

HERRAMIENTAS PARA LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

TOOLS FOR CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT

DRA. SONIA KUNSTMANN (1), INT. FERNANDA GAINZA (2)

(1) Departamento de Cardiología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(2) Interna de Medicina, 5° año, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

Email: skunstmann@clc.cl

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de Muerte, con un gran gasto en recursos en el mundo. La aterosclerosis, alteración subyacente de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, se desarrolla en forma lenta y progresiva desde la niñez, siendo los factores de riesgo clásicos fundamentales en su génesis. Conocer el riesgo cardiovascular del individuo, permite definir estrategias preventivas, determinar tratamientos y fijar políticas públicas.

Existen diferentes herramientas para medir el riesgo cardiovascular, siendo las tablas de estratificación las más utilizadas para estos fines. Existen marcadores de riesgo que añaden poco a la estratificación y se recomiendan solo en evaluaciones del especialista. Algunas imágenes como Score de Calcio, son una nueva herramienta de evaluación del riesgo de presentar un evento cardiovascular en los próximos años. Esta revisión analiza diversas herramientas para la prevención cardiovascular

Palabras clave: Riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular, estratificación de riesgo cardiovascular.

SUMMARY

Cardiovascular diseases are the main cause of death, with a great expense in resources in the world. Atherosclerosis, underlying alteration of most cardiovascular diseases, develops slowly and progressively since childhood, with classic risk factors being fundamental in its genesis. Knowing the cardiovascular risk of the individual, allows defining preventive strategies, determining treatments and setting public policies.

There are different tools for measuring cardiovascular risk, with stratification tables being the most used for these purposes. There are risk markers that add little to stratification and are recommended only in specialist assessments. Some images, such as calcium score, are a new tool for cardiovascular risk assessments. This review analyzes various tools for cardiovascular prevention.

Key words: Cardiovascular risk, cardiovascular diseases, cardiovascular risk stratification.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de muerte en el Mundo, también en Chile (29% del total), y generan una de las mayores cargas de morbilidad, con un gran gasto en recursos.

En Chile, además de ser la primera causa de muerte, es también una causa importante de invalidez y contribuye a grandes costos en salud (1-3). Si bien las tasas de mortalidad por ECV han disminuido en la última década, estas han aumentado en países subdesarrollados o en vías de desarrollo como el nuestro. Se estima que en Chile, la enfermedad isquémica cardíaca continuará liderando la pérdida de años/vida hasta el año 2020.

La aterosclerosis, alteración subyacente en la enfermedad coronaria y cerebral, se desarrolla lentamente, desde la niñez, y habitualmente cuando se manifiesta, ya es tarde para revertirla o para evitar el infarto o la muerte, siendo la mayor parte de los tratamientos paliativos y no curativos. Conocer el riesgo que un individuo tiene de desarrollar en el futuro, un evento

cardiovascular, es de la mayor importancia por cuanto permite tomar conductas preventivas.

El objetivo de la presente revisión es analizar algunas de las herramientas más útiles, con que hoy se cuenta para evaluar el riesgo cardiovascular.

FACTORES DE RIESGO

Se ha reconocido que la enfermedad cardiovascular se relaciona estrechamente a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables, llamados clásicos, especialmente al tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes e hipertensión arterial, además de la edad, factor de riesgo no modificable.

Más del 90% de los infartos del miocardio, se explican por los FRCV clásicos (1), siendo estos los más importantes en la génesis de la aterosclerosis. Muchos otros factores de riesgo se han identificado, sin embargo, juegan un rol bastante menor en la aterosclerosis. La detección y manejo precoz de los FRCV contribuye favorablemente en la menor incidencia tanto de eventos coronarios como cerebrales, de allí la importancia de las medidas preventivas y de conocer el riesgo que ese individuo tiene de tener un evento en los próximos 5 o 10 años.

Los factores de riesgo tienden a agruparse con un efecto aditivo y multiplicativo de sus efectos deletéreos, lo que constituye la base de la evaluación de riesgo cardiovascular (CV) y la base de la prevención primaria.

