



ARTÍCULO ESPECIAL

# Estratificación de riesgo cardiovascular: conceptos, análisis crítico, desafíos e historia de su desarrollo en Chile

*Cardiovascular risk stratification: Concepts, critical analysis, challenges and history of its development in Chile*

María Teresa Lira<sup>a,b</sup>✉

<sup>a</sup> Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile. Santiago, Chile.

<sup>b</sup> Enfermera Matrona. Especialista en Salud CV, Fellow Preventive CV Nurses Association. USA.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del Artículo:

Recibido: 15 09 2021

Aceptado: 05 08 2022

### Key words:

Cardiovascular Risk; Stratification; Chile.

### Palabras clave:

Riesgo Cardiovascular; Estratificación; Chile.

## RESUMEN

*La búsqueda de factores que puedan explicar o predecir condiciones de salud ha sido una preocupación constante en salud pública y epidemiología. En salud cardiovascular desde hace décadas se ha trabajado en el desarrollo de instrumentos de estimación de riesgo, que permitan identificar aquellas personas en mayor riesgo, así como definir lineamientos terapéuticos acorde. Múltiples estudios han puesto a prueba estos instrumentos, en distintas poblaciones o etnias, en pacientes portadores de patologías asociadas o agregando otros moduladores de riesgo para estimar su utilidad para mejorar su precisión. Se revisan de manera comprensiva aspectos fundamentales de la estratificación del riesgo cardiovascular y sus conceptos, incluyendo un análisis crítico de su proceso evolutivo. Se abordan también desafíos actuales y futuros de este tema, en constante evolución.*

## ABSTRACT

*The search for factors that can explain or predict health conditions has been a constant concern in public health and epidemiology. In cardiovascular health, for decades the focus has been on the development of risk estimation instruments for identifying those at higher risk, as well as defining appropriate therapeutic guidelines. Multiple studies have tested these instruments, in different populations or ethnic groups, in patients with associated pathologies or by adding other risk modulators in order to estimate their usefulness in improving their precision. Fundamental aspects of cardiovascular risk stratification and its concepts are comprehensively reviewed, including a critical analysis of its evolution process. Current and future challenges, which are constantly evolving, are also addressed.*

✉ Autor para correspondencia  
Correo electrónico: [tlira@uc.cl](mailto:tlira@uc.cl)

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.08.003>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2021 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## INTRODUCCIÓN

Desde sus inicios, la humanidad ha buscado formas de predecir el futuro. En el ámbito de la salud, involucra la identificación de factores que puedan predecir el desarrollo de futuros eventos mórbidos. Un factor de riesgo es algo que aumenta las posibilidades de que ocurra un evento en particular<sup>1</sup>. Este término fue acuñado en 1961 por el Dr. Thomas R. Dawber, autor del *Framingham Heart Study* que permitió identificar los principales factores de riesgo (FR) de enfermedad cardiovascular (ECV).

El manejo integral del riesgo cardiovascular se basa en el concepto de que los factores de riesgo clásicos (edad, sexo, lípidos anormales, tabaquismo, hipertensión, diabetes) tienen un efecto sumatorio. El estudio INTERHEART<sup>2</sup> efectuado en 52 países, demostró que los FR clásicos explicaban el 90,4% del riesgo de padecer un infarto al miocardio, y que este riesgo aumenta exponencialmente cuando los FR se agrupan. Sin embargo, la incidencia de enfermedad coronaria y la carga de riesgo de cada factor (riesgo atribuible) difieren significativamente entre las poblaciones<sup>3-5</sup>.

El rol preventivo en salud cardiovascular (CV) requiere estrategias a nivel poblacional e individual. En primer lugar, es indispensable conocer el riesgo atribuible de los distintos factores en la población blanco, luego estimar el riesgo individual utilizando una herramienta adecuada, para finalmente tomar decisiones compartidas (equipo salud - paciente) sobre cómo adoptar medidas para mitigar el efecto de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables<sup>6-8</sup>.

El presente artículo, es una revisión narrativa que tiene como objetivo examinar algunos conceptos del riesgo cardiovascular, abarcando aspectos históricos de su estimación, el desarrollo evolutivo de las ecuaciones de riesgo y su adaptación a nivel nacional en la búsqueda de una herramienta más precisa y confiable.

## CONCEPTOS DE RIESGO Y ECUACIONES DE SU ESTIMACIÓN

El riesgo CV absoluto, total o global se define como la probabilidad de desarrollar enfermedad coronaria u otra enfermedad cardiovascular en un período de tiempo determinado, generalmente de 5 a 10 años. El peso de cada factor de riesgo se calcula mediante una ecuación aritmética, lo que da un resultado global de riesgo que se clasifica generalmente como bajo, intermedio o alto<sup>9</sup>. Esta estratificación cumple varias funciones: orienta sobre la modificación del estilo de vida, guía las prioridades de tratamiento (su inicio o ajuste terapéutico) y es fundamental para la gestión de la prevención CV optimizando la asignación de recursos, evitando así el tratamiento excesivo o insuficiente en personas con riesgo bajo o alto, respectivamente<sup>9-12</sup>.

El riesgo relativo compara la posibilidad de sufrir un evento cardiovascular en una persona con FR frente a una sin ellos<sup>13</sup>. A nivel individual, los modelos de riesgo ayudan a educar y motivar a las personas en cambios del estilo de vida y a mejorar la adherencia al tratamiento para lograr la reducción del riesgo<sup>6,11,14</sup>.

Una de las primeras herramientas de estimación de riesgo fue la ecuación de Framingham<sup>15</sup> la que a través de modelos de regresión logística y paramétrica incluyó los FR identificados como fuerte e independientemente relacionados con la enfermedad coronaria. Fueron medidos en un examen basal de una cohorte sana, en Framingham MA, EE.UU. en 1948, que fue seguida más de 10 años. A partir de estos datos se definió un riesgo de referencia y se calcularon los coeficientes beta utilizando métodos de Cox o Weibull para estimar el efecto de los niveles crecientes de cada FR individual en la incidencia de eventos coronarios.

Este modelo es la línea de base para la mayoría de los instrumentos de estratificación de riesgo desarrollados en todo el mundo, como las tablas de riesgo europeas<sup>16</sup>, la evaluación sistemática de riesgo coronario (SCORE, por sus siglas en inglés)<sup>17</sup>, la puntuación de riesgo de la Organización Mundial de la Salud / *International Society of Hypertension* (OMS/ISH)<sup>18</sup>, las ecuaciones de riesgo de cohorte agrupadas *American Heart Association/American College of Cardiology* (ACC/AHA)<sup>19</sup>, y más recientemente, las nuevas tablas de la actualización de las guías europeas (*European Society of Cardiology Guidelines*) de prevención CV 2021<sup>20</sup>.

Durante las últimas tres décadas, se han desarrollado o adaptado muchos algoritmos de riesgo. En 2008, Beswick *et al.*<sup>21</sup> identificaron más de un centenar de modelos pronósticos para la prevención cardiovascular primaria. Esto se debió a que, al aplicar los instrumentos originales (ej. tabla de Framingham) a una población diferente, se producía subestimación o sobreestimación del riesgo<sup>22-24</sup>. Esto se explica por la variación del peso de coeficientes beta de los FR, en otras palabras, la variación del riesgo atribuible de cada FR entre las poblaciones de origen y destino.

