

# Validación externa de ecuaciones de riesgo cardiovascular en el Cono Sur de Latinoamérica: ¿cuál predice mejor?

## External Validation of Cardiovascular Risk Scores in the Southern Cone of Latin America: Which Predicts Better?

PABLO E. GULAYIN<sup>1,2</sup>, GOODARZ DANAIE<sup>3</sup>, LAURA GUTIERREZ<sup>1</sup>, ROSANA POGGIO<sup>1</sup>, JAQUELINE PONZO<sup>4</sup>, FERNANDO LANAS<sup>5</sup>, ADOLFO RUBINSTEIN<sup>6</sup>, VILMA IRAZOLA<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La estimación inexacta del riesgo cardiovascular poblacional puede llevar a un manejo inadecuado de las intervenciones médicas preventivas, como, por ejemplo, el uso de estatinas.

**Objetivo:** Evaluar la validez externa de ecuaciones de predicción de riesgo cardiovascular en población general del Cono Sur de Latinoamérica.

**Material y métodos:** Se evaluaron ecuaciones que incluyen variables evaluadas en el estudio CESCAS y que predicen tanto morbilidad como mortalidad cardiovascular global (CUORE, Framingham, Globorisk y Pooled Cohort Studies Equations). Para cada ecuación se realizó un análisis independiente en el que se tuvieron en cuenta los eventos cardiovasculares relevantes. Se evaluó la discriminación de cada ecuación a través del cálculo del estadístico-C y el índice Harrell C. Para evaluar la calibración se graficó la proporción de riesgos observados vs. estimados por quintiles de riesgo para cada ecuación y se calculó la pendiente  $\beta$  de regresión lineal para las estimaciones. Se calculó sensibilidad y especificidad para la detección de personas con elevado riesgo cardiovascular.

**Resultados:** La mediana del tiempo de seguimiento de la cohorte al momento del análisis es de 2,2 años, con un rango intercuartilo de 1,9 a 2,8 años. Se incorporaron a los análisis 60 eventos cardiovasculares. Todos los valores de estadístico-C y del índice de Harrell fueron superiores a 0,7. El valor de la pendiente  $\beta$  más alejado de 1 fue el de Pooled Cohort Studies Equations.

**Conclusiones:** Si bien los parámetros de validación externa evaluados fueron similares, CUORE, Globorisk y el índice de Framingham fueron las ecuaciones con mejores indicadores globales de predicción de riesgo cardiovascular.

**Palabras claves:** Enfermedad cardiovascular - Factores de riesgo - Evaluación del riesgo - Prevención.

### ABSTRACT

**Background:** Inaccurate estimates of demographic cardiovascular risk may lead to an inadequate management of preventive medical interventions such as the use of statins.

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the external validity of cardiovascular risk equations in the general population of the Southern Cone of Latin America.

**Methods:** Equations including variables evaluated in the CESCAS cohort study and that estimate overall cardiovascular mortality (CUORE, Framingham, Globorisk and Pooled Cohort Studies) were assessed. For each equation, an independent analysis was performed taking into account the cardiovascular events originally considered. Discrimination of each equation was evaluated through C-statistic and Harrell's C-index. To assess calibration, a graph was built for each equation with the proportion of observed events vs. the proportion of estimated events by risk quintiles and the  $\beta$  slope of the resulting linear regression was calculated. Sensitivity and specificity were determined for the detection of people at high cardiovascular risk.

**Results:** The median follow-up time of the cohort at the time of the analysis was 2.2 years, with an interquartile range of 1.9 to 2.8 years. Sixty cardiovascular events were incorporated into the analysis. All C-statistic and Harrell's-C index values were greater than 0.7. The value of the  $\beta$  slope farthest from 1 was that of the Pooled Cohort Studies score.

**Conclusions:** Although the external validation parameters evaluated were similar, CUORE, Globorisk and the Framingham equations showed the best global performance for cardiovascular risk estimation in our population.

