

Artículo original

La ecuación ERICE: la nueva ecuación autóctona de riesgo cardiovascular para una población mediterránea envejecida y de bajo riesgo en España



Rafael Gabriel^{a,b,*}, Carlos Brotons^{b,c}, M. José Tormo^{d,e,f}, Antonio Segura^g, Fernando Rigo^{h,i}, Roberto Elosua^{e,j}, Julio A. Carbayo^k, Diana Gavrilă^{d,e,f}, Irene Moral^c, Jaakko Tuomilehto^{a,b,l} y Javier Muñiz^{a,b,m}, en nombre del grupo de estudio ERICE[◇]

^a Unidad de Epidemiología Clínica, Instituto IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Red de Investigación Cardiovascular (RIC), España

^c Unidad de Investigación, EAP Sardena-IIB Sant Pau, Barcelona, España

^d Servicio de Epidemiología, Consejería de Sanidad de Murcia, Murcia, España

^e CIBER Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, España

^f Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Universidad de Murcia, Murcia, España

^g Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla-La Mancha, Talavera de la Reina, Toledo, España

^h Grupo CORSAIB, IB-Salut, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

ⁱ Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (redIAPP), España

^j Epidemiología Cardiovascular y Genética, IMIM (Instituto de Investigación Hospital del Mar), Barcelona, España

^k Unidad de Lípidos, Clínica Nuestra Señora del Rosario, Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA), Albacete, España

^l University of Helsinki, Helsinki, Finlandia

^m Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de A Coruña, A Coruña, España

Historia del artículo:

Recibido el 30 de octubre de 2013

Aceptado el 18 de marzo de 2014

On-line el 22 de agosto de 2014

Palabras clave:

Ecuación de riesgo

Bajo riesgo cardiovascular

Envejecimiento

Mediterráneo

Diabetes mellitus

España

RESUMEN

Introducción y objetivos: En España no existen unas cohortes poblacionales suficientemente grandes para hacer predicciones precisas del riesgo cardiovascular. Las ecuaciones de Framingham y EuroSCORE calibradas son las más utilizadas en España. El objetivo es desarrollar la primera ecuación de predicción autóctona para estimar con precisión el riesgo cardiovascular individual en España.

Métodos: Análisis conjunto de siete cohortes españolas de población de mediana edad y anciana. La población del estudio —11.800 personas (6.387 mujeres)— aportó un total de 107.915 personas-año de seguimiento y 1.214 eventos cardiovasculares (633 de ellos, mortales). Se efectuó un análisis de regresión de Cox para examinar la contribución de los diferentes factores al riesgo de cualquier evento cardiovascular (mortal y no mortal).

Resultados: La edad fue el principal factor de riesgo de eventos cardiovasculares. La presión arterial sistólica, la diabetes mellitus, el tabaquismo y el tratamiento antihipertensivo fueron factores predictivos fuertemente asociados con el riesgo cardiovascular. En cambio, la contribución del colesterol total sérico fue pequeña, especialmente en los mayores de 70 años. El modelo final de riesgo mostró un buen poder discriminatorio (estadístico C = 0,789 en varones y C = 0,816 en mujeres).

Conclusiones: ERICE es una nueva ecuación de riesgo cardiovascular genuinamente española obtenida a partir del riesgo concurrente individual de los participantes en varias cohortes. La ecuación ERICE ofrece una estimación directa y fiable del riesgo cardiovascular total teniendo en cuenta factores como la diabetes mellitus y el tratamiento farmacológico de los factores de riesgo cardiovascular, habitualmente no incluidos en otras ecuaciones.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The ERICE-score: the New Native Cardiovascular Score for the Low-risk and Aged Mediterranean Population of Spain

ABSTRACT

Introduction and objectives: In Spain, data based on large population-based cohorts adequate to provide an accurate prediction of cardiovascular risk have been scarce. Thus, calibration of the EuroSCORE and Framingham scores has been proposed and done for our population. The aim was to develop a native risk prediction score to accurately estimate the individual cardiovascular risk in the Spanish population.

Keywords:

Risk score

Low-cardiovascular risk

Aging

Mediterranean

* Autor para correspondencia: Unidad de Epidemiología Clínica, Instituto IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, P.º de la Castellana 261, 28046 Madrid, España.
Correo electrónico: rgabriel.hulp@salud.madrid.org (R. Gabriel).

¹ Véase en el [anexo del material suplementario](#) la relación de miembros del grupo de estudio ERICE.

Diabetes mellitus
Spain

Methods: Seven Spanish population-based cohorts including middle-aged and elderly participants were assembled. There were 11 800 people (6387 women) representing 107 915 person-years of follow-up. A total of 1214 cardiovascular events were identified, of which 633 were fatal. Cox regression analyses were conducted to examine the contributions of the different variables to the 10-year total cardiovascular risk.

Results: Age was the strongest cardiovascular risk factor. High systolic blood pressure, diabetes mellitus and smoking were strong predictive factors. The contribution of serum total cholesterol was small. Antihypertensive treatment also had a significant impact on cardiovascular risk, greater in men than in women. The model showed a good discriminative power (C-statistic = 0.789 in men and C = 0.816 in women). Ten-year risk estimations are displayed graphically in risk charts separately for men and women.

Conclusions: The ERICE is a new native cardiovascular risk score for the Spanish population derived from the background and contemporaneous risk of several Spanish cohorts. The ERICE score offers the direct and reliable estimation of total cardiovascular risk, taking in consideration the effect of diabetes mellitus and cardiovascular risk factor management. The ERICE score is a practical and useful tool for clinicians to estimate the total individual cardiovascular risk in Spain.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades
CT: colesterol total
EC: enfermedad coronaria
ECV: enfermedad cardiovascular
ERICE: Ecuación de Riesgo Cardiovascular Española
PAS: presión arterial sistólica

INTRODUCCIÓN

Las recomendaciones actuales para la prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) en la práctica clínica son favorables a que los profesionales de la salud evalúen la ECV total del individuo, en vez de centrarse en parámetros de ECV específicos individuales¹.

Existen varios sistemas de cálculo del riesgo en Europa y Estados Unidos²⁻⁵, pero la mayoría de ellos solo se han validado en poblaciones de mediana edad o en zonas con un riesgo relativamente alto de enfermedad coronaria (EC) y no tienen en cuenta el efecto de las medicaciones utilizadas para el control de los factores de riesgo⁶⁻⁸. Se ha realizado una calibración de estas puntuaciones de otros lugares en países con unas tasas de EC inferiores, como China y España, y se ha validado en el estudio VERIFICA⁸. Sin embargo, hasta el momento no se dispone de una escala propia para evaluar el riesgo cardiovascular partiendo de los datos de seguimiento de cohortes amplias de la misma población en que posteriormente se aplicará. No obstante, hasta el momento, en la mayoría de los países del sur de Europa no ha habido cohortes de base poblacional lo suficientemente amplias para proporcionar estimaciones exactas y fiables del riesgo de ECV según edad y sexo⁹. Además, la repercusión de la diabetes mellitus (DM) —un aspecto importante que se debe considerar en las evaluaciones del riesgo de ECV— no se ha incluido en las ecuaciones elaboradas para establecer una puntuación del riesgo en Europa, por lo que no se tiene en cuenta la posible influencia de la DM en la evaluación del riesgo de ECV en la clínica².