Existe clara evidencia que la prevención CV a través del manejo adecuado de los factores de riesgo reduce la mortalidad y la morbilidad CV. La medicina basada en evidencia muestra que el manejo de la hipertensión arterial y de la dislipidemia son las intervenciones preventivas más potentes en la historia de la medicina, sin embargo el efecto de suspender el tabaquismo, es aún más potente.

La privación social y la pobreza, se relacionan estrechamente a la existencia de factores de riesgo y es una "causa de las otras causas" de aterosclerosis, es decir la pobreza se relaciona con mala alimentación, hipercolesterolemia, obesidad, diabetes y sedentarismo entre otros.

Para implementar estrategias efectivas de prevención, se necesitan herramientas que logren identificar sujetos sin enfermedad CV conocida, que tengan alto riesgo de tener un evento cardiovascular. Mientras más elevado el riesgo CV, mayor es el beneficio al manejar su riesgo. Se estima que más del 50% de los problemas que originan la ECV podrían evitarse si se logra reducir la incidencia de ella, a través de la prevención de los FRCV (4). El estudio INTERHEART mostró que solo 9

factores explican el 90% de los infartos en hombres y el 94% en la mujer.

El impacto de los FRCV varía entre una población y otra, es así como la dislipidemia tienen menos relevancia en los eventos CV en población Sud-asiática, en cambio la hipertensión arterial tiene mayor peso como factor de riesgo en la población en China (5). En Chile, la hipertensión arterial y el hábito tabáquico han mostrado ser más relevantes en los hombres. En las mujeres, la hipertensión, la diabetes y el hábito de fumar, aumentan significativamente el riesgo de un infarto, comparado con mujeres sanas, ajustado por edad (6, 7).

Dado esta variabilidad de los FRCV según la población estudiada, cada población requiere de conocer su propia realidad en cuanto a prevalencia e incidencia de FRCV (8,9). En Chile, hasta hace poco, la mayor parte de la información venía de los estudios de prevención cardiovascular, realizados en población europea o norteamericana. Recientemente Kunstmann cols, (10) han podido generar datos locales de incidencia y prevalencia de FRCV y eventos CV, mediante seguimiento de una población conocida, de cerca de 10000 personas, por aproximadamente de 10 años, con 37470 años/persona de observación y representativa del riesgo cardiovascular nacional.

EVALUACIÓN DEL RIESGO

La magnitud del beneficio de una intervención preventiva, se determina principalmente a través de la evaluación del riesgo CV total del individuo, más que por la reducción de un FRCV único, dado su efecto multiplicativo entre ellos. Ejemplo de ello son los metaanálisis, del efecto de la reducción del colesterol de baja densidad (LDL) publicado en 2012 (11) y el metaanálisis de reducción de la hipertensión publicado en 2014 (12).

El riesgo CV total o global y la probabilidad de tener un evento CV en un periodo definido, está determinado por el efecto combinado de los factores de riesgo. Así, una persona con la misma presión arterial que otra, puede tener 10 veces más riesgo dependiendo de la presencia o ausencia de otros factores de riesgo presentes (13).

La estimación del riesgo CV de una persona no es posible realizarla sumando los factores de riesgo, dado su efecto multiplicativo. Es por esto que se han creado programas computacionales o tablas de estimación de riesgo, que derivan de algoritmos matemáticos de riesgo, que se han basado en estudios de seguimiento de personas con FRCV conocidos, sin eventos CV al momento del inicio del seguimiento.

La herramienta más usada para evaluar el riesgo CV, es el uso de tablas estimativas como la Tabla de Framingham de riesgo cardiovascular (T Fra), que incluye datos de edad, sexo, hábito

tabáquico, presencia o no de diabetes, niveles de colesterol y de presión arterial. Muchas tablas de estimación de riesgo locales como la de España y otros países, se basan en la ecuación de Framingham para estimar su riesgo, que creó un instrumento de estratificación del riesgo individual, según los factores de riesgo cardiovascular presentes en el individuo. (14,15)

Cada una de las intervenciones reductoras del riesgo CV, como cese del tabaco, reducción del colesterol LDL, reducción de la hipertensión arterial o uso de antiplaquetarios, puede reducir el riesgo en 15 a 30% a 5 años, mientras que la combinación de tres de estas intervenciones, reduce el riesgo CV en más de 50% a 5 años (16).