**Key words:** cardiovascular disease - Risk factors, risk assessment, prevention

### Abreviaturas

CV	Enfermedad cardiovascular	RCV	Riesgo cardiovascular
----	---------------------------	-----	-----------------------

REV ARGENT CARDIOL 2018;86:14-19. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v86.i1.12908>

VEASE CONTENIDO RELACIONADO 2018;86:1-3 <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v85.i1.12909>

Recibido: 16/10/2017 - Aceptado: 14/11/2017

Dirección para separatas: Pablo Elías Gulayin - (IECS) Ravignani 2024 - (C1414CPV) - CABA, Buenos Aires, Argentina - e-mail: [pgulayin@iecs.org.ar](mailto:pgulayin@iecs.org.ar)

Fuentes de apoyo: Investigación realizada en el marco de fondos obtenidos por concurso en el programa de Salud Global de Fogarty Internacional (NIH).

<sup>1</sup> Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Argentina

<sup>2</sup> Cátedra de Salud Pública, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP

<sup>3</sup> Harvard T. H. Chan School of Public Health, Estados Unidos

<sup>4</sup> Universidad de la República, Uruguay

<sup>5</sup> Universidad de la Frontera, Chile

<sup>6</sup> Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Departamento CESCAS (Centro de Excelencia en Salud Cardiovascular para América del Sur). Dr. Emilio Ravignani 2024 (C1414CPV) CABA, Buenos Aires. Tel/fax: (+54-11 4777-8767)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (CV) es la causa de muerte dominante tanto en el mundo desarrollado como en vías de desarrollo. Aproximadamente, el 80% de las muertes de causa CV se produce en países de bajos y medianos ingresos. (1, 2) El estudio INTERHEART mostró que 9 factores de riesgos medibles y potencialmente modificables, son responsables del 90% de los infartos agudos de miocardio. (3) La mayoría de dichos factores de riesgo cardiovascular representan, además, las principales causas de carga de enfermedad en el mundo. (4) Es crítico que los países en vías de desarrollo incrementen los esfuerzos con objeto de perfeccionar la capacidad para la detección de individuos de elevado riesgo cardiovascular (RCV) quienes se beneficiarían de intervenciones médicas más intensas.

Durante los últimos años, la estimación del RCV ha asumido un papel central en la prevención cardiovascular primaria y, así, la investigación en el campo de la predicción de riesgo se ha convertido en materia fuerte de estudio. (5) La estimación del RCV futuro no solo facilita el manejo clínico global como base para la toma de decisiones terapéuticas a nivel individual, sino también como herramienta para la evaluación del perfil de riesgo a nivel poblacional. (6) Las decisiones en prevención CV deberían ser tomadas luego de una adecuada estimación del RCV. Ejemplo de esto último, es el uso de tratamiento médico con estatinas en aquellos individuos en los que se detecta un RCV elevado. (7) A su vez, el cálculo del RCV no solo constituye una herramienta de soporte esencial para la toma de decisiones clínicas, sino también colabora para la comunicación y transmisión de información a los pacientes. (5)

Los índices de predicción de RCV son herramientas prácticas de fácil uso en el primer nivel de atención. La mayoría de los modelos de predicción de RCV han sido elaborados en países desarrollados utilizando bases de datos de poblaciones con realidades socio-demográficas, epidemiológicas y nutricionales diferentes a las de regiones como la del Cono Sur de Latinoamérica. (5) En relación con esto, la predicción inexacta del riesgo puede llevar al inadecuado inicio de intervenciones médicas en individuos con riesgo real menor que el predicho por ecuaciones de predicción creadas en poblaciones distintas. (8, 9)

El objetivo de este estudio es evaluar la validez externa (calibración, discriminación, sensibilidad y especificidad) de ecuaciones de predicción de RCV elaboradas en países desarrollados, en los primeros datos de seguimiento de la cohorte CESCAS, una muestra representativa de población general de cuatro ciudades del Cono Sur de Latinoamérica (Argentina, Chile y Uruguay). Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa y compara diferentes ecuaciones de predicción de RCV en poblaciones pertenecientes al Cono Sur de Latinoamérica. (9-11)

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Ecuaciones de predicción seleccionadas