Las puntuaciones de riesgo existentes difieren ampliamente en lo relativo al riesgo basal de las poblaciones en estudio, los predictores y los resultados que tienen en cuenta (la puntuación de Framingham se centra en la incidencia de EC y la función SCORE (*Systematic CO*ronary Risk Evaluation), en la mortalidad por ECV en vez de en el riesgo total de ECV). La mayoría de ellas pueden usarse hasta los 75 años de edad. Las puntuaciones no tienen en cuenta los posibles efectos del control farmacológico de los factores de riesgo en la población en estudio, por lo que subestiman el riesgo cardiovascular real. La función SCORE no incluye la DM como factor de riesgo, y el algoritmo de Framingham subestima su repercusión.

Además, la mayoría de las puntuaciones existentes se han elaborado a partir de cohortes formadas principalmente por personas de mediana edad en la situación inicial, con lo que las personas ancianas han quedado infrarrepresentadas. Por ejemplo, la función SCORE se centra en personas de mediana edad y solo se recomienda su uso dentro de la franja etaria de 40–65 años⁴. La estimación del riesgo cardiovascular en las personas > 70 años resulta problemática, ya que el poder predictivo de los factores de riesgo de ECV clásicos disminuye según avanza la edad. Por ejemplo, la puntuación de Framingham parece tener poca utilidad en personas ancianas según el estudio Leiden 85-plus, que puso de manifiesto una discriminación muy mala, con un área bajo la curva de características operativas del receptor de tan solo 0,53 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,43–0,64)⁷.

Según la guía del grupo de trabajo conjunto *Fourth Joint Task Force*², es importante desarrollar una puntuación del riesgo de ECV europea para zonas geográficas específicas e incluir a individuos de edades avanzadas para hacer posible una identificación más precisa de las personas asintomáticas con un riesgo elevado de ECV y poder aplicar de manera más efectiva las intervenciones preventivas destinadas a reducir el riesgo total de ECV. Así pues, hay espacio para una nueva puntuación de la ECV que supere algunas de las limitaciones de los instrumentos previos.

El objetivo de este estudio es desarrollar un nuevo instrumento de evaluación del riesgo de ECV que permita predecir con exactitud el riesgo individual total de ECV en la población de España.

MÉTODOS

Orígenes de los datos

El proyecto ERICE (Ecuación de Riesgo Cardiovascular Española) incluyó siete estudios de cohorte de base poblacional realizados en diferentes zonas geográficas de España. El diseño de los estudios originales se ha descrito detalladamente en otra publicación¹⁰⁻²⁰. Se creó una base de datos colaborativa conjunta con los datos individuales de todos los participantes de esas siete cohortes (tabla 1).

Los estudios debían cumplir los siguientes criterios: estudios de un solo centro o multicéntricos llevados a cabo en la población general adulta de ambos sexos y de edad ≥ 20 años; descripción clara de la población objetivo y de los métodos de selección de la muestra, selección aleatoria de los participantes, participación suficiente en el estudio basal (> 60%), periodo de seguimiento lo bastante largo, bajo número de participantes perdidos durante el seguimiento, descripción de la determinación estandarizada de las variables de valoración clínica (presión arterial, lípidos en sangre, tabaquismo y glucemia en ayunas) y un método fiable de evaluar

Tabla 1

Características de las cohortes incluidas en el proyecto ERICE

Estudio	Localización	Población en estudio (n)			Media de edad (franja etaria basal, años)	Año de reclutamiento (seguimiento [años])	Seguimiento (personas-años)	Casos con pérdida del seguimiento
		Varones	Mujeres	Total				
EPICARDIAN ^{11,12}	Madrid, Lugo, Ávila (centro, noroeste)	1.463	2.015	3.478	74 ± 6,8 (> 65)	1994 (8,0 ± 3,0)	27.789	2 (0,1)
VIVA ^{13,14}	Lugo, Barcelona (noroeste, nordeste)	365	374	739	48,9 ± 9,1 (35-64)	1996 (9,4 ± 1,2)	6.963	33 (4,5)
REGICOR ¹⁷	Girona (nordeste)	765	846	1611	52,4 ± 12,7 (30-74)	1994/1996 (6,7 ± 1,2)	10.756	83 (5,2)
CORSAIB ¹⁵	Mallorca (este)	736	833	1569	53,3 ± 11,3 (35-74)	1999 (7,4 ± 1,2)	11.549	0 (0,0)
Talavera ¹⁹	Toledo (centro)	561	627	1188	54,8 ± 13,3 (30-74)	1994 (9,5 ± 2)	11.283	21 (1,8)
Albacete ¹⁸	Albacete (sudeste)	450	534	984	53,1 ± 14,6 (> 30)	1992 (11 ± 2,2)	10.834	0 (0,0)
Murcia ²⁰	Murcia (sudeste)	1.073	1.158	2.231	44,8 ± 10,2 (30-65)	1991 (12,9 ± 2)	28.741	245 (11,0)
Total		5.413	6.387	11.800	57,6 ± 15,4 (> 30)	(9,1 ± 3,1)	107.915	384 (3,3)

Se determinó la situación vital del 100% de los participantes.

Se consideró pérdida del seguimiento cuando no había información acerca de la situación vital en el momento del cierre de la cohorte.

Salvo otra indicación, los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

los episodios de ECV durante el seguimiento. En este análisis solo se incluyó a los individuos de edad ≥ 30 años y sin ECV clínica en la situación basal.

Medición y definición de los factores de riesgo cardiovascular

Se evaluaron los factores de riesgo de ECV en el examen basal. La base de datos común final incluyó las siguientes variables en estudio: edad, sexo, lugar de residencia, índice de masa corporal, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica, consumo de cigarrillos, colesterol total (CT) en suero, glucemia en ayunas o aleatoria y antecedentes personales de hipertensión, hipercolesterolemia, DM y tratamiento farmacológico de la hipertensión, la hipercolesterolemia y la DM. Los valores de glucosa en sangre total y capilar se convirtieron a valores plasmáticos aplicando la fórmula propuesta por Carstensen et al²¹. Para la elaboración de los modelos de Cox, las variables independientes se clasificaron de la siguiente forma: la edad se agrupó por categorías de 10 años, excepto para las mujeres < 50 años, ya que en este grupo de edad hubo pocos eventos cardiovasculares. La PAS se clasificó en las siguientes categorías: < 140, 140-159, 160-179 y ≥ 180 mmHg. Las categorías de CT establecidas fueron: < 5,2, 5,2-6,4, 6,5-7,7 y $\geq 7,8$ mmol/l. El tabaquismo se valoró clasificando a los pacientes como no fumadores y fumadores (incluidos los ex fumadores que habían dejado de fumar < 6 meses antes y los que eran fumadores en la situación basal).

Se consideró que había hipertensión cuando el valor de la PAS era ≥ 140 mmHg o la presión arterial diastólica era ≥ 90 mmHg o el paciente recibía tratamiento con fármacos antihipertensivos²². Se consideró que había hipercolesterolemia cuando el valor del CT era $\geq 5,1$ mmol/l o el paciente recibía tratamiento con fármacos hipolipemiantes²³. La DM se definió como glucosa plasmática en ayunas en sangre venosa $\geq 7,0$ mmol/l, glucosa capilar aleatoria $\geq 11,1$ mmol/l o un tratamiento con fármacos antidiabéticos orales o con insulina en la situación basal. Se calculó el índice de masa corporal de cada individuo empleando la fórmula peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros, y la obesidad se definió como un índice de masa corporal ≥ 30 .

Seguimiento y eventos cardiovasculares

La información sobre los eventos de ECV se obtuvo mediante búsqueda en todas las posibles fuentes de información (historia clínica de atención primaria y hospitalaria, entrevistas con los médicos generales, Instituto Nacional de Estadística, envíos postales y llamadas telefónicas a los participantes o a sus

familiares). La fecha y la causa de la muerte de cada individuo de la cohorte fallecido se confirmaron también a través del Índice Nacional de Defunciones de España y los registros de mortalidad de cada comunidad autónoma.

