

Prevención cardiovascular: avances y el largo camino por recorrer

Jaume Marrugat, Joan Sala, Roberto Elosua, Rafael Ramos y José Miguel Baena-Díez

Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares (RICAD). Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona. España.

En este artículo se presentan las limitaciones actuales de las herramientas disponibles para cribar a la población para determinar su riesgo cardiovascular. Se analizan las posibilidades de mejorar la capacidad predictiva y de reclasificación de las tablas de riesgo cardiovascular en atención primaria para actuar de manera más efectiva. Se discuten las oportunidades existentes de mejorar las estrategias actuales de cribado y prevención cardiovascular y cuál es el papel de la determinación individual de los nuevos biomarcadores, incluida la predisposición genética a la enfermedad coronaria y de algunas pruebas, como el índice tobillo/brazo o el grosor de íntima-media carotídea. Se analizan los subgrupos de población con riesgo cardiovascular más importantes por su tamaño y número de acontecimientos cardiovasculares a 10 años. También se revisa brevemente cuál puede ser el papel de las pruebas de imagen actualmente en desarrollo en ciertos subgrupos de riesgo de población asintomática.

Palabras clave: *Prevención primaria. Enfermedades cardiovasculares. Cardiopatía isquémica.*

Cardiovascular Prevention: Current Progress and the Long Road to Travel

This article describes the limitations of the currently available screening modalities used for determining cardiovascular risk in the general population. In addition, it contains an analysis of the potential ways in which the predictive and classificatory abilities of the cardiovascular risk charts used in primary care can be improved to enable them to function more effectively. Also included are discussions of existing opportunities for improving current strategies for screening and cardiovascular prevention, of the value of measuring new biomarkers in individual patients, including genetic predisposition to coronary heart disease, and of some of the clinical measures used in practice, such as the ankle-brachial index and the carotid intima-media thickness. In addition, the most important subgroups of individuals at a high cardiovascular risk, as judged by their size and the number of cardiovascular events experienced at 10 years, are described. Finally, there is a brief review of the potential role that image modalities currently being developed could play in particular subgroups of asymptomatic individuals with an elevated disease risk.

Key words: *Primary prevention. Cardiovascular disease. Ischemic heart disease.*

INTRODUCCIÓN

Es necesario organizar la prevención de las enfermedades cardiovasculares de la forma más efectiva posible porque constituyen la principal causa de muerte en el mundo industrializado y en vías de desarrollo. La muerte súbita es una de las formas de presentación en más de un tercio de los casos mortales, lo cual reduce el margen de actuación del sistema sanitario. Reducir el número de casos es el método más coste-efectivo para que el número absoluto de casos decrezca. Además, existen pruebas

de que la actuación sobre los factores de riesgo cardiovascular, llevándolos a los valores recomendados, reduce o retrasa la incidencia de nuevos casos¹.

La organización de las actividades preventivas de las enfermedades cardiovasculares se fundamenta en distintas estrategias, que incluyen la promoción de la salud actuando a escala poblacional sobre los estilos de vida en primera instancia y la identificación de sujetos en elevado riesgo de desarrollarlas, dirigidas a distintos grupos de población. Básicamente, se trata de cribado poblacional —el menos coste-efectivo—, el oportunista —aprovechando para medir factores de riesgo en cualquier paciente que acude a las consultas médicas por cualquier causa— y de alto riesgo, que incluye a las personas que tienen un riesgo elevado por ser familiares consanguíneos de personas que ya han padecido alguna enfermedad cardiovascular o presentan alguna enfermedad predisponente o factor de riesgo muy elevado. Estos procedi-

Financiación: Este trabajo ha sido financiado en parte por el Instituto de Salud Carlos III- RETIC 06/0009-FEDER (Red HERACLES).

Correspondencia: Dr. J. Marrugat.
Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares (RICAD). Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM).
Dr. Aiguader, 88. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmarrugat@imim.es

mientos incluyen las revisiones médicas laborales y a menudo se usan simultáneamente y con cierto grado de solapamiento².