Por ello, para utilizar las ecuaciones de riesgo de manera más precisa y segura es necesario adaptarlas con datos epidemiológicos específicos de la población sobre la que se aplicará, y posteriormente validar su valor predictivo.

La validación externa es un paso esencial en el desarrollo de modelos de predicción de riesgo. Este proceso evalúa y demuestra la aplicabilidad y transportabilidad del modelo desde la cohorte original donde se construyó (cohorte de derivación) para ser usado en una cohorte diferente<sup>25</sup>. La validación requiere una cohorte con suficiente poder estadístico y evalúa dos atributos principales de la ecuación: calibración y discriminación.

La calibración se define como la capacidad de predecir el riesgo de sufrir un evento, comparando los eventos observados versus

los predichos. Esto se testea mediante pruebas de bondad de ajuste; la medida en que coinciden los casos predichos y reales. La discriminación corresponde a la capacidad de identificar a los individuos según su riesgo (alto - intermedio - bajo) de desarrollar un evento en un período de tiempo determinado. Los componentes de la discriminación se conocen también como atributos o propiedades intrínsecas de los tests diagnósticos: sensibilidad, especificidad, valores predictivos (positivo y negativo) y área bajo la curva. Según los resultados de las pruebas de validación se definen los métodos de recalibración y se puede realizar la reclasificación de los sujetos<sup>26-28</sup>. El índice neto de reclasificación corresponde al porcentaje de personas que pasan a una categoría de riesgo más alta o más baja cuando se agrega un nuevo factor de riesgo a la ecuación.

Aunque se enfatiza la importancia de la validación de los instrumentos de riesgo, con frecuencia no se realiza. La revisión sistemática de Collins, *et al.*<sup>29</sup> reveló fallas cruciales en las medidas de rendimiento en 120 modelos de predicción evaluados. Esto se debe en parte a que aún no se han desarrollado pautas explícitas de validación de estos instrumentos, y es importante reconocer que ninguna herramienta es perfecta. No obstante, comprender las propiedades de los modelos y sus limitaciones inherentes ayudan a precisar su utilidad, especialmente en los extremos del espectro de riesgo (bajo - muy alto)<sup>30-32</sup>.

Adicionalmente, las ecuaciones de riesgo tienen poco valor si no se utilizan<sup>33</sup>. Aunque su uso está recomendado, estudios demuestran que no siempre se aplican para guiar la práctica clínica<sup>34</sup>. La falta de tiempo, la multiplicidad de modelos y la dificultad para elegir la mejor opción son algunas de las razones de la falta de uso rutinario de herramientas de predicción<sup>9</sup>. Las directrices europeas de prevención CV del 2016<sup>11</sup> y las nuevas guías del 2021<sup>20</sup> abordan algunos de estos puntos, analizando las ventajas y limitaciones de las tablas de riesgo, comparando la utilidad de las tablas y analizando en profundidad el rol de otros factores no incluidos en las herramientas estándar (modificadores y biomarcadores).

## ROL DE LOS MODIFICADORES DEL RIESGO Y BIOMARCADORES

A pesar de la amplia gama de instrumentos disponibles, se reconoce que los algoritmos de riesgo tienen sus propias limitaciones<sup>9,12</sup>. La mayoría de los modelos se basan en observaciones de hace muchos años y se ha demostrado que los datos epidemiológicos son muy dinámicos, con incidencias crecientes o decrecientes de ECV en comparación con los datos de referencia<sup>12</sup>. Además, como se mencionó, el perfil de los FRCV también varía en su riesgo atribuible, afectando su peso en las ecuaciones de riesgo<sup>5,35,36</sup>. Esto hace necesario revisar y recalibrar los instrumentos, utilizando información actualizada sobre factores de riesgo y mortalidad, así como verificando el aporte adicional de factores no incluidos inicialmente en el modelo.

En la continua búsqueda para refinar su capacidad predictiva se han realizado varios estudios<sup>37</sup> incluyendo en ellos otros factores que han demostrado asociación fuerte e independiente de posibilidad de desarrollar ECV. Entre ellos están la proteína C ultrasensible (hsCRP), el índice tobillo-brazo bajo (ITB), la apolipoproteína B elevada (ApoB) y antecedentes familiares de ECV prematura<sup>38</sup>. Sin embargo, su incorporación a los modelos no ha supuesto una mejora en su discriminación<sup>20,39</sup>.

Los modificadores del riesgo cardiovascular, incluidos los biomarcadores, son patologías concomitantes o marcadores que no se examinan de rutina, pero que potencialmente proporcionan información pronóstica adicional<sup>12,38</sup>. Entre los modificadores más recomendados, cuya valoración es factible en la práctica diaria, se encuentran la actividad física, el nivel socioeconómico (NSE), el aislamiento social o la falta de apoyo social, los antecedentes familiares de ECV prematura, el índice de masa corporal (IMC) y la obesidad central, el *score* de calcio coronario, otros lípidos como triglicéridos o apolipoproteína, el índice de presión arterial tobillo-brazo y la ecografía carotídea<sup>11,12,20,38</sup>. Estudios comparativos de marcadores de aterosclerosis subclínica han mostrado que el calcio arterial coronario (CAC) tiene la mejor capacidad de reclasificación en riesgo intermedio, incluso en edades extremas ( $\leq 45$ ,  $\geq 75$  años)<sup>11,12,38</sup>. De hecho, en las nuevas guías de la Sociedad Europea del 2021, el CAC es el único modificador que se recomienda buscar de manera dirigida<sup>20</sup>.

Para otros autores, agregar más factores a la ecuación solo la haría más compleja (limitando también su uso en países con recursos limitados). En cambio, proponen tenerlos en cuenta para obtener información complementaria para el juicio clínico, especialmente en aquellos individuos con riesgo intermedio o cerca de un umbral de estratificación de riesgo entre dos categorías<sup>12,33,38</sup>.

## ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN POBLACIÓN CHILENA

Una de las primeras aplicaciones de un *score* de riesgo CV en Chile, fue en 1999 por un grupo de enfermeras (Lira, *et al.*<sup>40</sup> quienes como una estrategia de toma de conciencia sobre los factores de riesgo CV, invitaron a familiares de pacientes hospitalizados en la unidad coronaria de nuestra institución a medir sus factores, estimar su riesgo cardiovascular y recibir consejería respecto a ellos. Si bien la mitad de la población tenía riesgo bajo, fundamentalmente por la edad, la prevalencia de FR en el grupo de bajo riesgo fue significativa: tabaquismo 46%, sobrepeso y obesidad 47% y sedentarismo 62%<sup>40</sup>.