Registro de eventos de enfermedad cardiovascular

Empleando la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9 y CIE-10), se definieron las causas de la muerte como EC (CIE-9: 410-414, CIE-10: I20-I25), enfermedad cerebrovascular (CIE-9: 430-434, 436-438; CIE-10: I58-I61), y otros posibles trastornos cardiovasculares (CIE-9: 797-799; CIE-10: I46, R96, R98, I50).

Clasificación de los eventos de enfermedad cardiovascular

Los eventos coronarios se clasificaron según las tendencias y determinantes del *World Health Organization MONICA Project*²⁴ adaptado por el REGICOR²⁵. Los casos cerebrovasculares se clasificaron según el algoritmo de estudio del ictus del MONICA²⁶.

La ECV está formada por la combinación del primer evento coronario «duro» (infarto de miocardio mortal o no mortal definitivo e infarto de miocardio mortal posible) o evento cerebrovascular (incluido el ictus isquémico agudo y otros eventos de ictus no determinados).

Métodos estadísticos

Para la descripción de los datos seleccionados, se utilizó la media aritmética \pm desviación estándar cuando las variables eran de tipo continuo y la distribución de frecuencias relativas cuando eran categóricas. Para la comparación de proporciones, se utilizó la prueba de la χ^2 de Pearson y la D de Sommer en el caso de las variables ordinales. Para la comparación de grupos, se aplicó la prueba de la t de Student-Fisher en el caso de variables de valoración binarias independientes y un análisis de la varianza para las variables con más de dos categorías.

Modelos multivariantes y estimación de las funciones de riesgo generales de enfermedad cardiovascular

Para analizar la asociación entre cada variable independiente recogida (edad, sexo, PAS, presión arterial diastólica, tabaquismo, DM, CT, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos en suero) y las variables correspondientes a los resultados clínicos, se aplicaron análisis bivariantes y multivariantes.

Dado que se dispuso de datos precisos de los tratamientos de los factores de riesgo, fue posible una modelización del impacto de los valores de PAS o de CT con o sin tratamiento farmacológico para estos dos factores de riesgo.

Se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox para identificar y examinar la contribución de las diferentes variables en la ECV como posible fundamento para la ecuación ERICE. Los coeficientes asociados de manera independiente con cada posible factor de riesgo del primer evento de ECV registrado se estimaron para varones y mujeres por separado. Se aplicó una extrapolación de Kaplan-Meier del primer evento de ECV mortal o no mortal durante el periodo de 10 años para calcular la media general de incidencia acumulativa del evento de ECV en la ecuación ERICE. Para estimar la función de supervivencia, el análisis se realizó con el método de Kaplan-Meier con estratificación por sexo y edad (≤ 70 o > 70 años). Los modelos de Cox se ajustaron también según la cohorte de estudio. Se utilizó una prueba ómnibus para la validación del modelo ($p < 0,05$). Se prepararon hojas de puntuación de riesgo específicas para cada sexo usando las variables categóricas, basadas en los coeficientes β de los modelos de riesgos proporcionales de Cox.

Se llevó a cabo una inspección gráfica de la proporcionalidad de la presunción de riesgo. Las posibles violaciones del supuesto de riesgos proporcionales en la regresión de Cox se evaluaron con métodos gráficos. Además, se evaluó el cumplimiento de las presunciones del modelo.

La puntuación ERICE se dividió en seis categorías de riesgo total de ECV en 10 años: riesgo bajo: $< 5\%$; riesgo leve: $5-9\%$; riesgo moderado: $10-14\%$; riesgo moderado-alto: $15-19\%$; riesgo alto: $20-39\%$, y riesgo muy alto: $\geq 30\%$.

Ética

El presente estudio cumple lo establecido en la Declaración de Helsinki. Todos los estudios individuales obtuvieron el consentimiento informado de los participantes en el examen basal y todos los estudios obtuvieron la aprobación de los comités éticos locales.

RESULTADOS

Características de la población en estudio

Hubo un total de 11.800 participantes (5.413 varones y 6.387 mujeres) que suponían 107.915 años-persona de seguimiento. La mediana de seguimiento para el conjunto del estudio fue de 9,1 años. Se registró el seguimiento completo en 11.416 personas (el $96,7\%$ de la población total; 5.235 varones y 6.181 mujeres). No se pudo determinar el estado vital del 100% de los participantes de la cohorte (tabla 1).

En la tabla 2 se indica la distribución de los factores de riesgo cardiovascular y de los eventos cardiovasculares registrados por sexo y cohorte de estudio. En total, se produjeron 1.214 eventos de ECV en la cohorte total durante el periodo de seguimiento de 10 años (638 en los varones y 576 en las mujeres), de los que 633 correspondieron a muertes por ECV (325 en los varones y 308 en las mujeres). La distribución por sexo de las categorías de factores de riesgo de ECV en el estudio ERICE se detallan en la tabla 1 del material suplementario). Variables como la presión arterial diastólica, el índice de masa corporal y el uso de medicación hipolipemiente no mostraron una asociación significativa con la ECV (tabla 2 del material suplementario), y solo se dispuso de datos respecto a concentración de triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en un tercio de los participantes.

Las razones de riesgos (HR) de ECV con ajuste multivariable por los diferentes factores de riesgo cardiovascular incluidos en el modelo de Cox final de varones y mujeres se muestran en las

tablas 3 y 4. El tratamiento farmacológico antihipertensivo tuvo una repercusión significativa, más elevada en los varones que en las mujeres. El colesterol sérico elevado aumentaba el riesgo de eventos coronarios agudos en los varones (HR = 1,50; IC95%, 1,02-2,19) y las mujeres (HR = 3,64; IC95%, 1,64-8,11) de edad < 70 años, pero a edades más avanzadas el riesgo no se incrementaba. El colesterol sérico elevado no aumentaba de manera significativa el riesgo de enfermedad cerebrovascular.

El conjunto del modelo mostró buena capacidad de discriminación (estadístico C = 0,789 en los varones y C = 0,816 en las mujeres). Se elaboraron hojas de puntuación para la predicción de los eventos de ECV en varones y mujeres a partir de los coeficientes β de los modelos de riesgos proporcionales de Cox. Las figuras 1-4 muestran el riesgo a 10 años de varones y mujeres con y sin tratamiento antihipertensivo de presentar un evento de ECV mortal o no mortal.

DISCUSIÓN

La ecuación ERICE tiene unas características únicas porque se basa en una cohorte amplia de 11.800 adultos españoles, que cubren un amplio intervalo de edades, con unos datos basales uniformes y armonizados. A diferencia de otras puntuaciones previas, como la de Framingham y EuroSCORE, que se basaron en poblaciones reclutadas antes de la década los noventa, las estimaciones del presente estudio se basan en cohortes más recientes y proporcionan gráficos diferentes para los individuos tratados y no tratados con fármacos antihipertensivos. Las tasas de incidencia de la ECV de este estudio resaltan la necesidad de mejorar las medidas de prevención primaria, ya que más de la mitad de los primeros eventos de ECV condujeron a la muerte del paciente; la elevada letalidad de los eventos coronarios y de ictus se conoce ya por lo observado en estudios previos.

Componentes de la puntuación de riesgo

La edad es el más potente predictor del riesgo de ECV tanto en varones como en mujeres. A pesar de la influencia de la edad, unos niveles favorables de todos los factores de riesgo de ECV modificables aseguran un riesgo de ECV mínimo en una población mediterránea de edad < 70 años⁹.