La mayoría de las guías internacionales de prevención primaria recomiendan el uso de estimadores de riesgo CV absoluto, basado en los FRCV clásicos, modificables (17,18). El *National Cholesterol Education Program* (NCEP) ATP III (18) y el *Task Force Europeo de las Sociedades Europeas de Cardiología, Aterosclerosis, Diabetes, Hipertensión y de Medicina en su conjunto* (19), también han desarrollado tablas de estratificación de riesgo para detectar individuos sin enfermedad CV conocida, en riesgo de presentar un evento CV fatal (*Systematic Coronary Risk Estimation SCORE*) (17). Este último, también basado en la edad, sexo, hábito tabáquico, presencia de diabetes, niveles de colesterol y de presión arterial, tiene la limitante que evalúa el riesgo de morir por un evento coronario o cerebrovascular. Otros instrumentos evaluadores de riesgo son *Q risk*, *Prospective Cardiovascular Munster PROCAM*, *World Health Organization/International Society of Hypertension WHO/SH model*, *Score de Reynolds*. Un estimador de riesgo CV muy usado es el del *American Heart Association del 2013 (AHA 2013)*, que incluye además de los factores de riesgo antes detallados, la presencia de raza afroamericana y de terapia para hipertensión y para diabetes.

La mayoría de estos estimadores de riesgo, están basados en la ecuación de Framingham, adaptados, según prevalencia de FRCV locales y seguimiento de eventos también locales. En el caso de SCORE que estima riesgo de eventos fatales, puede estimarse el riesgo total, fatal y no fatal, multiplicando por tres.

En Chile, Icaza et al, (20) en conjunto con el Ministerio de Salud, adaptaron la función de Framingham (21) según la metodología propuesta por D'Agostino (15), e implementada en España por Marrugat (22), creando la Tabla Chilenas de estimación de riesgo coronario (T Chi), la que está siendo usada en Atención Primaria a lo largo del país. Esta Tabla Chilena se basó en cifras de prevalencia de FRCV de población adulta chilena, determinados en la Encuesta Nacional Salud 2003 (ENS).

Posteriormente, Kunstmann, cols. (10) validaron dichas tablas chilenas, mediante el seguimiento de una población conocida de 12500 personas adultas, sin enfermedad coronaria conocida, en quienes se midió en forma estandarizada los FRCV y fueron seguida por cerca de 10 años, con 37470 años/persona de observación (Población RICAR). Esta población era representativa del riesgo cardiovascular nacional y para su seguimiento se contó con los datos nacionales de egresos hospitalarios y de mortalidad del Depto de Estadísticas del Ministerio de Salud, los datos de egresos de la Superintendencia de Salud del periodo, incluyendo a todas las Isapres del país y se contó con los registros de angioplastias y de Infarto del Miocardio de la Sociedad Chilena de Cardiología, que se cotejaron con la población RICAR. Además se contactó a los sujetos en seguimiento, (previa autorización entregada en la evaluación inicial), a quienes se les aplicó una encuesta sobre los eventos CV que les hubieran ocurrido en el periodo.

La aplicación de la tabla de Framingham y de la tabla chilena a esta población RICAR conocida y previo a su seguimiento, mostró diferencias relevantes en la estimación del riesgo, tanto en el grupo de alto riesgo (33.9% T Fra versus 0.4% T Chi) como de bajo riesgo (27.9% T Fra versus 93% según T Chi). Estos hallazgos justificaron la necesidad de validar el instrumento chileno.

Si bien no existe un modelo de validación único para demostrar la aplicabilidad y transportabilidad confiable de un instrumento estimativo del riesgo, en una población diferente de la cual dio origen a este instrumento, los dos atributos fundamentales a evaluar, son la "calibración" que consiste en comparar la coincidencia de eventos CV esperados con los observados, y la "discriminación" que consiste en poder identificar aquellos individuos que tendrán el evento CV versus aquellos que no lo tendrán, en los próximos años (23).