Si algún día realizamos un cribado de predisposición genética para enfermedades cardiovasculares al nacer, de forma similar a como se hace actualmente el cribado de enfermedades metabólicas con sangre de talón de los recién nacidos, la base de esta aproximación sería la población total. La forma de prevención que se deriva de este tipo de cribado se ha denominado «primordial». Esta estrategia, dadas las características lentamente progresivas de la arteriosclerosis y el todavía limitado conocimiento de la genética de esta enfermedad compleja, incluye actualmente la actuación a escala poblacional sobre estilos de vida, como consumo de tabaco, consumo de sal, ejercicio y dieta, que es prioritaria por su alta eficiencia^{3,4}. Su objetivo es impedir que aparezcan los factores de riesgo mediante la intervención precoz en los estilos de vida. Esta actuación sería particularmente eficiente en sujetos genéticamente predispuestos. Sería prematuro, sin embargo, pensar en que ya ha llegado el momento de iniciar este tipo de cribado poblacional.

Otra estrategia de intervención, predominantemente dirigida a subgrupos en riesgo y complementaria a la anterior, incluye la actividad de cribado en las consultas médicas para detectar factores de riesgo y estilos de vida desfavorables. A esta actuación la denominamos «prevención primaria»; su objetivo es evitar o aplazar la aparición de acontecimientos cardiovasculares mayores. En cuanto aparecen síntomas de la enfermedad cardiovascular, la aproximación se denomina «prevención secundaria» y se dirige a evitar o aplazar lo máximo posible futuras recidivas.

Geoffrey Rose estableció hace más de 30 años las hipótesis del potencial beneficio de la intervención comunitaria sobre los factores de riesgo cardiovascular^{5,6}. Esta hipótesis partía de la observación de que Finlandia, con unos valores poblacionales de colesterol muy altos, tenía una tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica muy elevada, sobre todo si se comparaba con Japón que, con unos valores mucho más bajos en su población, presentaba también bajísimas tasas de mortalidad por esta enfermedad.

Rose postuló que una intervención comunitaria sobre el colesterol total como paradigma de factor de riesgo cardiovascular, a partir de la observación de que Finlandia, con unos valores poblacionales de colesterol muy elevados, tenía una tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica mucho mayor que Japón, cuyos valores de este factor eran mucho más bajos en su población.

Lamentablemente, la distribución de colesterol total de los pacientes con enfermedad coronaria se

solapa mucho con la de la población general y no permite distinguir con suficiente precisión unos de otros. Por este motivo admitimos que las concentraciones elevadas de colesterol total son un factor de riesgo y no un determinante específico de esta enfermedad. De hecho, ni siquiera es muy sensible si no se usa un punto de corte muy bajo y, en este caso, la especificidad disminuye muchísimo.

A pesar de las dudas y dificultades de las aproximaciones preventivas descritas, las estimaciones de reducción de acontecimientos cardiovasculares mediante la aproximación poblacional supera en un tercio la de alto riesgo⁷.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Se ha establecido fiablemente que la población que alcanza los 50 años de edad con todos los factores de riesgo cardiovascular en cifras óptimas (colesterol total < 180 mg/dl, presión arterial < 120/< 80 mmHg, no fumador y no diabético) tiene una baja probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular en lo que le quede de vida. Por el contrario, cuantos más se acumulen y peor controlados estén los factores de riesgo, mayor es la probabilidad de que ocurran acontecimientos cardiovasculares. La parte más descorazonadora de este mensaje es que menos del 4% de la población de 50 años de los Estados Unidos se encuentra entre los primeros⁸. En España (Girona, 1995-2005) esta proporción es de alrededor del 10% de la población de 35-50 años [datos no publicados]. Parece razonable, por lo tanto, priorizar la prevención primaria destinada a aumentar la proporción de la población con los factores de riesgo cardiovascular en los límites óptimos mencionados o, como mínimo, dentro de objetivos razonables (colesterol total < 240 mg/dl, presión arterial < 140/< 90 mmHg, no fumador y no diabético)⁹.

El número de acontecimientos cardiovasculares a 1 año es mucho mayor en pacientes que ya han desarrollado una o más expresiones de la enfermedad arteriosclerótica (cerebral, coronaria o arteriopatía periférica) que en aquellos con un perfil de riesgo elevado pero que no han desarrollado ninguna expresión de la enfermedad^{10,11}. Esto apoya la estrategia de distinguir la prevención primaria de la secundaria con el objetivo de impedir o retrasar la aparición de acontecimientos cardiovasculares tanto como sea posible en la población general.