Los resultados indican que se observa un patrón completamente diferente entre los dos sexos por lo que respecta a los factores de riesgo cardiovascular modificables. En los varones, la PAS alta es el factor de riesgo de ECV con mayor valor predictivo, seguido de la DM y el tabaquismo, que tienen repercusiones similares. En las mujeres, la DM desempeña un papel crucial, seguida por el del tabaquismo y la PAS muy alta (> 180 mmHg). El tratamiento farmacológico antihipertensivo tiene más influencia en los varones que en las mujeres. La contribución de las concentraciones de CT altas al riesgo cardiovascular fue baja tanto en los varones como en las mujeres. Estos resultados concuerdan con las observaciones previas respecto al riesgo de ECV en la población española²⁷. Además, se confirma que es importante derivar el modelo de predicción de la ECV en la misma población a la que luego se aplicará la ecuación de riesgo²⁸.

Comparación con estimaciones del riesgo previas

Hasta la fecha, las tablas de predicción de los eventos de ECV en España se han basado en estimaciones del riesgo derivadas de poblaciones norteamericanas (REGICOR)^{5,29,30} o europeas (SCORE)^{7,31}, y las puntuaciones adaptadas a España han tenido limitaciones importantes, al proceder de muestras de población pequeñas, la mayoría basadas en cohortes ocupacionales y limitadas geográficamente a la zona nororiental de España³²⁻³⁴. Otra limitación importante de las estimaciones previas es que se

Tabla 2
Información de factores de riesgo y eventos según sexo y cohorte de estudio

Estudio	N	Edad basal (años)	Fumadores (%)	IMC	Obesidad (%)	cHDL (mmol/l)	CT (mmol/l)	Hipercolesterolemia (%)	GPA (mmol/l)	DM (%)	PAS (mmHg)	HTA (%)	Mortalidad total (todas las causas), n	Primeros eventos CV (eventos mortales), n	Incidencia acumulada, % (seguimiento [años])
<i>Total varones</i>	5.413	56,9 ± 15,2	61,9	27,1 ± 3,8	20,8	1,3 ± 0,4	5,5 ± 1,1	18,1	5,7 ± 1,6	8,8	136,2 ± 19,5	48,7	1.107	638 (325)	11,79 (8,9 ± 3,2)
EPICARDIAN ^{11,12}	1.463	73,7 ± 6,6	74,2	26,9 ± 3,9	19,1	1,2 ± 0,3	5,4 ± 1,2	18,2	5,9 ± 1,7	10,7	143,0 ± 19,6	64,1	703	356 (222)	24,33 (7,5 ± 3,2)
VIVA ^{13,14}	365	48,6 ± 9,1	72,9	27,1 ± 3,6	20,3	1,2 ± 0,3	5,7 ± 1,0	20,5	5,6 ± 1,1	5,5	124,2 ± 18,4	26,3	17	15 (5)	4,11 (9,3 ± 1,4)
REGICOR ¹⁷	765	52,7 ± 12,8	65,3	26,7 ± 3,7	18,4	1,2 ± 0,4	5,8 ± 1,1	25,8	5,9 ± 1,5	10,3	134,0 ± 19,5	41,6	52	33 (9)	4,31 (6,5 ± 1,3)
CORSAIB ¹⁵	736	53,3 ± 11,5	36,5	27,5 ± 4,0	23,6	1,2 ± 0,3	5,6 ± 1,1	20,5	5,9 ± 1,8	14,9	136,1 ± 18,8	50,8	74	57 (20)	7,74 (7,2 ± 1,5)
Talavera ¹⁹	561	55,3 ± 13,3	36,9	27,3 ± 3,8	22,3	1,2 ± 0,3	5,5 ± 1,0	15,5	5,2 ± 1,7	7,1	137,9 ± 19,4	47,4	92	66 (33)	11,76 (9,2 ± 2,3)
Albacete ¹⁸	450	52,1 ± 14,5	67,1	27,5 ± 4,0	23,6	—	5,4 ± 1,0	13,6	5,7 ± 1,6	8,4	133,9 ± 19,3	47,1	67	38 (13)	8,44 (10,8 ± 2,4)
Murcia ²⁰	1.073	45,0 ± 10,5	67,5	27,2 ± 3,6	21,0	1,5 ± 0,4	5,3 ± 1,1	13,3	—	3,4*	132,5 ± 17,2	40,1	102	73 (23)	6,80 (12,7 ± 2,3)
<i>Total mujeres</i>	6.387	58,1 ± 15,5	15,2	27,8 ± 5,1	29,6	1,5 ± 0,4	5,6 ± 1,1	20,9	5,6 ± 1,7	8,4	136,0 ± 22,5	50,8	875	576 (308)	9,02 (9,4 ± 2,9)
EPICARDIAN ^{11,12}	2.015	74,3 ± 6,9	8,0	27,7 ± 5,0	29,4	1,3 ± 0,3	5,9 ± 1,2	29,9	5,9 ± 1,9	12,1	146,9 ± 20,6	74,3	638	412 (235)	20,45 (8,4 ± 2,8)
VIVA ^{13,14}	374	49,3 ± 9,1	16,1	27,1 ± 4,7	25,4	1,5 ± 0,3	5,7 ± 1,0	20,3	5,2 ± 1,2	3,5	124,4 ± 19,9	27,8	6	8 (0)	2,14 (9,5 ± 1,0)
REGICOR ¹⁷	846	52,2 ± 12,6	18,7	26,6 ± 4,5	19,9	1,5 ± 0,4	5,8 ± 1,1	25,1	5,6 ± 1,5	7,2	129,7 ± 20,9	38,4	31	16 (9)	1,89 (6,9 ± 1,0)
CORSAIB ¹⁵	833	53,3 ± 11,1	19,2	27,6 ± 5,3	29,1	1,5 ± 0,3	5,6 ± 1,0	19,4	5,5 ± 1,5	8,4	131,3 ± 22,2	43,3	29	30 (5)	3,60 (7,5 ± 1,0)
Talavera ¹⁹	627	54,3 ± 13,3	12,8	29,4 ± 5,3	40,2	1,3 ± 0,3	5,6 ± 1,0	17,9	5,1 ± 1,7	7,3	135,7 ± 21,9	45,8	61	42 (22)	6,70 (9,8 ± 1,7)
Albacete ¹⁸	534	53,9 ± 14,6	16,3	28,6 ± 5,3	35,8	—	5,3 ± 0,9	10,5	5,7 ± 1,9	10,9	137,7 ± 23,4	51,7	47	31 (17)	5,81 (11,2 ± 2,0)
Murcia ²⁰	1.158	44,7 ± 10,0	22,6	28,1 ± 4,9	30,1	1,7 ± 0,5	5,0 ± 1,1	9,7	—	4,1*	128,3 ± 19,9	33,9	63	37 (20)	3,20 (13,1 ± 1,5)
<i>Total de ERICE</i>	11.800	57,5 ± 15,4	36,6	27,5 ± 4,6	25,5	1,4 ± 0,4	5,5 ± 1,1	19,6	5,6 ± 1,7	8,6	136,1 ± 21,2	49,8	1.982	1.214 (633)	10,3 (9,1 ± 3,1)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; GPA: glucosa plasmática en ayunas; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica.

Hipertensión arterial: presión arterial sistólica > 140 mmHg o presión arterial diastólica > 90 mmHg o tratamiento antihipertensivo.

Diabetes mellitus: glucosa plasmática en ayunas > 7 mmol/l, glucemia capilar aleatoria > 11 mmol/l o tratamiento antidiabético.

Hipercolesterolemia: colesterol total > 6,5 mmol/l o tratamiento hipolipemiente.

Obesidad: índice de masa corporal > 30 kg/m².

Salvo otra indicación, los datos expresan media ± desviación estándar.