La selección de las ecuaciones de predicción de RCV fue realizada sobre la base de los modelos presentados en la guía Europea 2016 sobre prevención cardiovascular en la práctica clínica. (12) Las ecuaciones incluidas para el análisis fueron seleccionadas siguiendo dos pasos. Primero se incluyeron aquellos modelos de predicción cuyas variables hubieran sido todas evaluadas por la cohorte CESCAS del Cono Sur de Latinoamérica y, luego, finalmente, se excluyeron aquellas ecuaciones que solo predicen mortalidad CV o solo eventos coronarios. Los modelos evaluados fueron: ASSIGN-SCORE, (13), QRISK1 (14) & QRISK2, (15) SCORE, (16) PROCAM, (17) Pooled Cohort Studies Equations, (18) Framingham, (19) CUORE (20) y Globorisk. (21) Las ecuaciones seleccionadas para ser evaluadas fueron las últimas cuatro nombradas, el proceso de selección se grafica en la Figura 1. En la Tabla 1, se describen los eventos finales que predice cada una de estas ecuaciones, las variables incluidas en los modelos y los rangos de edad que evalúan.

### La cohorte CESCAS

Los detalles del diseño y método de muestreo del estudio de cohorte CESCAS ya han sido publicados previamente. (22, 23) En resumen, CESCAS es un estudio de cohorte prospectiva

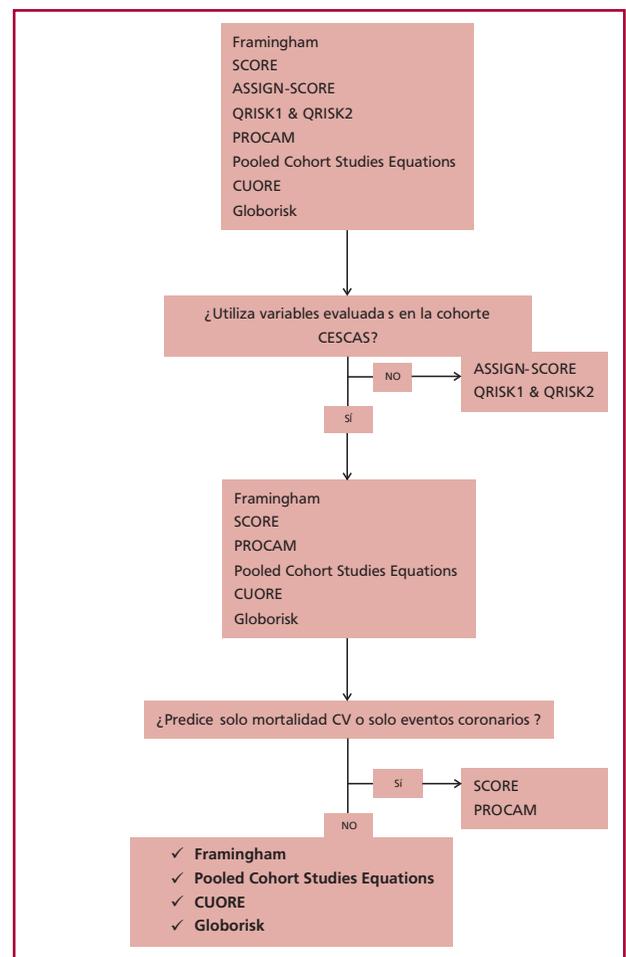


Fig. 1. Proceso de selección de las ecuaciones de RCV para evaluar.

**Tabla 1.** Características de los modelos evaluados<sup>¶</sup>

	Cuore	Framingham	Globorisk	Pooled Cohort Studies Equations
Variabes incluidas en los modelos	Sexo	Sexo	Sexo	Sexo
	Edad	Edad	Edad	Edad
	Colesterol total	Colesterol total	Colesterol total	Colesterol total
	c-HDL	c-HDL	–	c-HDL
	TBQ	TBQ	TBQ	TBQ
	PAS	PAS	PAS	PAS
	–	DBT	DBT	DBT
	Tratamiento antihipertensivo	Tratamiento antihipertensivo	–	Tratamiento antihipertensivo
Rango de edad	35-69	30-75	40-84	20-79

¶ TBQ: Tabaquismo. PAS: Presión arterial sistólica. DBT: diabetes. IAM: Infarto agudo de miocardio. ACV: Accidente cerebrovascular. EAP: Enfermedad arterial periférica. IC: Insuficiencia cardíaca.

con base poblacional de 7524 adultos (3165 hombres y 4359 mujeres) de entre 35 y 74 años, los cuales fueron reclutados entre diciembre 2010 y diciembre de 2012. La muestra proviene de un muestreo polietápico representativo de la población general de cuatro ciudades del Cono Sur de Latinoamérica: Bariloche y Marcos Paz (Argentina), Temuco (Chile) y Canelones (Uruguay). La tasa global de respuesta fue del 73,4% y fue similar en hombres y mujeres en todos los sitios.

