott S. Is airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) a risk factor for cardiovascular events? *COPD*. 2006;3:233-42.
54. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008;121 Suppl:S9-14.
55. Dorn SD, Sandler RS. Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: results from a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:662-7.
56. Morrison AC, Bare LA, Chambless LE, Ellis SG, Malloy M, Kane JP, et al. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2007;166:28-35.
57. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004;291:2204-11.
58. Kathiresan S, Melander O, Anevski D, Guiducci C, Burt NP, Roos C, et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1240-9.
59. Paynter NP, Chasman DI, Buring JE, Shiffman D, Cook NR, Ridker PM. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Ann Intern Med*. 2009;150:65-72.
60. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdottir S, Blondal T, Jonasdottir A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science*. 2007;316:1491-3.
61. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, Stewart A, Roberts R, Cox DR, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science*. 2007;316:1488-91.
62. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007;357:443-53.
63. Myocardial Infarction Genetics Consortium. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with common single nucleotide polymorphisms, common copy number variants, and rare copy number variants. *Nat Genet*. 2009 [en prensa].
64. Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:247-57.
65. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599-608.
66. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA*. 1987;257:2176-80.
67. Marrugat J, Sala J. Nuevos instrumentos y los riesgos de siempre. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:464-7.