Posteriormente este diseño se aplicó en mayor escala a nivel comunitario. En el 2002 Kunstmann, Lira, *et al.*<sup>41</sup> evaluaron los FR y estratificaron a más de 12 mil personas en 26 comunas de la Región Metropolitana de Chile, entregando educación por enfermeras para el manejo de conductas saludables y la referencia

a evaluación médica en los casos que lo requerían. Se evaluaron 12.190 personas sin evento previo, edad promedio  $47,6 \pm 12$  años, 51% eran mujeres. La estratificación de riesgo fue: bajo 40%, leve 31%, moderado 22%, alto 5,5% (670 personas) y muy alto 0,15% (18 personas). De una manera similar al hallazgo de Lira, *et al.*<sup>40</sup>, la población de riesgo bajo, evidenciaba una alta prevalencia de factores de riesgo: tabaquismo 37%, hipercolesterolemia 53%, presión arterial elevada 21%, obesidad 23% y sedentarismo 68%. En este grupo también se analizó la correlación de algunos modificadores (no incluidos en el modelo) con la estratificación de riesgo, siendo significativa para todos ellos. Esto enfatiza la utilidad de complementar la estratificación con la información adicional que proporcionan los biomarcadores y/o modificadores del riesgo. Dentro de ellos, destacó la alteración de circunferencia de cintura, con una asociación significativa con otros FR, como la hipertensión y los trastornos de glicemia, especialmente en mujeres, independiente de su edad<sup>42</sup>.

En ambas iniciativas (1999 y 2002) se utilizaron las tablas de riesgo europeas<sup>16</sup>. La ventaja de esta herramienta era que en los parámetros lipídicos sólo requería colesterol total y el formato de la tabla (colores) permitía a las personas entender mejor cómo se modifica el riesgo cuando empeoran o mejoran los factores (riesgo relativo), siendo un elemento útil para la educación y consejería.

Estas y otras iniciativas como el trabajo de Koch, *et al.*,<sup>43</sup> en 2005 dieron una primera mirada a la estratificación de riesgo CV en población chilena. No obstante, al efectuar el seguimiento de estas poblaciones, se evidenció que las ecuaciones (americana y europea) no predecían de manera adecuada la incidencia de eventos. Adicionalmente, ponían de manifiesto los FR de mayor carga atribuible en nuestra población para la incidencia de eventos cardiovasculares: la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM)<sup>5</sup>. Koch, *et al.*, identificaron como predictores independientes de ECV no fatales a 5 años la HTA, la diabetes, la edad y un NSE bajo<sup>43</sup>. Por su parte Lira *et al.*<sup>44</sup>, en el año 2015 en el seguimiento de más de 8 mil personas de la cohorte 2002<sup>41</sup> a 10 años, encontraron 114 muertes de causa CV, con un riesgo relativo (RR) de evento CV fatal de 2,56 para DM y de 1,48 para HTA. Adicionalmente, evidenciaron que estos 2 FR lideraban también la mortalidad por accidentes cerebrovasculares con un RR de 2,28 y 2,57 respectivamente<sup>44</sup>. En ambos estudios (Koch y Lira) no hubo diferencias en la composición etaria ajustada por sexo en la población estudiada, comparada con la distribución del censo poblacional del período.

El año 2002 el Ministerio de Salud creó el Programa de Salud Cardiovascular (PSCV), fusionando programas previos, dirigidos a tratar FR aislados (hipertensión, diabetes, tabaquismo o dislipidemia). El PSCV incluye un enfoque terapéutico integral, con la estimación de riesgo de CV del individuo y determinación de metas terapéuticas. Sin embargo, como sucede al aplicar tablas

elaboradas en otras poblaciones con mayor incidencia de ECV, tendía a sobreestimar la incidencia de eventos.

Por ello, el año 2009 Icaza, *et al.*<sup>45</sup> elaboraron una adaptación de la función de Framingham para población chilena, considerando la prevalencia poblacional local de FRCV y la incidencia estimada de eventos coronarios. Esta herramienta fue incorporada al PSCV ese mismo año<sup>46</sup>, no obstante, era necesaria su validación.

El año 2010 Kunstmann y Lira, junto a las autoras de la adaptación de la tabla chilena (Icaza y Nuñez), efectuaron una validación preliminar de este instrumento (Proyecto FONIS SA09I20022)<sup>47</sup> cuyas conclusiones demostraron una calibración y discriminación aceptables, pero no exentas de dificultades metodológicas. En primer lugar, la población para la validación sólo tenía 5 años de seguimiento. Adicionalmente, fue difícil recabar información sobre los eventos no fatales, entre otros debido al hallazgo de isquemia silente (detectada a través de ECG), acceso restringido de datos sensibles, imposibilidad de contactar a los sujetos, registros no actualizados en las instituciones de salud y a las prioridades en salud post-terremoto del 27 de febrero del 2010<sup>47,48</sup>.

El año 2014, el PSCV convoca una *task force* para actualizar el enfoque de riesgo CV<sup>49</sup> incorporando como criterios independientes de alto riesgo la DM, la HTA refractaria y la enfermedad renal crónica, así como antecedentes familiares de enfermedad CV prematura y/o síndrome metabólico. Estos cambios obedecen a nueva evidencia y al hecho que la tabla chilena estratifica con bajo riesgo (<5%) a personas con una alta carga de FR (ej. mujer de 74 años, fumadora, con colesterol total de 220 mg/dl y P Arterial >160/100 mmHg, tiene un puntaje de riesgo calculado de 4%)<sup>45,49</sup>. La obtención de este tipo de resultados llevó a algunos profesionales de la atención primaria de salud a poner una nota de precaución al utilizar esta herramienta, instando a focalizar las medidas de tratamiento de manera juiciosa, considerando el resultado de su aplicación sólo como apoyo para la atención<sup>50</sup>.

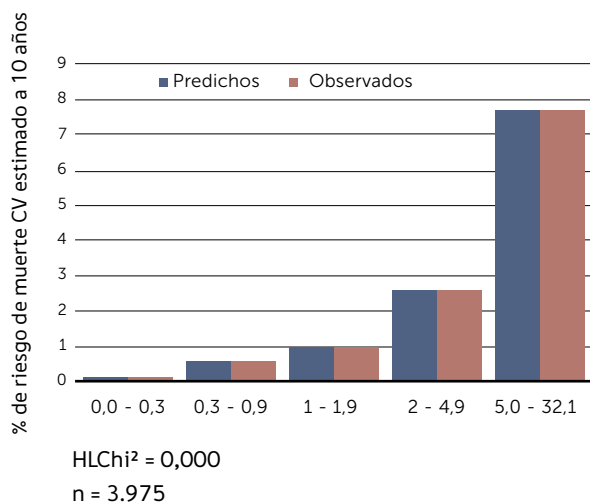
Esta debilidad de la tabla chilena fue observada también con los resultados obtenidos por Lira *et al.*<sup>51</sup> en 2014, con el seguimiento de una cohorte poblacional de más de 9 mil personas de la Región Metropolitana de Chile por 11 años (media 10,9 años - 89.825 años/persona-observación). Adicionalmente, en este seguimiento se observó que los FR con mayor carga atribuible de eventos fatales eran la hipertensión (RR 1,48 para eventos coronarios y RR 2,28 para eventos cerebrovasculares) y la diabetes mellitus (RR de 2,56 para ambos eventos). A nivel poblacional, la HTA se asoció de manera significativa ( $p < 0,001$ ) a 1 de cada 4 muertes de causa coronaria y a 1 de cada 3 muertes de causa cerebrovascular isquémica, con un riesgo poblacional atribuible de 24,7 y 64%, respectivamente<sup>51</sup>.