Los datos del estudio fueron recolectados durante una visita al hogar y una a un centro médico. Durante la encuesta en el hogar se recolectó información socio-demográfica como edad, sexo, educación y ocupación. Las medidas antropométricas fueron obtenidas por observadores entrenados y certificados utilizando protocolos y técnicas estandarizadas. La presión arterial se obtuvo con el participante en posición sentado luego de 5 minutos de reposo utilizando un tensiómetro anerode o de mercurio estándar, se utilizó para el análisis el promedio de tres mediciones. Peso corporal, altura y circunferencia de cintura se midieron dos veces durante la evaluación y el promedio de las dos mediciones se utilizó en todos los análisis.

Una muestra de sangre en ayunas fue obtenida para las mediciones bioquímicas de lipoproteínas, creatinina y glucemia. La duración del ayuno fue verificada antes de la obtención de la muestra, no se obtuvo la muestra si el ayuno era inferior a 10 horas. Glucemia, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos y creatinina se evaluaron por métodos estándar. La concentración de colesterol LDL se calculó utilizando la ecuación de Friedewald en caso que los triglicéridos hubieran sido inferiores a 400 mg/dL. (24) La diabetes se definió como glucemia  $\geq 126$  mg/dL o autorreporte de antecedente de diabetes o tratamiento actual con insulina o hipoglucemiantes orales.

Los eventos cardiovasculares (angina, infarto agudo de miocardio fatal y no fatal, ACV fatal y no fatal, revascularización coronaria/carotídea/periférica, insuficiencia cardíaca y muerte súbita) en esta primera ronda de seguimientos fueron confirmados por médicos especialistas en clínica médica o cardiólogos luego de verificar la documentación correspondiente al evento. Es de destacar que la cohorte CESCAS no relevó claudicación intermitente, uno de los puntos finales de la ecuación de Framingham.

#### Análisis estadístico: Validación externa de los modelos

Para cada ecuación seleccionada se obtuvieron los coeficientes de regresión de las publicaciones originales. Junto con

dichos coeficientes, todas las ecuaciones se recalibraron a la población de CESCAS utilizando la siguiente ecuación exponencial: (19)

$$\hat{p} = 1 - S_0(t) \exp(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i - \sum_i^p \beta_i \bar{X}_i)$$

Donde  $S_0(t)$  es la supervivencia al tiempo de seguimiento considerado;  $\beta_i$  son los coeficientes de regresión estimados (*Log hazard ratio*);  $X_i$  es el valor específico de cada uno de los factores de riesgo considerados por la ecuación,  $\bar{X}_i$  se refiere a los valores promedios de cada uno de los factores de riesgo en la población basal de CESCAS y  $p$  se corresponde con el número de factores de riesgo de cada una de las ecuaciones.

Se creó en la base de datos una variable “punto final” diferente para cada una de las ecuaciones (Tabla 1), incluidos específicamente los eventos para los cuales fueron diseñadas como herramienta de predicción.

La *discriminación* de cada una de las ecuaciones se evaluó a través del cálculo del estadístico-C (AUROC) y el índice Harrell c. El estadístico-C es la medida más usada y reportada para la discriminación de los modelos de predicción CV. El estadístico-C refleja la capacidad del índice para discriminar entre individuos que presentan o no presentan eventos. En otras palabras, expresa la probabilidad de que un caso (evento) elegido al azar tenga un índice de riesgo superior a un no-caso (sin evento) elegido también al azar. (5) El índice de Harrell es otra herramienta estadística similar para comparar la discriminación de un modelo, pero permite agregar la variable tiempo de seguimiento, que mide la capacidad de este para asignarles un alto riesgo a individuos con corto tiempo con respecto al evento. (25, 26) La *calibración* fue analizada a través de la comparación de eventos predichos y observados por quintilo de riesgo. A su vez, se calculó la pendiente  $\beta$  de regresión lineal para las estimaciones, donde valores cercanos a 1 indican mejor calibración del modelo.