* Notificado por el sujeto.

Tabla 3

Modelo de Cox multivariable para un primer evento cardiovascular mortal o no mortal medio a 10 años. Varones

	N (total de eventos, n)	β	EE	HR	IC95%	p
Edad basal, grupos de edad (años)						
40-49	964 (25)	0,638	0,343	1,89	0,97-3,71	0,063
50-59	788 (59)	1,681	0,310	5,37	2,93-9,90	< 0,001
60-69	1323 (208)	2,402	0,299	11,04	6,15-19,83	< 0,001
70-79	963 (223)	2,862	0,310	17,50	9,54-32,12	< 0,001
≥ 80	309 (110)	3,519	0,323	33,75	17,91-63,58	< 0,001
Fumador^a						
Sí	3209 (428)	0,282	0,092	1,33	1,11-1,59	0,002
Diabético^b						
Sí	471 (93)	0,283	0,116	1,33	1,06-1,67	0,015
PAS (mmHg)						
<i>No tratados</i>						
140-159	1.141 (181)	0,407	0,107	1,50	1,22-1,85	< 0,001
160-179	342 (61)	0,490	0,150	1,63	1,22-2,19	0,001
≥ 180	75 (15)	0,552	0,270	1,74	1,02-2,95	0,041
<i>Tratados</i>						
< 140	225 (54)	0,753	0,158	2,12	1,56-2,90	< 0,001
140-159	295 (67)	0,585	0,146	1,80	1,35-2,39	< 0,001
160-179	187 (53)	0,850	0,160	2,34	1,71-3,20	< 0,001
≥ 180	69 (22)	0,925	0,230	2,52	1,61-3,96	< 0,001
Colesterol total (mmol/l)						
5,2-6,4	2.243 (275)	0,018	0,089	1,02	0,86-1,21	0,835
6,5-7,7	764 (101)	0,068	0,119	1,07	0,85-1,35	0,570
$\geq 7,8$	131 (14)	-0,041	0,276	0,96	0,56-1,65	0,881

EE: error estándar; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PAS: presión arterial sistólica.

Categoría de referencia: jóvenes (varones de 30-39 años; mujeres de 30-49 años), no fumadores, no diabéticos, no tratados con fármacos antihipertensivos, presión arterial sistólica < 140 mmHg, colesterol total < 5,2 mmol/l.

Se introdujo en el modelo un ajuste para el efecto de cohorte.

Estadístico c de Harrel = 0,792.

^a Fumador: fumador actual y ex fumador (≤ 6 meses).^b Diabético: glucosa plasmática en ayunas > 7 mmol/l o tratamiento con insulina o fármacos antidiabéticos orales en la situación basal.

limitan al riesgo de EC o a las muertes por ECV. Al calcular el riesgo total de ECV, se presenta una mejor estimación del riesgo individual total en una región europea con tasas bajas de ECV, como es España.

Además, las estimaciones previas no incluyen la DM en absoluto o, como en el caso del algoritmo de Framingham, se basan en un reducido número de personas diabéticas (el 4%, puesto que la DM en el momento de obtenerse los datos iniciales del estudio de Framingham no era tan frecuente como ahora) y han utilizado su propia definición de DM. Las tablas de la ERICE, siguiendo las recomendaciones del *Joint Task Force of the European Societies*¹, incluyen un número representativo de personas con DM y proporcionan datos de este factor de riesgo por separado.

Por último, los datos de la ERICE tienen la característica única de incluir apartados para personas de 70-79 años y ≥ 80 años, puesto que la cohorte incluía un elevado porcentaje de personas > 75 años y tuvo en cuenta el uso de fármacos modificadores de los factores de riesgo, lo cual permite cubrir la importante laguna existente en los instrumentos de evaluación del riesgo previos⁶. No obstante, la estimación del riesgo de muerte a 10 años en sujetos de edad ≥ 80 años tiene escasa utilidad. En Europa, sobre todo en el sur, la esperanza de vida está aumentando de manera notable. En consecuencia, se hace necesario empezar a prestar más atención al riesgo de ECV en los individuos de edad muy avanzada. Se ha demostrado que los individuos de edad ≥ 80 años obtienen un efecto beneficioso con las intervenciones preventivas como el tratamiento con fármacos antihipertensivos si tienen hipertensión³⁵. Se llevará a cabo un análisis adicional para explorar la estimación del riesgo a 5 años en un futuro próximo, basado en los

ancianos incluidos en este proyecto. Otros investigadores han iniciado también el desarrollo de ecuaciones de riesgo en cohortes de ancianos⁷.

Limitaciones y puntos fuertes

Los gráficos de la ERICE tienen en cuenta solo los principales factores de riesgo de ECV, pero en la práctica hay otros que pueden modular también el riesgo de ECV (antecedentes familiares, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, fibrinógeno, ejercicio físico, perímetro de cintura, etc.). Los sujetos perdidos durante el seguimiento eran más jóvenes e incluían un mayor número de fumadores entre las mujeres. No se observaron otras diferencias significativas en la distribución de los factores de riesgo, por lo que el sesgo de selección es mínimo. Los métodos de determinación del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad son diferentes en cada centro, lo que podría haber influido en la intervención de este factor en las predicciones del riesgo. La cohorte de Murcia no disponía de datos relativos a la glucemia, pero se registró información sobre el tratamiento farmacológico de la DM. El valor predictivo de los factores de riesgo clásicos, como la hipercolesterolemia y la hipertensión sistólica, se debilita según aumenta la edad^{36,37}, y las estimaciones del riesgo absoluto en algunas de las casillas, en especial las de los grupos de adultos de más edad con valores muy altos de CT (> 7,8 mmol/l) y PAS, podrían ser menos exactas debido a este hecho y el menor número de individuos.

El estudio tiene varios puntos fuertes. El tamaño muestral es grande, incluyó a participantes de diferentes zonas geográficas de

Tabla 4

Modelo de Cox multivariable para un primer evento cardiovascular mortal o no mortal medio a 10 años. Mujeres

	N (total de eventos, n)	β	EE	HR	IC95%	p
Edad basal, grupos de edad (años)						
50-59	908 (38)	2,119	0,330	8,32	4,36-15,89	< 0,001
60-69	1.494 (132)	2,739	0,318	15,47	8,30-28,84	< 0,001
70-79	1.245 (227)	3,471	0,329	32,18	16,87-61,38	< 0,001
≥ 80	472 (166)	4,368	0,339	78,86	40,58-153,22	< 0,001
Fumador^a						
Sí	910 (46)	0,407	0,159	1,50	1,10-2,05	0,011
Diabético^b						
Sí	530 (98)	0,446	0,113	1,56	1,25-1,95	< 0,001
PAS (mmHg)						
<i>No tratados</i>						
140-159	1.106 (147)	0,065	0,124	1,07	0,84-1,36	0,603
160-179	321 (32)	-0,121	0,197	0,89	0,60-1,30	0,540
≥ 180	79 (19)	0,449	0,248	1,57	0,96-2,55	0,070
<i>Tratados</i>						
< 140	384 (55)	0,272	0,160	1,31	0,96-1,79	0,089
140-159	605 (93)	0,193	0,136	1,21	0,93-1,58	0,157
160-179	392 (68)	0,178	0,151	1,19	0,89-1,61	0,241
≥ 180	159 (34)	0,355	0,195	1,43	0,97-2,09	0,068
Colesterol total (mmol/l)						
5,2-6,4	2.628 (254)	0,014	0,100	1,01	0,83-1,23	0,892
6,5-7,7	1.058 (131)	-0,024	0,118	0,98	0,77-1,23	0,840
$\geq 7,8$	188 (20)	-0,227	0,244	0,80	0,49-1,28	0,352

EE: error estándar; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PAS: presión arterial sistólica.