Buscando afinar la estrategia de estratificación, en 2015 Lira *et al.*, evalúan la aplicabilidad de la tabla europea SCORE de bajo

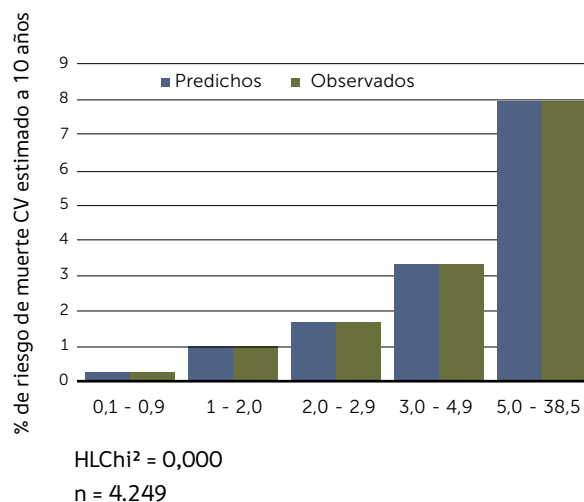
riesgo<sup>17</sup> en población chilena<sup>52</sup>. Este instrumento tiene la ventaja de utilizar datos “duros” (mortalidad) y predice no solamente eventos coronarios, como la tabla de Icaza, sino que incluye otros eventos cardiovasculares tales como: enfermedades hipertensivas, insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares tromboembólicos, entre otros. En el seguimiento de esta cohorte (8.400 personas) se revisó a través del Registro Civil el estado vital y la causa de la muerte. Cabe mencionar que los certificados de defunción chilenos se consideran de óptima calidad<sup>53</sup>. La calibración se evaluó con pruebas utilizadas en estudios similares<sup>47,54</sup>, a

través de Hosmer y Lemeshow (HL) y la discriminación calculando el área bajo la curva (AUC). Un valor de  $p > 0,05$  para HL  $\chi^2$  indica que no hay diferencia entre los eventos predichos y observados y las estadísticas de C para  $AUC > 0,8$  se consideran una buena discriminación. En ambos sexos el porcentaje de eventos predichos y observados (HL) (Gráficos 1 y 2) tuvo alta coincidencia y el área bajo la curva (estadística C) fue de 0,82 para hombres y 0,83 para mujeres<sup>52</sup> (Gráficos 3 y 4). Los hallazgos confirmaron que el poder predictivo de esta herramienta para población chilena era útil, no sólo para los eventos coronarios.

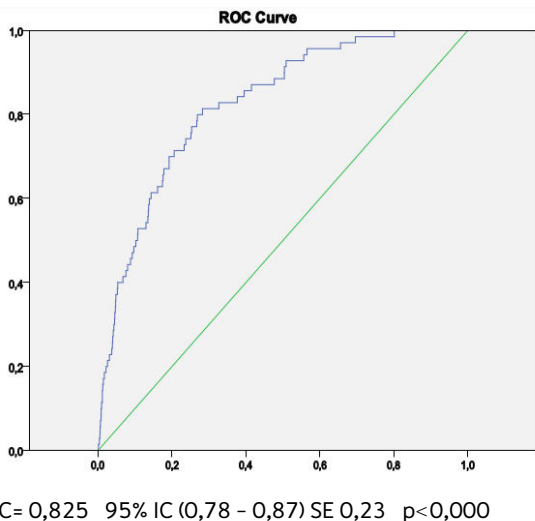
**Gráfico 1. Riesgo de muerte cardiovascular (CV) en HOMBRES predicho y observado según función de SCORE de bajo riesgo**



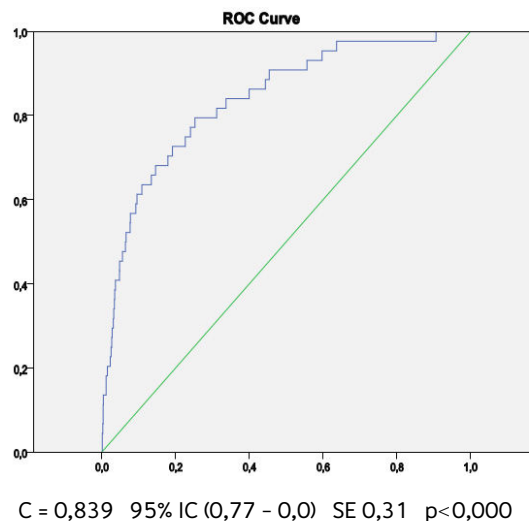
**Gráfico 2. Riesgo de muerte cardiovascular (CV) en MUJERES predicho y observado según función de SCORE de bajo riesgo**



**Gráfico 3. Área bajo la curva SCORE para HOMBRES**



**Gráfico 4. Área bajo la curva SCORE para MUJERES**



En una iniciativa similar, en 2017 Acevedo, *et al.*<sup>55</sup> compararon la capacidad predictiva de mortalidad CV en población chilena utilizando la tabla de Framingham original, la tabla adaptada chilena y el instrumento propuesto por la AHA/ACC 2013<sup>19</sup>. A través de un seguimiento promedio 7±3 años, de 3.284 personas en la RM, concluyeron que el instrumento de la AHA/ACC tenía mejor capacidad predictiva de mortalidad (AUC), con una estadística C de 0,78, comparada con C=0,60 y C=0,67 con la Tabla Framingham original y la chilena adaptada, respectivamente, sin llegar a la significancia estadística<sup>55</sup>. Estos resultados reafirmaron que era necesario afinar las herramientas a nivel nacional. Sin embargo, estos hallazgos deben evaluarse con cautela ya que presentan algunas consideraciones metodológicas. La tabla de Framingham y sus adaptaciones predicen sólo eventos coronarios, fatales y no fatales, en cambio el puntaje AHA/ACC se construyó con datos, y busca eventos “duros” de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, por sus siglas en inglés), fatales y no fatales, más allá de eventos coronarios, a 10 años<sup>19</sup>. Adicionalmente las 2 primeras ecuaciones no incluyen la raza. Al igual que lo encontrado por Lira *et al.*<sup>52</sup>, este estudio evidencia la carga atribuible de la hipertensión ( $p<0,001$ ) y la diabetes ( $p<0,01$ ) en la mortalidad CV de población chilena.

En un nuevo esfuerzo por optimizar la estratificación, el año 2017 el PSCV elaboró nuevas guías<sup>56</sup> y más recientemente incorporó el uso de las tablas de predicción de riesgo elaboradas por la OMS, actualizadas el año 2019<sup>18</sup>. Estas últimas tienen como base la ecuación de Framingham, pero a diferencia de ellas, estiman el riesgo combinado de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular a 10 años (fatal y no fatal). Fueron elaboradas para países de nivel socioeconómico medio y bajo, donde generalmente no se cuenta con instrumentos basados en cohortes poblacionales. Su modelación está basada en datos poblacionales globales de prevalencia de factores de riesgo e incidencias de eventos, similar a la adecuación efectuada por Icaza *et al.*<sup>45</sup>, pero agrupando datos de varios países para cada una de las subregiones epidemiológicas de la OMS. El año 2019, la tabla recomendada para Chile se redujo de la agrupación de 25 países a sólo 3 (Argentina-Chile-Uruguay)<sup>18</sup>. Utilizando el ejemplo anterior (mujer de 74 años, fumadora, con colesterol total de 220 mg/dl y presión arterial >160/100 mmHg), al aplicar la tabla OMS se obtiene una probabilidad de evento 23% (alto) en los próximos 10 años, comparado con la probabilidad obtenida mediante la tabla chilena de Icaza *et al.*, donde obtiene 4%.