En la población española (concretamente en Girona), ya se han observado reducciones en el colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad en los últimos 10 años. Sólo una parte muy pequeña de esta reducción se puede atribuir al uso de hipolipemiantes en prevención primaria. Las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de alta densi-

dad no han cambiado en absoluto. Se desconoce la razón de este cambio, pero una hipótesis plausible incluye la concienciación por parte de la población respecto a este importante factor de riesgo, debida a la continua atención mediática que se le presta⁹.

Sin embargo, las tasas de incidencia de infarto de miocardio en la misma zona no se han reducido aún; permanecen estables en las últimas dos décadas¹². Hay un tiempo de retraso entre la reducción de un factor de riesgo y el efecto en la incidencia poblacional de la enfermedad. Este tiempo depende de cada factor y es mal conocido en la mayoría de los casos.

Para identificar a los sujetos con alto riesgo cardiovascular utilizamos, como se ha dicho, los sistemas de cribado. La aproximación clásica de cribado de riesgo cardiovascular desde el sistema sanitario incluye el oportunista, en los sujetos que acuden por cualquier causa a él, o de alto riesgo, en los parientes de pacientes con enfermedad cardiovascular precoz o que acumulan muchos factores de riesgo. Escasamente eficiente es el cribado poblacional sistemático. En los países desarrollados y con un nivel cultural suficiente debería ser posible involucrar a una parte sustancial de los ciudadanos para que autodeterminen su riesgo cardiovascular. Este ejercicio de corresponsabilización debería dar resultados en dos aspectos: por un lado, la autoconcienciación de la importancia de mejorar ciertos estilos de vida y solicitar ayuda al sistema sanitario al autodetectar un riesgo excesivo. No debe confundirse el cribado poblacional con la intervención poblacional destinada a mejorar los estilos de vida.

RETOS EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA PARA EL FUTURO INMEDIATO

Lamentablemente, los factores de riesgo tomados individualmente no son grandes predictores del riesgo, y elevaciones modestas de múltiples factores pueden tener un origen común (como es el caso del síndrome metabólico).

Actualmente los esfuerzos se dirigen a identificar a los sujetos de la población con factores de riesgo cardiovascular que en general les confieren un riesgo sustancial de desarrollar la enfermedad en los próximos 10 años. Al subconjunto clasificado de alto riesgo se aplica una intervención intensa. La mitad de los síndromes coronarios agudos ocurren en placas no estenóticas que no hubieran llamado la atención en una coronariografía. Necesitamos aclarar en el futuro cómo identificar a los sujetos que tienen lesiones arterioscleróticas y, entre éstos, cómo distinguir a los que tienen lesiones vulnerables, es decir, más susceptibles de dar lugar a acontecimientos coronarios mayores. Para ello, serán necesarias prue-

bas de imagen no invasivas que sean concluyentes¹³⁻¹⁵. También necesitaremos determinar la capacidad de reclasificación en la estimación del riesgo de varios biomarcadores, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad, incluidas las características genéticas de predisposición, y de varios factores que actualmente no figuran en las funciones de riesgo de la enfermedad cardiovascular, como la obesidad, el pulso pedio, el índice tobillo/brazo, el grosor de la íntima-media carotídea o la proteinuria. Una vez logrado esto, habrá que determinar cuál es la secuencia de determinaciones más efectiva¹⁶⁻²⁷.

TABLAS DE RIESGO MEJORABLES

Las tablas ayudan a los médicos a realizar el cribado de riesgo cardiovascular. Sólo la versión de las tablas de Framingham adaptadas por REGICOR está validada para su uso en la población española, aunque hay varias adaptaciones²⁸⁻³⁰. Las tablas de SCORE tienen la limitación de que sólo estiman el riesgo de muerte cardiovascular en la población de hasta 65 años³¹. En España, la mayoría de los acontecimientos mortales a 10 años de seguimiento suceden en población mayor de esa edad. Las tablas de Framingham originales sobrestiman en más de 2,5 veces el riesgo real de la población española³². Además, las tablas no dan una idea correcta del riesgo cardiovascular más allá de los 10 años (riesgo en toda la vida) a causa de los posibles cambios en los factores de riesgo a medida que pasa el tiempo³³.