La validación de la tabla chilena de riesgo CV se realizó mediante el seguimiento de la población del estudio RICAR (24), representativa del espectro de riesgo CV de la población chilena. De los 12500 personas, 51% mujeres y 49% hombres, 9841 fueron elegibles por tener entre 35 y 74 años, necesario para la comparación de las tablas de riesgo cuyos cortes de edad son esos (Framingham). En ellos se evaluó la incidencia a 5 años, de eventos CV agudos, coronarios (COR) y cerebrovasculares (ACV), ocurridos en el periodo 2002-2009, incluidos infarto al miocardio, angina y accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico.

La T Fra y la Europea SCORE, aplicadas a la misma población, predicen un mayor número de individuos en alto riesgo CV y de presentar un evento que lo que mostró la tabla chilena (34% vs 28 vs 0.4%). La tabla chilena de riesgo CV estima en

forma adecuada el riesgo global nacional, sin embargo, esto es más exacto en el grupo de hombres que en el grupo de mujeres, ya que en estas últimas se subestima el riesgo en los extremos de la curva de riesgo, es decir, especialmente en el grupo de bajo riesgo y en el de alto riesgo, donde los eventos observados fueron mayores que los predichos por la tabla chilena. La tabla española de REGICOR, también adaptada de Framingham, fue muy similar en su predicción a la tabla chilena en hombres, pero no así en mujeres.

Aquellas tablas que sobreestiman el riesgo, en general tienen mayor capacidad discriminativa que aquellas cuya estimación de riesgo es más ajustada a lo observado. Es así como el Instrumento Europeo SCORE, discrimina mejor que Framingham y aun mejor que la tabla chilena. Esto podría explicarse dado que el instrumento europeo utiliza variables continuas y Framingham categoriza esas variables con lo cual se pierde discriminación.

La estimación del riesgo CV, permite tomar decisiones costo efectivas, identificar a los pacientes de mayor riesgo global y evitar la sobre o sub indicación farmacológica, focalizando las intervenciones terapéuticas preventivas en individuos de mayor riesgo.

Algunos individuos son de alto riesgo sin necesidad de aplicarles instrumentos de estimación, ejemplo de ello son sujetos con enfermedad coronaria conocida, con diabetes, o con enfermedad arterial ateromatosa periférica. Otros, requieren de evaluación, así personas jóvenes pueden tener un riesgo CV absoluto bajo, pese a tener varios FRCV, pero aumentarán su riesgo irremediamente con la edad, por lo que la evaluación del riesgo relativo, puede ser importante para mostrar cómo puede cambiar el riesgo al variar alguno de los factores.

El concepto de envejecimiento vascular y el cálculo de ese riesgo, es muy interesante, por cuanto calcula cuál es el riesgo de un paciente con factores de riesgo de una determinada edad y lo compara con aquel que tendría, si tuviera la misma edad, pero con niveles de FRCV ideales (25).

MARCADORES DE RIESGO

A pesar que cada vez aumentan más los potenciales marcadores de riesgo CV, muy pocos de ellos han demostrado que agreguen a la estratificación del riesgo según las tablas de estimación basada en los FRCV, o que tengan utilidad clínica real, excepto algunos marcadores sistémicos de inflamación y de trombosis.

Su valor adicional es limitado y solo tendrían importancia para refinar el riesgo en aquellos individuos de riesgo intermedio,

o con riesgo inusual o de riesgo indefinido, especialmente en el ambiente del especialista.

La Proteína C Reactiva (PCRus) no se debe medir en individuos asintomáticos de alto o de bajo riesgo, para evaluar su riesgo a 10 años, sino que en aquellos de riesgo intermedio. PCRus ha demostrado consistentemente ser un marcador de riesgo integrador de múltiples marcadores metabólicos y de inflamación, que existirían en el desarrollo de placas ateroscleróticas inestables (26). Sin embargo, hasta hoy, no se ha aceptado incluirlo como factor de riesgo CV, sino como marcador en la evaluación del riesgo CV.