Esta diferencia pone de manifiesto la necesidad de la búsqueda/construcción de instrumentos más precisos, para evitar la sub o sobreestimación del riesgo, que lleva aparejado decisiones terapéuticas. Tanto la tabla chilena de Icaza como las elaboradas por la OMS están basadas en datos secundarios, por lo que, a juicio de algunos profesionales de la atención primaria de salud, se desconoce su real capacidad predictiva, generando un grado de incertidumbre significativo en la efectividad de su uso en prevención primaria<sup>50</sup>.

Lo anterior, sumado a los resultados de las iniciativas de Lira<sup>52</sup> y Acevedo<sup>55</sup> reafirman la necesidad de contar con una cohorte nacional y su seguimiento para elaborar/adaptar un instrumento más preciso. Es por ello que, basado en experiencias de otros países, como España<sup>54</sup> se tomó contacto con los autores originales del SCORE para adaptar esta ecuación a población chilena.

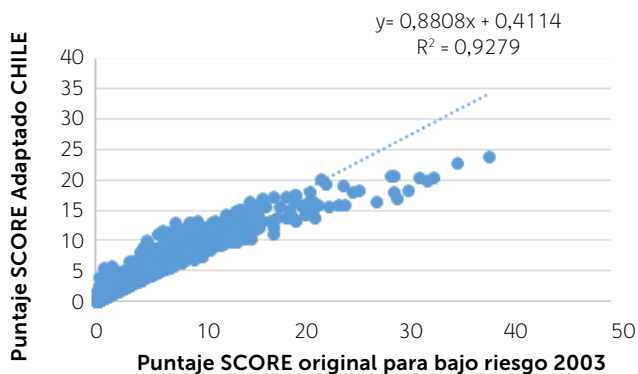
Para ello, se recabaron datos poblacionales generales (censo, prevalencia FR clásicos e incidencia de eventos, entre otros) y se extrajeron los datos biodemográficos y valores individuales anónimos de FRCV de los participantes de la Encuesta Nacional de Salud 2009 - 2010<sup>57</sup>. Con ellos, en 2019 se efectuó la adaptación de la ecuación SCORE para población chilena. Siguiendo el ejemplo anterior (mujer de 74 años, fumadora, con colesterol total de 220 mg/dl y presión arterial >160/100 mmHg) al aplicar el SCORE adaptado a población chilena (SCORE-CHILE), se obtiene un riesgo de evento fatal de 19,8%, catalogado como muy alto riesgo (15% o más). De hecho, los datos de este ejemplo corresponden a una persona de la cohorte<sup>49,52</sup> que falleció de un accidente cerebrovascular a los 6,5 años de seguimiento.

El análisis preliminar de la aplicación del SCORE-CHILE a la cohorte de más de 8 mil personas<sup>52</sup>, comparado con la aplicación del SCORE original para países de bajo riesgo a esa misma población, se muestra en el siguiente gráfico de correlación, (Gráfico 5) con su correspondiente coeficiente de determinación (R<sup>2</sup>), el cual refleja la bondad de ajuste del modelo. La correlación *r* de Pearson elevada al cuadrado expresa el porcentaje de variación en Y explicada por la variación de X y viceversa. Mientras más cercano a uno (correlación perfecta) mejor es el ajuste al modelo de datos. Cada punto azul del gráfico corresponde a un sujeto.

Su análisis muestra que, si bien el R<sup>2</sup> es superior a 0,9 (muy bueno) en términos generales, para los riesgos bajos existe una correlación adecuada entre ambos instrumentos, no obstante, a medida que aumenta el riesgo, el SCORE original tiende a sobreestimar el riesgo en un número reducido de sujetos (con valores sobre 20%), comparado con el SCORE-CHILE. *A priori*, esta diferencia no sería clínicamente relevante ya que, de acuerdo al SCORE original, cualquier puntaje de riesgo sobre 15% se considera de muy alto riesgo<sup>17</sup>.

Como ocurre con otras adaptaciones, es necesario efectuar la validación de este nuevo instrumento para estimar su precisión. Por ello, se está trabajando en el seguimiento de la cohorte de los mismos sujetos con cuyos datos se elaboró la adaptación. Hasta el momento se cuenta con la incidencia y causa de defunción de los sujetos de la ENS 2009, al año 2018 (9 años de seguimiento). Su posterior análisis aún está en desarrollo por dificultades secundarias a la pandemia.

**Gráfico 5. Correlación entre puntaje de riesgo SCORE-CHILE y SCORE original (países bajo riesgo) en 8.224 sujetos**



## DISCUSIÓN

En resumen, el cálculo del riesgo global ha sido considerado, durante casi tres décadas, la mejor herramienta para la prevención primaria CV integral, ayudando en el establecimiento de prioridades de salud<sup>10,16,22</sup>. Informes y directrices recientes de varios grupos de trabajo interdisciplinarios<sup>9,10,20,58</sup>, continúan identificando como componente crucial de una acción eficaz la identificación de personas con alto riesgo de sufrir un evento CV, con énfasis en pacientes asintomáticos que serían candidatos para intervenciones médicas más intensivas. Esto sigue siendo un desafío público importante, ya que un número significativo de eventos ocurren en la población aparentemente sana, y los individuos jóvenes con factores de riesgo aislados graves generalmente se clasifican con riesgo intermedio utilizando ecuaciones de riesgo estándar<sup>12</sup>.

Es imperativo conocer las consideraciones epidemiológicas, incluida la carga del factor de riesgo y la incidencia particular de ECV en cada población objetivo, así como seleccionar la herramienta de estimación de riesgo adecuada. Revisar el proceso de validación para estimar la utilidad de un determinado modelo y considerar datos adicionales son aspectos claves para una gestión de riesgo individualizada y más precisa.

De manera paralela, es importante destacar que no solo la prevención primaria de las ECV requiere una estimación del riesgo para guiar su manejo. Los pacientes con otras patologías o FRCV específicos, no siempre incluidos en las ecuaciones de estimación pueden beneficiarse del uso de herramientas específicas. Por ejemplo, para pacientes con diabetes existen los modelos ADVANCE<sup>59</sup> o DIAL<sup>60</sup>, para pacientes con antecedentes de enfermedad vascular, existe el modelo SMART<sup>61</sup> o SMART-REACH<sup>62</sup> y para pacientes con insuficiencia cardíaca se proponen el modelo MAGGIC<sup>63</sup> o el de Seattle<sup>64</sup>. Adicionalmente, las nuevas guías europeas 2021 recomiendan evaluar el riesgo CV en pacientes con otras patologías CV, como por ejemplo la fibrilación auricular<sup>20</sup>. El sitio web *U-prevent*,

(<https://u-prevent.com/>) incluye estos y otros algoritmos para diferentes categorías de pacientes.

Finalmente, en los últimos años, los desafíos en esta área se han volcado a grupos vulnerables, como niños y adolescentes, adultos mayores e inmigrantes, así como a la identificación del rol de riesgos competitivos<sup>20</sup>. Esto incluye la revisión de cómo otros factores moduladores, por ejemplo, el estatus social o la alfabetización, pueden influir en los resultados esperados.