Categoría de referencia: jóvenes (varones de 30-39 años; mujeres de 30-49 años), no fumadores, no diabéticos, no tratados con fármacos antihipertensivos, presión arterial sistólica < 140 mmHg, colesterol total < 5,2 mmol/l.

Se introdujo en el modelo un ajuste para el efecto de cohorte.

Estadístico c de Harrel = 0,819.

^a Fumador: fumador actual y ex fumador (≤ 6 meses).^b Diabético: glucosa plasmática en ayunas > 7 mmol/l o tratamiento con insulina o fármacos antidiabéticos orales en la situación basal.

España (norte, centro y sur) y cubre un amplio espectro de edades que incluye una elevada proporción de ancianos (> 3.000, el 25,4% de la muestra total) y diabéticos. Casi la mitad de los participantes estaban recibiendo tratamiento farmacológico para los factores de riesgo (fármacos antihipertensivos o hipolipemiantes) en la situación inicial, lo cual corresponde a la situación actual del tratamiento de los factores de riesgo de ECV de la población. La ecuación ERICE estima el riesgo total de ECV (EC e ictus) e incluye la DM como factor de riesgo, junto con la edad, el tabaquismo, la PAS y el CT. La disponibilidad de información sobre el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular, en especial sobre el tratamiento antihipertensivo, es otro punto fuerte de este estudio, junto con la información adicional útil para los clínicos en el ajuste de la estimación del riesgo cardiovascular de los individuos que están recibiendo ya un tratamiento antihipertensivo.

La cohorte total de la ERICE proporciona un nuevo análisis prospectivo sobre la asociación entre la ECV total y varios factores de riesgo en España, un país europeo con baja incidencia de ECV. La ecuación ERICE permite la estimación directa del riesgo total de ECV en España basada en la estimación del riesgo en la población española, en vez de en puntuaciones originadas en otros países y calibradas para la población europea de bajo riesgo. Estas extrapolaciones pueden presentar amplias variaciones cuando se aplica la fórmula de estimación del riesgo a una población diferente, y pueden no funcionar adecuadamente.

Estos resultados pusieron de manifiesto hasta qué punto el efecto de un factor de riesgo específico, en especial el CT, puede requerir una reevaluación en la población específica a la que se pretende aplicarla. Se ha previsto llevar a cabo la validación interna de esta ecuación de riesgo en un futuro próximo. Los pasos

siguientes son la validación externa de la ecuación en una cohorte española independiente y la evaluación de su utilidad y su impacto en comparación con otras puntuaciones existentes, a las que se ha prestado especial atención en un reciente número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA^{38,39}. Por último, mientras se revisaba este artículo, se ha publicado otra función del riesgo cardiovascular total que incluye a la población de 35–79 años⁴⁰.

CONCLUSIONES

La edad es el más potente factor de riesgo de ECV en ambos sexos, tal como era ya bien conocido. En el presente estudio, los valores altos de PAS son el factor de riesgo de ECV modificable más potente en los varones, seguido de la DM y el tabaquismo. En las mujeres, la DM desempeña un papel crucial, seguida de la PAS elevada y el tabaquismo. La contribución del CT al riesgo de ECV es baja en la población española, y en ambos sexos cuando se consideran todos los grupos de edad de este estudio. La ecuación ERICE aporta un nuevo sistema de estimación del riesgo de ECV en la población española, derivado de una evaluación de factores de riesgo de ECV locales y contemporáneos, que incluye varios estudios de cohorte locales de diferentes partes del país. ERICE proporciona una estimación directa del riesgo total de ECV en vez de de resultados específicos como la EC sola, y resalta la importancia de tener en cuenta el tratamiento farmacológico utilizado para los factores de riesgo cardiovascular elevado, y de la inclusión de personas de edad avanzada y el estado diabético en la estimación del riesgo. La ecuación ERICE es un nuevo instrumento práctico que permite a los clínicos de España estimar la ECV total en las personas a las que atienden.

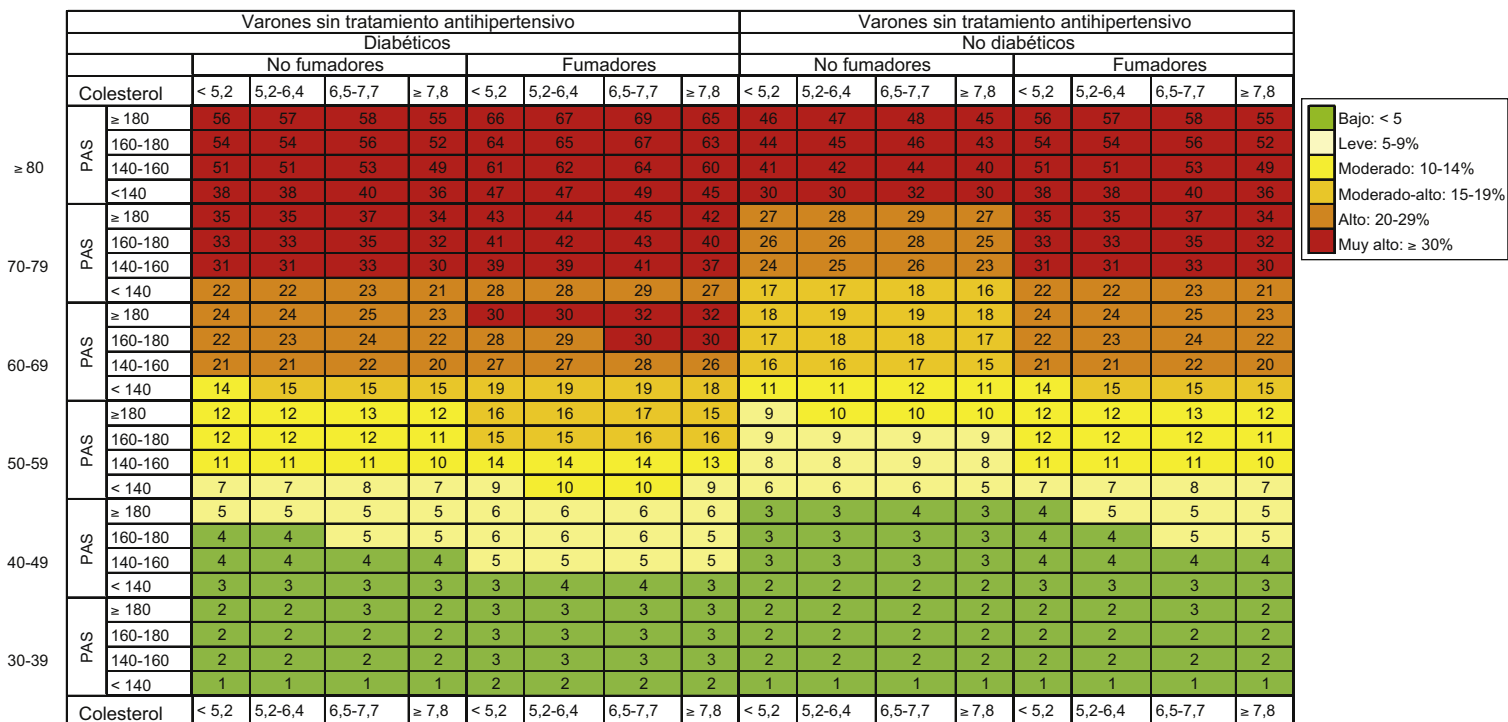


Figura 1. Riesgo absoluto a 10 años de un primer evento cardiovascular mortal o no mortal. Varones sin tratamiento antihipertensivo. PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