Similar estrategia se aplica a la medición de fibrinógeno, marcador también de inflamación sistémica, que disminuye al dejar de fumar.

La homocisteína, marcador de trombosis, puede medirse como parte de una medición refinada del riesgo CV, en individuos con cuadros de riesgo CV inusual y es un marcador de segunda línea, dado que no existen estrategias que demuestren que su disminución reduzca el riesgo CV.

La lipoproteína asociada a fosfolipasa A2, es un marcador reciente de riesgo, de alta precisión, como marcador independiente de riesgo, para rupturas de placa y eventos ateroscleróticos. Se puede medir para refinar la evaluación de pacientes con alto riesgo de recurrencia de un evento CV, pero aún por su alto costo, sigue siendo un marcador de segunda línea.

IMÁGENES EN EVALUACIÓN DEL RIESGO

Las imágenes juegan un rol muy importante en medicina preventiva, especialmente en cardiología y en el último tiempo, se han usado también para evaluar el riesgo CV, no solo aterosclerótico. Las imágenes incluyen el *Score* de calcio coronario, tomografía computada cardíaca, resonancia nuclear magnética cardíaca, ultrasonido carotideo, cintigrama miocárdico y la coronariografía.

Muchas de las guías internacionales de prevención cardiovascular, incluyen imágenes en sus recomendaciones, entre ellas las Guías de Evaluación del Riesgo 2013 del *American College of Cardiology/American Heart Association*, la Guía Europea de Prevención de Enfermedades CV 2012, Guías Europea de Manejo de Hipertensión Arterial, entre otros.

La Tomografía Computada (CT), incluye la medición del score de calcio, que mejora la evaluación del riesgo CV y también incluye la visión angiográfica CT de arterias coronarias, que permiten la visualización, no invasiva, del árbol coronario,

incluido pared vascular, lumen y características de las placas. El Score de calcio ha demostrado ser un marcador independiente y que contribuye a la estratificación del riesgo, identificando sujetos con enfermedad subclínica (27).

La resonancia nuclear magnética es útil para visualizar la estructura y función cardíaca, especialmente en miocardiopatías, patología aortica, y en perfusión miocárdica de estrés, contribuye a la evaluación de diversas patologías cardíacas, más que a la evaluación del riesgo propiamente tal.

El ultrasonido carotideo no se recomienda como examen de tamizaje para evaluar riesgo CV, pese a que permite identificar enfermedad vascular subclínica. Es útil en individuos ya estratificados de riesgo intermedio, sin enfermedad CV conocida, donde el resultado pudiera cambiar el tratamiento. No es recomendable su uso en la estratificación general del riesgo. El cintigrama miocárdico a través de la inyección de un trazador miocárdico durante el esfuerzo máximo, permite evaluar la perfusión de diferentes áreas del miocardio, tanto en reposo como en esfuerzo. Se usa para evaluar enfermedad coronaria en poblaciones ya estratificadas, de riesgo alto o intermedio.

La coronariografía con angiografía con medio de contraste, inyectado en las arterias coronarias, no estratifica riesgo CV, permite la evaluación del lumen y de eventuales estenosis de las arterias coronarias. Se realiza en la evaluación de pacientes estratificados como de alto riesgo CV.

CONCLUSIONES

Para poder prevenir las enfermedades cardiovasculares, se requiere evaluar el riesgo que tiene nuestro paciente de desarrollar un evento coronario o cerebral en los siguientes años. Para ello se recomienda la pesquisa precoz de los factores de riesgo clásicos y su manejo integral. Entre las herramientas para calificar el riesgo, las tablas de estratificación son las más recomendadas por su simpleza y valor predictivo, sin embargo en algunos pacientes, especialmente de riesgo intermedio, podrían requerirse añadir otro evaluador como score de calcio para afinar nuestro diagnóstico.