Algunas comorbilidades son relevantes para el manejo de las ECV, ya sea porque comparten FR o porque algunos procesos o tratamientos inherentes a la patología aumentan el riesgo cardiovascular. Algunos ejemplos son la enfermedad renal crónica<sup>65</sup>, la artritis inflamatoria<sup>66</sup>, el cáncer<sup>11,67</sup>, especialmente en casos de terapia cardiotoxicidad<sup>68</sup>, y pacientes con VIH con mayor supervivencia<sup>69</sup> en quienes un meta-análisis reciente encontró una asociación de riesgo de infarto agudo de miocardio dos veces mayor en infección crónica por VIH<sup>70</sup>. Las nuevas guías europeas sugieren además considerar la migraña con aura en la evaluación de riesgo y en el caso de artritis reumatoide multiplicar el valor de riesgo obtenido por 1,5<sup>20</sup>.

El riesgo absoluto puede no ser exacto para población más joven, ya que tenderán a clasificarse con bajo riesgo incluso en presencia de un perfil de FR muy desfavorable o factores aislados muy intensos<sup>9,11,20,33,71</sup>. Algunas estrategias sugeridas para abordar esto son el uso de una tabla de riesgo relativo o "edad de riesgo", calculadoras de riesgo de por vida, o años de vida libre de enfermedades cardiovasculares<sup>9,11,20,33,72</sup>.

Adicionalmente, hay modificadores del riesgo más prevalentes en la población más joven que deben tenerse en cuenta, como el abuso de sustancias. La cocaína produce efectos agudos como hipertensión aguda, arritmia, accidente cerebrovascular e infarto agudo de miocardio, debido al espasmo de las arterias coronarias resultante de la estimulación adrenérgica. Su uso prolongado induce miocardiopatía, lesión endotelial y fibrosis vascular<sup>73,74</sup>.

La migración entre países está creciendo cada vez más<sup>75</sup> y las diferencias étnicas en la prevalencia de FRCV están bien documentadas en la literatura<sup>9,20,75,76</sup>, por lo que el perfil de carga de riesgo difiere entre la población inmigrante. No obstante, la evidencia sugiere que estos perfiles sufren modificaciones después de un tiempo de residencia, o en la segunda generación, conocido como fenómeno de la aculturación<sup>11,75-77</sup>. Se ha demostrado que las herramientas actuales de estratificación no proporcionan estimaciones adecuadas del riesgo CV en las minorías étnicas<sup>11</sup>. Los instrumentos validados subestiman<sup>78</sup> o sobreestiman<sup>79</sup> el riesgo en pacientes de ciertos grupos étnicos minoritarios. Las guías actuales recomiendan que se desarrollen ecuaciones de riesgo CV específicas por etnia y que de manera transitoria se utilicen facto-

res correctores. Las nuevas guías europeas sugieren multiplicar el riesgo obtenido por un factor corrector según lo siguiente: indios y bangladesíes: 1,3; pakistaníes: 1,7; otros asiáticos: 1,1; afro caribeños: 0,85 y, afroamericanos y chinos 0,7<sup>20</sup>.

Respecto de los moduladores genéticos, si bien hay varios estudios al respecto<sup>80</sup>, las recomendaciones recientes estiman que aún no hay datos suficientes para apoyar el uso de estimadores genómicos en la evaluación del riesgo en prevención primaria<sup>20</sup>.

La evolución de la estratificación del riesgo CV en Chile ha tenido un desarrollo sostenido, en un trabajo conjunto del MINSAL con el aporte de actores nacionales relevantes, buscando afinar la capacidad predictiva de la herramienta que guía el manejo clínico del PSCV, cuya finalidad es "reducir la incidencia de eventos cardiovasculares por medio de control y compensación de los factores de riesgo cardiovascular y mejorar el control de personas que han tenido un evento cardiovascular"<sup>56</sup>. La herramienta actual, implementada el 2019, presenta aún algunos desafíos ya comentados.

La exploración del ajuste de otros modelos a nuestra realidad nacional es un método eficiente, pero requiere de una aplicación e interpretación cuidadosa, así como de su debida validación.

La estimación del riesgo CV es un proceso dinámico, tanto por la variación que experimentan los FR, como por el avance en el conocimiento de factores emergentes y nuevas técnicas de estratificación. Queda por ejemplo dilucidar cuál es la utilidad de la inteligencia artificial (*machine learning*) en este proceso; ya están en curso estudios al respecto<sup>81</sup>. Como corolario se puede afirmar que aún existen múltiples desafíos en la búsqueda de herramientas más precisas en un amplio espectro de variedad individual y poblacional. Como expresa Heráclito "Todo fluye y nada permanece".

#### Declaración de conflicto de interés

La autora declara no tener conflictos de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Webster's New World Medical Dictionary, 3rd Edition 3rd ed. Webster's New World. 2008.
2. 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;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
3. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015;132(17):1667-1678. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008720.
4. Pirani N, Khiavi FF. Population Attributable Fraction for Cardiovascular Diseases Risk Factors in Selected Countries: A comparative study. *Mater Sociomed*. 2017;29(1):35-39. doi: 10.5455/msm.2017.29.35-39.
5. Lira MT. Impacto de la Hipertensión Arterial como Factor de Riesgo Cardiovascular. *Rev Med Clin Condes* 2015;26(2):156-163. doi: 10.1016/j.rmclc.2015.04.004
6. Jegan NRA, Kürwitz SA, Kramer LK, Heinzl-Gutenbrunner M, Adarkwah CC, Popert U, Donner-Banzhoff N. The effect of a new lifetime-cardiovascular-risk display on patients' motivation to participate in shared decision-making. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):84. doi: 10.1186/s12875-018-0766-x.
7. Mishra R, Monica. Determinants of cardiovascular disease and sequential decision-making for treatment among women: A Heckman's approach. *SSM Popul Health*. 2019;7:100365. doi: 10.1016/j.ssmph.2019.100365.
8. Lin GA, Fagerlin A. Shared decision making: state of the science. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(2):328-34. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000322.
9. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, et al., This Paper Is A Co-Publication Between European Journal Of Preventive Cardiology European Heart Journal Acute Cardiovascular Care And European Journal Of Cardiovascular Nursing. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(14):1534-1544. doi: 10.1177/2047487319846715.
10. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678. Erratum in: *Circulation*. 2019;140(11):e649-e650. Erratum in: *Circulation*. 2020;141(4):e60. Erratum in: *Circulation*. 2020;141(16):e774.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.