Un usuario de una tabla ideal con fines de cribado de riesgo cardiovascular esperaría el máximo de acontecimientos coronarios a 10 años concentrado en el grupo de individuos con alto riesgo. El concepto de alto riesgo se define como un dintel de riesgo a 10 años acordado generalmente por consenso de expertos. Lamentablemente, la realidad indica que la mayor parte de los acontecimientos coronarios y cardiovasculares en general ocurrirá en la población con riesgo intermedio: en el ejemplo del estudio VERIFICA, el 58% de los acontecimientos coronarios a 5 años ocurrió en la población con riesgo equivalente a 10 años, REGICOR del 5-15% (tabla 1).

Podemos cambiar el dintel que define bajo riesgo, por ejemplo del 20 al 10 o al 5%, pero lo que ganamos en sensibilidad del cribado lo perdemos de especificidad: el límite de esta posible estrategia está en iniciar el tratamiento preventivo en toda la población a partir de una determinada edad para evitar perder cualquier individuo que vaya a desarrollar un acontecimiento cardiovascular en el futuro. La sostenibilidad y la aceptación en la población de una medida como ésta, en la que se basa la posible utilización futura de la *poly-pill*, son discutibles.

TABLA 1. Número de participantes en 5 grupos de riesgo a 5 años en la cohorte de atención primaria del estudio VERIFICA²⁸ y proporción de acontecimientos cardiovasculares ocurridos en dichos periodos de seguimiento. Ambos sexos

	Riesgo a 5 años					Todos (n = 4.427; 100%)
	< 2,5% (n = 2.621; 59,2%)	2,5-4,9% (n = 1.244; 28,1%)	5-7,6% (n = 362; 8,18%)	7,7-9,9% (n = 112; 2,53%)	≥ 10% (n = 88; 1,99%)	
Acontecimientos coronarios ^a	1,55%	4,07%	10,1%	13,0%	8,75%	3,38%
Acontecimientos cardiovasculares ^b	2,77%	7,02%	13,6%	19,9%	18,0%	5,55%
Proporción de acontecimientos	41 (27%)	51 (34%)	37 (24%)	15 (10%)	8 (5%)	152 (100%)

^aIncluye infarto, angina o muerte coronaria.

^bIncluye acontecimientos coronarios + cerebrovasculares.

Además, el uso de las estatinas sólo es coste-efectivo cuando el riesgo coronario de Framingham a 10 años es superior al 12,5%³⁴.

POSIBLES NUEVAS ESTRATEGIAS PREVENTIVAS

El esquema de actuación actual es muy simple: los individuos con riesgo bajo o medio quedan sometidos a un seguimiento periódico y a recomendaciones de estilos de vida.

Sin embargo, ya existen actualmente algunas técnicas que pueden ayudar a identificar a portadores de lesiones arterioscleróticas subclínicas: el grosor anormal de la íntima-media carotídea y el índice tobillo/brazo < 0,9 indican la presencia de enfermedad subclínica en pacientes asintomáticos³⁵. La segunda técnica es más estandarizable, barata y posee una relación muy consistente con el riesgo cardiovascular^{36,37}. Su uso está lejos de generalizarse debido a la dificultad de estandarizar las técnicas, y se impone una racionalización de su indicación a partir de información clínica más básica^{38,39}. Ambas técnicas indican, en caso de anomalía, la presencia de enfermedad arteriosclerótica. Por lo tanto, podría considerarse que los pacientes que la presentan deben ser tratados con criterios de prevención secundaria.

Para mejorar las tablas de riesgo cardiovascular sería necesario incorporar nuevos biomarcadores (inflamatorios, fracciones lipídicas, genéticos) u otros detalles clínicamente relevantes (pulso pedio, antropométricos, dieta, actividad física, función renal, antecedentes familiares, por ejemplo) que mejoren el área bajo la curva de las funciones que generan la estimación del riesgo. El aumento del área bajo la curva ROC lleva implícita una mejora en la capacidad de discriminación de la función matemática. Hay varios factores y biomarcadores candidatos a mejorar esta capacidad de discriminación por su implicación en la patogenia de la enfermedad; no obstante, es necesario utilizar una aproximación

sistemática con cada nuevo factor en busca de posibles mejoras en la discriminación, calibración, validez y potencial de reclasificación⁴⁰. Se ha observado consistentemente que la inclusión de nuevos factores predictivos no aumenta el área bajo la curva ni con la proteína C reactiva ni con los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, ni siquiera combinando 10 biomarcadores^{41,42}. Una pequeña cantidad de características genéticas tampoco han contribuido a mejorar la función de Framingham⁴³.