Los marcadores de riesgo añaden poco a la estratificación y se recomiendan su uso sólo en evaluaciones del especialista.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
2. Indicadores Básicos de Salud Chile 2015. Depto de Estadísticas en Información en Salud, DEIS. Ministerio de Salud. Disponible en www.deis.cl/wp-content/uploads/2017/12/IBS-2015.pdf. www.deis.cl/wp-content/uploads/2017/12/IBS-2015.pdf. visita dia 5 enero 2018.
3. Zamora L; Arellano M; Kunstmann S; et al. *Rev Medica de Chile* 1997;125:99-106.
4. The world health report 2002. Reducing Risks Promoting Healthy Life. Disponible en www.who.int/whr/2002/en/whr02_es.pdf?ua=1 visita dia 5 enero 2018.
5. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*. 2001 Dec 4;104(23):2855-64.
6. Prieto JC, Corbalan R, Chavez E, Lanas F, Cumsille F, Nazzari C. Acute myocardial infarction in Chilean hospitals. Final results of the GEMI study *Rev Med Chil*. 1999 Jul;127(7):763-74.
7. Kunstmann S, Lira MT, Corbalán R, Marchant E, Molina JC, Villarroel L Gaínza D. "Multiple Cardiovascular Risk Factors Among Chilean Women According to the Presence of Myocardial Infarction" (Abstract) *Circulation*, 2005; 111 (4): E-83.
8. Smith S.C. Jr. Risk reduction therapies for patients with coronary artery disease: a call for increased implementation. *Am J Med* 1998 Feb 23; 104 (2A): 23S-26S.
9. Wilhelmsen L, Lappas G, Rosengren A. Risk of coronary events by baseline factors during 28 years follow-up and three periods in a random population sample of men. *J. Intern. Med.* 2004;256(4):298-307.
10. FONIS SA091222. Validación de Tablas de riesgo cardiovascular adaptadas a la población chilena y su comparación con instrumentos internacionales. Kunstmann S, Lira M, Icaza G, Nunez L, et al, 2013.
11. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. The effect of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
12. Blood Pressure Lowering Treatment Trial BPLTT Collaboration. Blood pressure lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591-98.

13. Jackson R, Lawes C Bennett D et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood Cholesterol base on an individual´s absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005;365:434-41).
14. Anderson K, Wilson Pw, Odell P, Kannel WB. An Updated Coronary Risk Profile. A Statement for Health Professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-62.
15. D'agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson PW. Validation of the framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *Jama* 2001; 286: 180-7.
16. Wald NJ, Law MR, A strategy to reduce cardiovascular disease by more tan 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
17. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The fifth Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies (nine) on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
18. National Cholesterol Education Program. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. U.S. Department of health and human services. Public Health Service. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication N°01-3305 May 2001.
19. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998, Vol 19: 1434-1503.
20. Icaza G, Nuñez L, Marrugat J, Mujica V, Escobar MC, Jiménez A, et al. Estimación de riesgo de enfermedad coronaria mediante la función de Framingham adaptada para la población chilena. *Rev Med Chile* 2009;137:1273-1282.
21. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger A, Silbershatz H, Kannel wb. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
22. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino RB, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 253-61.
23. Steyerberg, Ewout W. *Clinical prediction models. A practical approach to development, validation, and updating.* Springer Science & Business Media, 2008.
24. Kunstmann S, Lira MT, Molina JC, J Meruane, E Guarda, D Gainza Riesgo de Presentar un Evento Cardiovascular a 10 años en Personas Sanas: Proyecto RICAR (Estudio de Prevención de Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular) *Revista Chilena de Cardiología -* , 2004; 23 (1): 13-20.
25. Cooney. MT, Vartiainen E, LaatikainenT et al. Cardiovascular risk age. Concepts and practicalities. *Heart* 2012;98:941-6.
26. Kaptoge S, D'Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, srtoke, and mortality: An individual participant meta.analisis. *Lancet* 2010; 375:132-40.
27. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, et al. Impacto f coronary calcium scanning on coronary risk factors and downsteram testing the EISNER (Early Identificacion of SubclinicalAtherosclerosis by Non Invasive Imagine Research) prospective ramdomized trial *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1622-32.