12. De Backer GG. Risk scoring in primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: Strengths and limitations. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(14):1531-1533. doi: 10.1177/2047487319847007.
13. Hart L, Little A. Interpreting measures of risk: Translating evidence into practice. *Nurse Pract.* 2017;42(2):50-55. doi: 10.1097/01.NPR.0000488716.82691.5b.
14. Studziński K, Tomasiak T, Krzysztoń J, Jóźwiak J, Windak A. Effect of using cardiovascular risk scoring in routine risk assessment in primary prevention of cardiovascular disease: an overview of systematic reviews. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):11. doi: 10.1186/s12872-018-0990-2.
15. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951;41(3):279-281. doi: 10.2105/ajph.41.3.279
16. Second Joint Task Force of European and other Societies. 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;19(10):1434-1503. doi: 10.1053/euhj.1998.1243.
17. 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(11):987-1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
18. WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health.* 2019;7(10):e1332-e1345. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30318-3.
19. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98. Erratum in: *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S74-5.
20. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
21. Beswick AD, Brindle P, Fahey T, Ebrahim S. A Systematic Review of Risk Scoring Methods and Clinical Decision Aids Used in the Primary Prevention of Coronary Heart Disease (Supplement) [Internet]. London: Royal College of General Practitioners (UK); 2008:1-361.
22. Wood D. Asymptomatic individuals--risk stratification in the prevention of coronary heart disease. *Br Med Bull.* 2001;59:3-16. doi: 10.1093/bmb/59.1.3.
23. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart.* 2000;84(3):238-244. doi: 10.1136/heart.84.3.238.
24. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ.* 2007;335(7611):136. doi: 10.1136/bmj.39261.471806.55.
25. Collins GS, Altman DG. An independent external validation and evaluation of QRISK cardiovascular risk prediction: a prospective open cohort study. *BMJ.* 2009;339:b2584. doi: 10.1136/bmj.b2584.
26. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al.; VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(1):40-47. doi: 10.1136/jech.2005.038505. Erratum in: *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(7):655.
27. Pennells L, Kaptoge S, Wood A, Sweeting M, Zhao X, White I, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. *Eur Heart J.* 2019;40(7):621-631. doi: 10.1093/eurheartj/ehy653.
28. Damen JA, Pajouheshnia R, Heus P, Moons KGM, Reitsma JB, Scholten RJP, et al. Performance of the Framingham risk models and pooled cohort equations for predicting 10-year risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2019;17(1):109. doi: 10.1186/s12916-019-1340-7.
29. Collins GS, de Groot JA, Dutton S, Omar O, Shanyinde M, Tajar A, et al. External validation of multivariable prediction models: a systematic review of methodological conduct and reporting. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:40. doi: 10.1186/1471-2288-14-40.
30. Ban JW, Stevens R, Perera R. Predictors for independent external validation of cardiovascular risk clinical prediction rules: Cox proportional hazards regression analyses. *Diagn Progn Res.* 2018;2:3. doi: 10.1186/s41512-018-0025-6.
31. Debray TP, Vergouwe Y, Koffijberg H, Nieboer D, Steyerberg EW, Moons KG. A new framework to enhance the interpretation of external validation studies of clinical prediction models. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(3):279-289. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.06.018
32. Rahman MS, Ambler G, Choodari-Oskooei B, Omar RZ. Review and evaluation of performance measures for survival prediction models in external validation settings. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17(1):60. doi: 10.1186/s12874-017-0336-2.
33. 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(14):1209-1227. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.020.
34. Mossakowska TJ, Saunders CL, Corbett J, MacLure C, Winpenny EM, Dujso E, et al. Current and future cardiovascular disease risk assessment in the European Union: an international comparative study. *Eur J Public Health.* 2018;28(4):748-754. doi: 10.1093/eurpub/ckx216.
35. Georgiev B, Gotchev N, Trendafilova E, Baytcheva V, Gotchev D. Changes Over Time In Cardiovascular Risk Profile Of High-Risk Individuals. POSTERS' SESSION PS21. *J Hypertens* 2017;35:e273. doi: 10.1097/01.hjh.0000523792.08856.d5
36. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Fox CS. Association of Changes in Abdominal Fat Quantity and Quality With Incident Cardiovascular Disease Risk Factors. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(14):1509-1521. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.067.
37. Niiranen TJ, Vasani RS. Epidemiology of cardiovascular disease: recent novel outlooks on risk factors and clinical approaches. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(7):855-869. doi: 10.1080/14779072.2016.1176528.
38. Arps K, Blumenthal R, Shay-Martin S. New Aspects of the Risk Assessment Guidelines: Practical Highlights, Scientific Evidence and Future Goals. *Experts Analysis.* 2018. American College of Cardiology. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/11/14/07/10/new-aspects-of-the-risk-assessment-guidelines> (Accedido 21.01.2021)
39. Pencina MJ, Steyerberg EW, D'Agostino RB Sr. Net reclassification index at event rate: properties and relationships. *Stat Med.* 2017;36(28):4455-4467. doi: 10.1002/sim.7041.
40. Lira MT, Rosales J, Corbalán R. Estratificación de personas sanas según riesgo absoluto de sufrir un evento coronario en los próximos 10 años. *Rev Chil Cardiol* 2002;21(4):288.
41. Kunstmann S, Lira MT, Molina JC, Meruane J, Guarda E, Marchant E, et al. Riesgo de presentar un evento cardiovascular a 10 años en 12.500 personas sanas: Proyecto RICAR (Estudio de Prevención de Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular). *Rev Chil Cardiol* 2004;23(1):13-20.