El componente genético del riesgo cardiovascular, tal como se conoce actualmente a partir de los *genome-wide association studies*, es un buen candidato para mejorar la discriminación⁴⁴⁻⁵¹. La información de unas 400.000 características genéticas sintetizada en un análisis factorial con 2 factores permite localizar el origen de 1.400 ciudadanos europeos con una precisión de menos de 800 km en más del 80% de los casos y en más del 50% con una precisión de menos de 400 km⁵².

Recientemente, han surgido nuevas aportaciones en la literatura médica que indican que la incorporación de nuevos factores a las funciones de riesgo puede contribuir a reclasificar correctamente a subgrupos de individuos a pesar de que la curva ROC —una medida de la mejora de la discriminación— no mejore significativamente⁵³.

Las técnicas de imagen tendrán probablemente un papel muy relevante en el proceso de cribado, ya que contribuyen a clarificar si hay o no placas arterioscleróticas en el árbol coronario de la población con riesgo intermedio o alto. Esto tendrá una aplicabilidad directa, especialmente si se cumplen una serie de condiciones: baja o nula irradiación, capacidad de la técnica para discernir entre placa fibrosa estable e inestable, con y sin remodelado y la presencia de calcificaciones coronarias. La evaluación del coste/beneficio de este tipo de aproximaciones deberá analizarse igualmente⁵⁴.

La tomografía computarizada multicorte con multidetectores, la resonancia magnética y la tomo-

grafía por emisión de positrones ofrecen unas posibilidades muy interesantes y prometedoras en todos los sentidos mencionados, y parece que tanto el grado de radiación como el precio pueden ir reduciéndose con la introducción de nuevas tecnologías⁵⁵.

CONCLUSIONES

Las tablas de riesgo cardiovascular deben seguir usándose como instrumento inicial de cribado poblacional. Existen varias alternativas de reclasificación de pacientes con riesgo intermedio mediante biomarcadores, incluyendo posiblemente los genéticos y otros indicadores de riesgo.

En los casos clasificados inicialmente de alto riesgo o reclasificados en esta categoría, en los que clínicamente se desee aclarar definitivamente si tienen lesiones arterioscleróticas coronarias, podría optarse en el futuro por una prueba de esfuerzo, o por pruebas de imagen que reúnan unas condiciones mínimas de baja o nula irradiación, precio asequible y capacidad de visualización de placa inestable independientemente del grado de estenosis que produzca. No hay una base científica para guiar la conducta preventiva en sujetos asintomáticos que presenten imágenes coronarias con lesiones estables o inestables: será necesario realizar los estudios adecuados para orientar las acciones preventivas si se usan estos recursos.

AGRADECIMIENTOS

A Joan Vila e Isaac Subirana por el análisis estadístico. Los estudios mencionados en este manuscrito de los que se han extraído datos pueden verse en: www.regicor.org/regicor_inv y www.regicor.org/verifica_inv