		Varones con tratamiento antihipertensivo								Varones con tratamiento antihipertensivo								
		Diabéticos				No diabéticos				Diabéticos				No diabéticos				
		No fumadores				Fumadores				No fumadores				Fumadores				
		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	
≥ 80	PAS	≥ 180	70	70	72	68	79	80	82	78	59	60	62	58	70	70	72	68
		160-180	67	68	69	65	77	78	79	76	57	57	59	55	67	68	69	65
		140-160	57	58	60	56	68	68	70	66	47	48	50	46	57	58	60	56
		< 140	63	64	66	62	74	74	76	72	53	54	56	52	63	64	66	62
70-79	PAS	≥ 180	46	47	48	45	56	57	58	54	37	38	39	36	46	47	48	45
		160-180	44	44	46	42	53	54	56	52	35	36	37	34	44	44	46	42
		140-160	36	36	38	34	44	45	46	43	30	30	30	30	36	36	38	34
		< 140	41	41	43	39	50	50	52	48	32	33	34	31	41	41	43	39
60-69	PAS	≥ 180	32	33	34	31	40	41	43	39	25	26	27	25	32	33	34	31
		160-180	30	31	32	30	38	39	40	37	24	24	25	23	30	31	32	30
		140-160	24	25	26	23	31	31	33	30	20	20	20	20	24	25	26	23
		< 140	28	28	29	27	35	36	37	34	22	22	23	21	28	28	29	27
50-59	PAS	≥ 180	17	18	18	17	22	23	24	21	13	14	14	13	17	18	18	17
		160-180	16	16	17	16	21	21	22	20	12	13	13	12	16	16	17	16
		140-160	15	15	16	16	16	17	17	16	10	10	10	10	13	13	13	12
		< 140	15	15	16	16	19	19	19	18	11	12	12	11	14	14	14	14
40-49	PAS	≥ 180	6	7	7	6	8	9	9	8	5	5	5	5	6	7	7	6
		160-180	6	6	6	6	8	8	8	8	5	5	5	5	6	6	6	6
		140-160	5	5	5	5	6	6	7	6	4	4	4	3	5	5	5	5
		< 140	5	6	6	5	7	7	8	7	4	4	4	4	5	6	6	5
30-39	PAS	≥ 180	3	4	4	3	5	5	5	5	3	3	3	3	4	4	4	3
		160-180	3	3	3	3	4	4	5	5	2	2	3	2	3	3	3	3
		140-160	2	3	3	2	3	3	4	3	2	2	2	2	2	3	3	2
		< 140	3	3	3	3	4	4	4	4	2	2	2	2	3	3	3	3
Colesterol		< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	< 5,2	5,2-6,4	6,5-7,7	≥ 7,8	

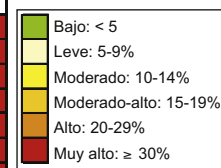


Figura 2. Riesgo absoluto a 10 años de un primer evento cardiovascular mortal o no mortal. Varones con tratamiento antihipertensivo. PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

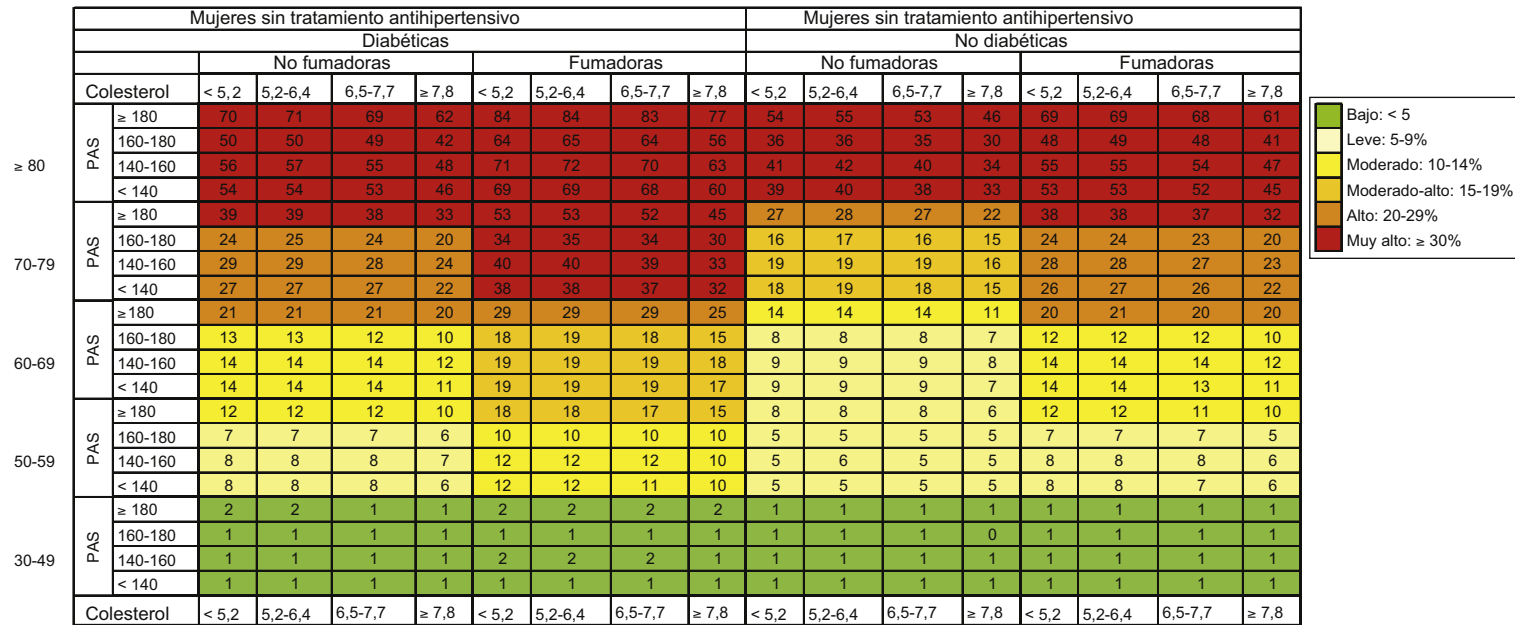


Figura 3. Riesgo absoluto a 10 años de un primer evento cardiovascular mortal o no mortal. Mujeres sin tratamiento antihipertensivo. PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