Para el cálculo de la sensibilidad y especificidad, las guías americanas sugieren el uso del punto de corte de 7,5% de riesgo a 10 años. Dado que el tiempo de seguimiento de la presente cohorte es menor, se estimó dicho punto de corte como el 3% de riesgo. Dicha adaptación se realizó a través de la siguiente fórmula:  $1 - \text{Exp}(-1 * \text{incidencia promedio anual de eventos} * \text{tiempo de seguimiento para en el percentilo 95\% de seguimiento la cohorte})$ . La sensibilidad fue calculada como verdaderos positivos (VP)/(VP + falsos negativos) \* 100. La especificidad fue calculada como verdaderos negativos (VN) / (VN + falsos positivos) \* 100.

### Consideraciones éticas

Este estudio fue realizado siguiendo las guías de protección de los derechos de personas que participan voluntariamente en estudios de investigación. Todos los participantes de la cohorte CESCAS firmaron un consentimiento informado que incluye la autorización para el uso de los datos para análisis secundario. El protocolo de la cohorte fue aprobado por comités de ética de todos los centros participantes en Argentina, Chile y Uruguay.

## RESULTADOS

### Seguimiento de la cohorte CESCAS

Luego de excluir aquellos participantes con antecedentes de enfermedad CV en la evaluación basal de la cohorte y los casos sin disponibilidad de mediciones bioquímicas basales completas, se consideraron para el presente análisis 6364 participantes. Al momento del análisis de la presente base de datos, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 2,2 años, con un rango

intercuartilo de 1,9 a 2,8 años. Fueron incorporados al análisis 60 eventos CV totales, como primer evento incidente (21 anginas e infartos agudos de miocardio, 15 accidentes cerebrovasculares, 10 insuficiencias cardíacas, 2 revascularizaciones y 12 muertes CV).

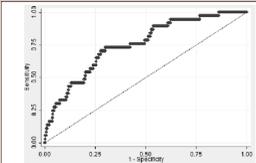
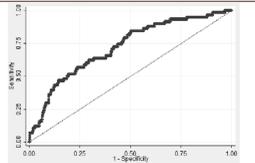
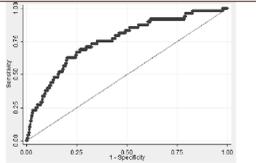
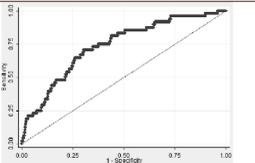
### Parámetros de validación externa

La Tabla 2 presenta los parámetros de discriminación para las ecuaciones evaluadas ordenadas alfabéticamente. La Tabla 3 resume los parámetros de calibración analizados. La Tabla 4 muestra los valores de sensibilidad y especificidad para la detección de individuos con elevado RCV.

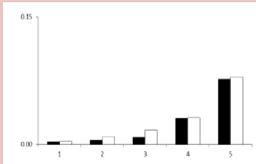
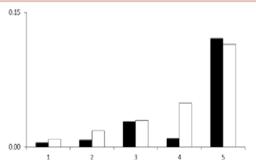
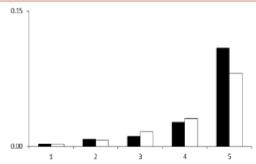
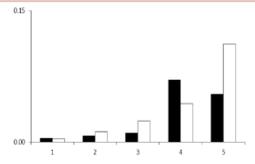
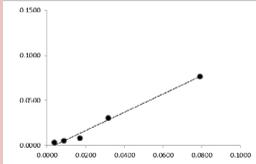
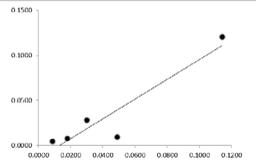
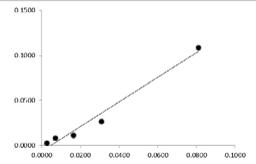
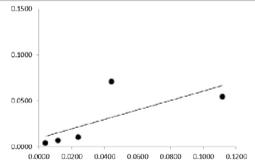
## DISCUSIÓN

Este estudio evaluó parámetros de validación externa de ecuaciones de estimación de RCV en una cohorte del Cono Sur de Latinoamérica. Si bien con los datos actua-

**Tabla 2.** Parámetros de discriminación evaluados

Ecuación	Cuore	Framingham	Globorisk	Pooled Cohort Studies Equations
Curva ROC				
Estadístico-C	0,751	0,719	0,753	0,736
Hanell C	0,752	0,722	0,736	0,743