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- 4th Joint Task Force. European guidelines for CHD prevention. *Eur Heart J.* 2007;28:2375-414.
- Maiques-Galán A, Brotons-Cuixart C, Villar-Alvárez F, Lobos-Bejarano F, Torcal-Laguna J, Orozco-Beltrán D, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares en PAPPs Actualización'09. Programa de actividades preventivas y de promoción de la salud. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Barcelona: SEMFYC Ediciones; 2009. p. 101.
- Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2010;362:590-9.
- Zamora A, Elosua E, Marrugat J. El tabaco como factor de riesgo cardiovascular en las poblaciones mediterráneas. *Clin Invest Arterioscl.* 2004;16:207-20.
- Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol.* 1985;14:32-8.
- Rose G. The strategy of preventive medicine. New York: Oxford University Press; 1992.
- Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M, Ebrahim S. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2004;25:484-91.
- Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation.* 2006;113:791-8.
- Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14:653-9.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2007;297:1197-206.
- Suárez C, Castillo J, Esmatjes E, Sala J, Cairols M, Montoto C, et al. [Cardiovascular complications at 1-year of follow-up in patients with atherothrombosis. On behalf of Spain's REACH Registry]. *Med Clin (Barc).* 2009;132:537-44.
- Gil M, Martí H, Elosua R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:349-56.
- Braunwald E. Epilogue: What do clinicians expect from imagers? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:C101-3.
- Heistad DD. Unstable coronary-artery plaques. *N Engl J Med.* 2003;349:2285-7.
- Lerakis S, Synetos A, Toutouzias K, Vavuranakis M, Tsiamis E, Stefanadis C. Imaging of the vulnerable plaque: Noninvasive and invasive techniques. *Am J Med Sci.* 2008;336:342-8.
- US Preventive Task Force. Using non-traditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *An Int Med.* 2009;151:474-82.
- Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al; SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol.* 2006;98:2H-15H.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003;108:1664-72.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation.* 2003;108:1772-8.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1557-65.
- Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA.* 2005;293:1737-45.
- Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J.* 2007;28:2967-71.
- Eldrup N, Sillesen H, Prescott E, Nordestgaard BG. Ankle brachial index, C-reactive protein, and central augmentation

- index to identify individuals with severe atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2006;27:316-22.
25. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation*. 2004;109:1349-53.
 26. Van der Meer IM, De Maat MP, Kiliaan AJ, Van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 2003;163:1323-8.
 27. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2473-8.
 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. Cabrera de León A, Alemán Sánchez JJ, Rodríguez Pérez MC, Del Castillo-Rodríguez JC, Domínguez-Coello S, Almeida-González D, et al. [Framingham function estimates the risk of cardiovascular mortality more effectively than SCORE function in the population of the Canary Islands (Spain)]. *Gac Sanit*. 2009;23:216-21.
 30. González-Diego P, Moreno-Iribas C, Guembe MJ, Viñes JJ, Vila J. Adaptación de la función de riesgo coronario de Framingham-Wilson para la población de Navarra (RICORNA). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:875-85.
 31. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
 32. 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.
 33. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, 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.
 34. 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.
 35. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483-94.
 36. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208.
 37. Fowkes FG, Low LP, Tuta S, Kozak J; AGATHA Investigators. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J*. 2006;27:1861-7.
 38. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:305-11.
 39. Alzamora MT, Baena-Díez JM, Sorribes M, Forés R, Toran P, Vicheto M, PERART study. Peripheral Arterial Disease study (PERART): prevalence and predictive values of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease related to cardiovascular morbidity and mortality. *BMC Public Health*. 2007;7:348.
 40. Wilson PW. Challenges to improve coronary heart disease risk assessment *JAMA*. 2009;302:2369-70.
 41. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355:2631-9.
 42. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1387-97.
 43. 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.
 44. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genome-wide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007;357:443-53.
 45. Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, Surti A, Burt NP, Rieder MJ, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet*. 2008;40:189-97.
 46. Tregouet DA, König IR, Erdmann J, Muteanu A, Braund PS, Hall AS, et al. Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2009;41:283-5.
 47. Elosua R, Lluís C, Lucas G. Estudio del componente genético de la cardiopatía isquémica: de los estudios de ligamiento a la genotipificación integral del genoma. *Rev Esp Cardiol*. 2009;9:B24-38.
 48. Erdmann J, Grosshennig A, Braund PS, König IR, Hengstenberg C, Hall AS, et al. New susceptibility locus for coronary artery disease on chromosome 3q22.3. *Nat Genet*. 2009;41:280-2.
 49. Myocardial Infarction Genetics Consortium. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet*. 2009;41:334-41.
 50. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdóttir S, Blondal T, Jonasdóttir A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science*. 2007;316:1491-3.
 51. 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.
 52. Novembre J, Johnson T, Bryc K, Kutalik Z, Boyko AR, Auton A, et al. Genes mirror geography within Europe. *Nature*. 2008;456:98-101.
 53. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med*. 2009;150:795-802.
 54. Taylor AJ, Merz CN, Udelson JE. 34th Bethesda Conference: Executive summary—can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1860-2.
 55. Leber AW, Becker A, Knez A, Von Ziegler F, Sirol M, Nikolaou K, et al. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:672-7.