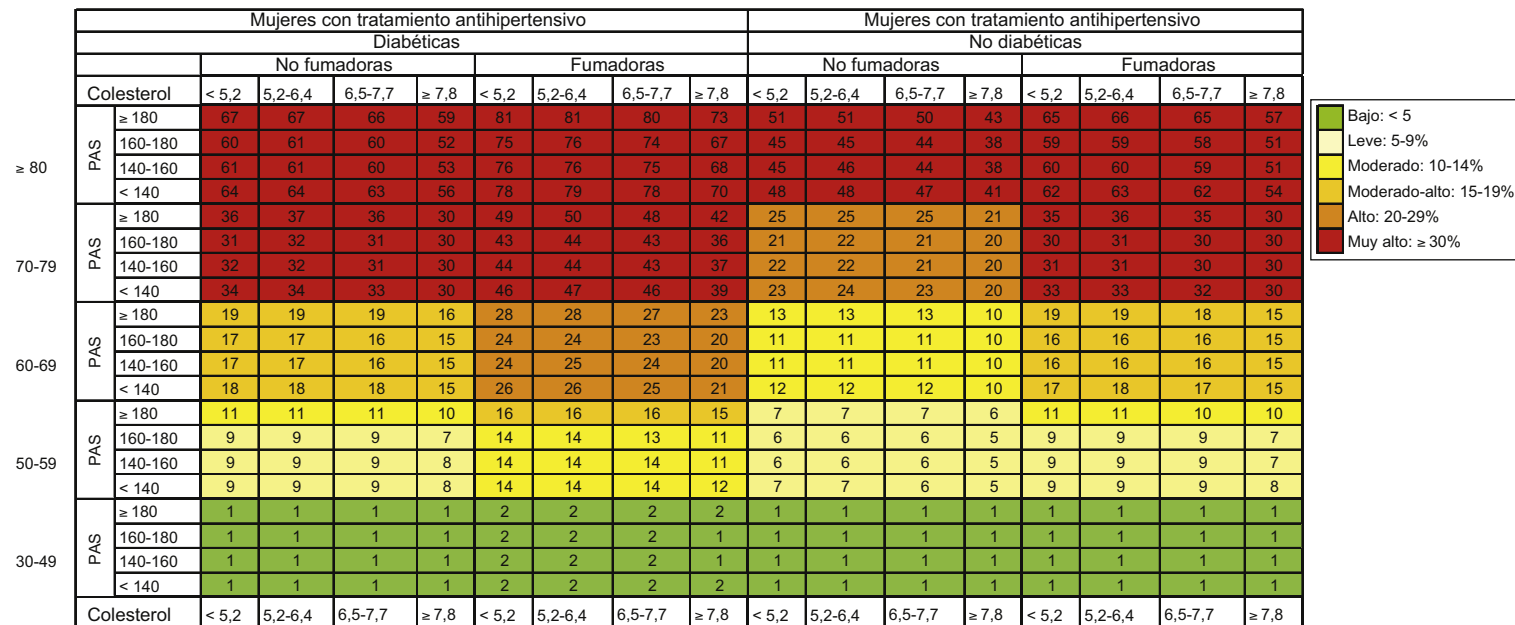


Figura 4. Riesgo absoluto a 10 años de un primer evento cardiovascular mortal o no mortal. Mujeres con tratamiento antihipertensivo. PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

AGRADECIMIENTOS

A Rosario Madero de la Unidad de Bioestadística, IdiPAZ (Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz), Hospital Universitario La Paz, Madrid, y a Nuria Soriano del Centre d'Atenció Primària Sardanya, Barcelona, por la ayuda estadística; a Margarita Alonso Arroyo de IdiPAZ, Madrid, y a Teresa R. Pérez Castro del Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de A Coruña, por el tratamiento de los datos. A Ana Isabel Ortega por la ayuda editorial.

FINANCIACIÓN

Investigación financiada por el Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, subvenciones G03/065 y PI05/1464 y por RECAVA (Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares), subvención RD06/0014/0015.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.recesp.2014.03.019.

BIBLIOGRAFÍA

- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al; European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). 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 (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007;28:2375–414.
- ERICA Research Group. Prediction of coronary heart disease in Europe. The 2nd report of the WHO-ERICA Project. *Eur Heart J*. 1991;12:291–7.
- 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.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475–82.
- Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart*. 2011;97:689–97.
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. A review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1209–27.
- Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R. Validity of an adaptation of the Framingham Cardiovascular Risk Function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:40–7.
- Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S, Trojani M, Panico S, Vanuzzo D, et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:562–70.
- Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al; Grupo Cooperativo ERICE. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1030–40.
- Gabriel-Sánchez R, Novella Arribas B, Alonso Arroyo M, Vega Quiroga S, López García I, Suárez Fernández C, et al. El proyecto EPICARDIAN: un estudio de cohortes sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovascular en ancianos españoles: consideraciones metodológicas y principales hallazgos demográficos. *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78:243–55.
- Gabriel R, Alonso M, Reviriego B, Muñoz J, Vega S, López I, et al. Ten-year fatal and non-fatal myocardial infarction incidence in elderly populations in Spain: the EPICARDIAN cohort study. *BMC Public Health*. 2009;9:360.
- Gabriel R, Alonso M, Parra J, Fernández-Carreira JM, Rojo-Martínez G, Brotons C, et al; Grupo Cooperativo del Estudio VIVA. Patrón de agregación y análisis factorial de los factores de riesgo cardiovascular integrantes del síndrome metabólico en la población española: estudio VIVA. *Av Diabetol*. 2009;25:131–8.
- Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al; European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002;28:364–76.
- Rigo Carratalá F, Frontera Juan G, Llobera Cànaves J, Rodríguez Ruiz T, Borrás Bosch I, Fuentespina Vidal E. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en las Islas Baleares (estudio CORSAIB). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1411–9.
- Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en personas mayores de 60 años en España. Madrid: Anales de la Real Academia Nacional de Medicina; 2002. p. 143–51.
- Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:707–15.
- Rodríguez Paños B, Sanchis C, García Gosálvez F, División JA, Artigao LM, López Abril J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete. Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA). *Aten Primaria*. 2000;25:166–71.
- Segura Frago A, Rius Mery G. Factores de riesgo cardiovascular en una población rural de Castilla-La Mancha. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:577–88.
- Tormo Díaz MJ, Navarro Sánchez C, Chirlaque López MD, Pérez Flores D. Factores de riesgo cardiovascular en la Región de Murcia, España. *Rev Esp Salud Publica*. 1997;71:515–29.
- Carstensen B, Lindström J, Sundvall J, Borch-Johnsen K, Tuomilehto J; DPS Study Group. Measurement of blood glucose: comparison between different types of specimens. *Ann Clin Biochem*. 2008;45(Pt 2):140–8.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560–72.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–97.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas A, Pajak A. Myocardial infarction and coronary death in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90:583–612.
- 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. REGICOR Investigators. In *J Epidemiol*. 1998;27:599–604.
- Asplund K, Tuomilehto J, Stegmayr B, Wester PO, Tunstall-Pedoe H. Diagnostic criteria and quality control of the registration of stroke events in the MONICA project. *Acta Med Scand*. 1988;Suppl 728:26–39.
- Huerta JM, Tormo MJ, Gavrila D, Navarro C. Cardiovascular risk estimated after 13 years of follow-up in a low-incidence Mediterranean region with high-prevalence of cardiovascular risk factors. *BMC Public Health*. 2010;10:640.
- Kromhout D; On the waves of the Seven Countries Study. A public health perspective on cholesterol. *Eur Heart J*. 1999;20:796–802.
- 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.
- Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385–94.
- Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476–85.
- Sans S, Tomás L, Domingo A. Estudio de prevención multifactorial de la cardiopatía isquémica. Intervención sobre factores de riesgo coronario en una población industrial. Resultados de los dos primeros años. *Rev San Hig Publ*. 1981;55:555–70.
- Rodés A, Sans S, Balañá LL, Paluzie G, Aguilera R, Balaguer-Vintró I. Recruitment methods and differences in early late and non-respondents in the first MONICA-Catalonia population survey. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1990;38:447–53.
- Sans S. Ensayo randomizado de prevención multifactorial de la cardiopatía isquémica [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 1994.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–98.
- De Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, Den Elzen WP, De Craen AJ, Le Cessie S, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ*. 2009;338:a3083.
- Störk S, Feelders RA, Van den Beld AW, Steyerberg EW, Savelkoul HF, Lamberts SW, et al. Prediction of mortality risk in the elderly. *Am J Med*. 2006;119:519–25.
- Brotons C, Moral I, Soriano N, Cuixart L, Osorio D, Bottaro D, et al. Impacto de la utilización de las diferentes tablas SCORE en el cálculo del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:94–100.
- Elosua R. Las funciones de riesgo cardiovascular: utilidades y limitaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:77–9.
- Marrugat J, Subirana I, Ramos R, Vila J, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, et al; FRESCO Investigators. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: The FRESCO Study. *Prev Med*. 2014;61:66–74.