42. Lira MT, Kunstmann S, Caballero E, Gainza D, Molina JC. Waist Circumference and its Association with Classic CV Risk Factors in Healthy Women. 2008 World Congress of Cardiology Abstracts. *Circulation* 2008;118(12):e465.
43. Koch E, Otárola A, Manríquez L, Kirschbaum A, Paredes M, Silva C. Predictores de eventos cardiovasculares no fatales en una comunidad urbana en Chile: experiencia de seguimiento Proyecto San Francisco. [Predictors of non fatal cardiovascular events in a Chilean cohort. Results of the San Francisco Project]. *Rev Med Chile* 2005;133:1002-1012. Spanish.
44. Lira MT, Kunstmann S, Icaza G, Nuñez L. Risk Factors of Cardiovascular Fatal Events: 10 Year Follow up of a Cohort of 8,224 subjects in Chile. *Circulation* 2015;132(3): A18690. doi: 10.1161/circ.132.suppl\_3.18690.
45. Icaza G, Nuñez L, Marrugat J, Mujica V, Escobar MC, Jiménez AL, et al. Estimación de riesgo de enfermedad coronaria mediante la función de Framingham adaptada para la población chilena. [Estimation of coronary heart disease risk in Chilean subjects based on adapted Framingham equations]. *Rev Med Chil*. 2009;137(10):1273-1282. Spanish.
46. Ministerio de Salud (MINSAL) Implementación del enfoque de riesgo en el Programa de Salud Cardiovascular 2009. Disponible en: <http://buenaspracticaps.cl/wp-content/uploads/2014/07/MINSAL-2009-enfoque-riesgo-CV.pdf> (Accedido 07.01.2021)
47. Kunstmann S, Lira MT. Repositorio Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS) Informe Técnico Proyecto SA09I20022. Validación de tablas de riesgo cardiovascular adaptadas a la población chilena y su comparación con instrumentos internacionales. Disponible en: <http://repositorio.conicyt.cl/bitstream/handle/10533/236255/SA09I20022.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Accedido 07.01.2021)
48. Kunstmann S, Lira MT, Icaza G, Nuñez L, de Grazia R. Estratificación de Riesgo Cardiovascular en la Población Chilena. [Cardiovascular Risk Stratification In Chilean Population]. *Rev Med Clin Condes* 2012; 23(6):657-665. Spanish.
49. Ministerio de Salud (MINSAL) ENFOQUE DE RIESGO PARA LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Consenso 2014. Disponible en: <http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/907/Enfoque-de-riesgo-para-la-prevencion-de-enfermedades-cardiovasculares.-MINSAL-Chile-2014-1%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Accedido 07.01.2021)
50. Pacheco J, Mora I. Evaluación del Riesgo Cardiovascular en APS. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/publicacion/evaluacion-del-riesgo-cardiovascular-aps/> (Accedido 07.01.2021)
51. Lira MT, Kunstmann S, Icaza G, Nuñez L, Escobar MC, Gainza D, et al. PM327 Attributable Risk of Coronary and Cerebrovascular Disease Risk Factors: follow-up of 9,700 subjects in Chile. (FONIS SA09I222). *Global Heart*. 2014;9(1S):e128-e129. doi: 10.1016/j.ghheart.2014.03.1684
52. Lira MT, Kunstmann S. PM221 Performance of The SCORE Risk Function of Fatal CV Disease Event Prediction in a Chilean Population of 8,224 Subjects. *Global Heart*. 2016,11(2):e108. doi:10.1016/j.ghheart.2016.03.376
53. MINSAL Informe Final Estudio De Carga De Enfermedad Y Carga Atribuible 2008. Disponible en: [https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2018/08/Informe\\_final\\_estudio\\_carga\\_2007.pdf](https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2018/08/Informe_final_estudio_carga_2007.pdf) (Accedido 28.12.2020)
54. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. [Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain]. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(5):476-485. Spanish.
55. Acevedo M, Valentino G, Kramer V, Bustamante MJ, Adasme M, Orellana L, et al. Superioridad del nuevo puntaje de riesgo ACC/AHA 2013 por sobre el puntaje de Framingham, en la predicción de riesgo de mortalidad cardiovascular en Santiago [Evaluation the American College of Cardiology and American Heart Association Predictive score for cardiovascular diseases]. *Rev Med Chil*. 2017;145(3):292-298. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872017000300002.
56. Ministerio de Salud (MINSAL). Orientación Técnica Programa de Salud Cardiovascular 2017. Disponible en: [http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/862/OT-PROGRAMA-DE-SALUD-CARDIOVASCULAR\\_05.pdf](http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/862/OT-PROGRAMA-DE-SALUD-CARDIOVASCULAR_05.pdf) (Accedido 07.01.2021)
57. Ministerio de Salud (MINSAL). Encuesta Nacional de Salud ENS 2009-2010. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf> (Accedido 07.01.2021)
58. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Karter AJ, Nasir K, Solomon MD, et al. Risk of atherosclerotic cardiovascular disease by cardiovascular health metric categories in approximately 1 million patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;2047487320905025. doi: 10.1177/2047487320905025.
59. Kengne AP. The ADVANCE cardiovascular risk model and current strategies for cardiovascular disease risk evaluation in people with diabetes. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(9-10):376-381. doi: 10.5830/CVJA-2013-078.
60. Berkelmans GFN, Gudbjörnsdóttir S, Visseren FLJ, Wild SH, Franzen S, Chalmers J, et al. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2019;40(34):2899-2906. doi: 10.1093/eurheartj/ehy839.
61. Dorresteijn JA, Visseren FL, Wassink AM, Gondrie MJ, Steyerberg EW, Ridker PM, et al.; SMART Study Group. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial disease: the SMART risk score. *Heart*. 2013;99(12):866-872. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303640.
62. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteijn JAN, Wilson PWF, D'Agostino RB Sr, Massaro JM, et al. Estimated Life Expectancy Without Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Vascular Disease: The SMART-REACH Model. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(16):e009217. doi: 10.1161/JAHA.118.009217.
63. Rajan R, Al Jarallah M. New Prognostic Risk Calculator for Heart Failure. *Oman Med J*. 2018;33(3):266-267. doi: 10.5001/omj.2018.50.
64. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-1433. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102.
65. Gansevoort RT, Correa-Rottter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-352. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
66. Primdahl J, Ferreira RJ, Garcia-Diaz S, Ndosí M, Palmer D, van Eijk-Hustings Y. Nurses' Role in Cardiovascular Risk Assessment and Management in People with Inflammatory Arthritis: A European Perspective. *Musculoskeletal Care*. 2016;14(3):133-151. doi: 10.1002/msc.1121.
67. Coviello JS. Cardiovascular and Cancer Risk: The Role of Cardio-oncology. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(2):160-176.
68. Gulati M, Mulvagh SL. The connection between the breast and heart in a woman: Breast cancer and cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2018;41(2):253-257. doi: 10.1002/clc.22886.
69. Fontela C, Castilla J, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Rivero M, O'Leary A, et al. Comorbidities and cardiovascular risk factors in an aged cohort of HIV-infected patients on antiretroviral treatment in a Spanish hospital in 2016. *Postgrad Med*. 2018;130(3):317-324. doi: 10.1080/00325481.2018.1446653.
70. Rao SG, Galaviz KI, Gay HC, Wei J, Armstrong WS, Del Rio C, et al. Factors Associated With Excess Myocardial Infarction Risk in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;81(2):224-230. doi: 10.1097/QAI.0000000000001996.
71. Cuende JI. Vascular Age Versus Cardiovascular Risk: Clarifying Concepts. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(3):243-246. doi: 10.1016/j.rec.2015.10.019.

72. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2012;366(4):321-329. doi: 10.1056/NEJMoa1012848.
73. Qureshi AI, Chaudhry SA, Suri MF. Cocaine use and the likelihood of cardiovascular and all-cause mortality: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey Mortality Follow-up Study. *J Vasc Interv Neurol.* 2014;7(1):76-82.
74. Kim ST, Park T. Acute and Chronic Effects of Cocaine on Cardiovascular Health. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):584. doi: 10.3390/ijms20030584.
75. Chiu M, Maclagan LC, Tu JV, Shah BR. Temporal trends in cardiovascular disease risk factors among white, South Asian, Chinese and black groups in Ontario, Canada, 2001 to 2012: a population-based study. *BMJ Open.* 2015;5(8):e007232. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007232.
76. Gupta P, Gan ATL, Man REK, Fenwick EK, Tham YC, Sabanayagam C, et al. Risk of Incident Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in First and Second-Generation Indians: The Singapore Indian Eye Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):14805. doi: 10.1038/s41598-018-32833-0.
77. Lê-Scherban F, Albrecht SS, Bertoni A, Kandula N, Mehta N, Diez Roux AV. Immigrant status and cardiovascular risk over time: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Epidemiol.* 2016;26(6):429-435.e1. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.04.008.
78. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, Smith SC Jr, Sperling LS, Virani SS, et al. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation.* 2019;139(25):e1162-e1177. doi: 10.1161/CIR.0000000000000638. Erratum in: *Circulation.* 2019;139(25):e1188.
79. Rana JS, Tabada GH, Solomon MD, Lo JC, Jaffe MG, Sung SH, Ballantyne CM, Go AS. Accuracy of the Atherosclerotic Cardiovascular Risk Equation in a Large Contemporary, Multiethnic Population. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(18):2118-2130. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.055.
80. Knowles JW, Ashley EA. Cardiovascular disease: The rise of the genetic risk score. *PLoS Med.* 2018;15(3):e1002546. doi: 10.1371/journal.pmed.1002546.
81. Alaa AM, Bolton T, Di Angelantonio E, Rudd JHF, van der Schaar M. Cardiovascular disease risk prediction using automated machine learning: A prospective study of 423,604 UK Biobank participants. *PLoS One.* 2019;14(5):e0213653. doi: 10.1371/journal.pone.0213653.