**Tabla 3.** Parámetros de calibración evaluados

Ecuación	CUORE	Framingham	Globorisk	Pooled Cohort Studies Equations
Riesgo observado (■) vs. estimado (□) por quintiles de riesgo				
Regresión lineal riesgo observado vs. estimado				
Pendiente $\beta$	$y = 1,012x - 0,0036$	$y = 1,0956x - 0,014$	$y = 1,3718x - 0,0066$	$y = 0,5103x + 0,0095$

	Cuore	Framingham	Globorisk	Pooled Cohort Equations
Sensibilidad	73%	81%	75%	75%
Especificidad	69%	51%	60%	58%

**Tabla 4.** Sensibilidad y especificidad para la identificación de elevado RCV

les de seguimiento de la cohorte CESCAS, no se observan diferencias significativas al comparar las ecuaciones de riesgo seleccionadas entre sí, debemos destacar que CUORE, Framingham y Globorisk tuvieron los mejores parámetros globales de predicción en esta población.

Según lo publicado en la bibliografía, raramente las curvas ROC superan el valor de 0,8 (27) en análisis de validación de este tipo. En este estudio, todas las curvas superaron el valor de 0,7 en la cohorte CESCAS; Globorisk y CUORE fueron las ecuaciones con estadístico-C más altos. A su vez, los valores de Harrell C son también similares entre ellos. En lo que se refiere al grado de acuerdo entre los valores observados y los valores predichos por los modelos (calibración), CUORE, Globorisk y Framingham son las ecuaciones con mayor acuerdo en la comparación por quintiles de riesgo y valores de coeficiente  $\beta$  más cercanos a 1, mientras que la Pooled Cohort Studies Equations de AHA muestra inestabilidad del modelo en los quintiles de mayor riesgo con el valor de coeficiente  $\beta$  más distante de 1. En lo que respecta a la sensibilidad y especificidad, para la detección de individuos con elevado riesgo cardiovascular, las cuatro ecuaciones mostraron valores similares; la ecuación de Framingham fue la que mostró el valor más elevado para sensibilidad y CUORE para especificidad.

Ciertas observaciones y limitaciones deben ser mencionadas sobre las conclusiones de este estudio: 1) el tiempo de seguimiento actual de la cohorte CESCAS no permite un análisis de predicción a largo plazo, sin embargo, todos los análisis realizados en este estudio fueron ajustados a la sobrevida según el tiempo de seguimiento; 2) análisis posteriores contarán con un mayor número de eventos CV y permitirán incorporar en la comparación ecuaciones que evalúan exclusivamente mortalidad CV como SCORE; y 3) para la evaluación de la ecuación de Framingham no se tuvieron en cuenta los casos de claudicación intermitente dado que no fueron relevados en la cohorte.

Entre las fortalezas de este estudio podemos resaltar que, primero, a nuestro entender no se ha publicado previamente otro análisis de validación externa de ecuaciones de riesgo CV en población general del Cono Sur de Latinoamérica; segundo, se realizó la calibración de cada una de las ecuaciones para el riesgo basal de la población de la cohorte CESCAS utilizando los datos de prevalencia los factores de riesgo, esto último no es posible cuando no se cuenta con datos individuales a nivel poblacional y permite una adaptación más precisa de la ecuación en la población para la cual se la está estudiando; (27) y, tercero, se realizaron análisis independientes para cada ecuación teniendo en cuenta los eventos finales que evalúan y el rango etario para el cual fueron diseñadas.

El trabajo actual que se realiza en la cohorte CESCAS no solo permitirá incrementar la complejidad de los análisis de validación externa de las ecuaciones desarrolladas, sino que también permitirá la elaboración de un propio modelo de predicción de riesgo regional y

la valoración de otro tipo de variables de predicción no convencionales como biomarcadores de inflamación o aterogénicos (PCR, lipoproteína A).

## CONCLUSIONES

Las ecuaciones de predicción de riesgo evaluadas mostraron parámetros de predicción de riesgo similares. Las ecuaciones CUORE, Framingham y Globorisk fueron las que mejores parámetros presentaron. Estos resultados representan una primera aproximación para la elección del modelo de predicción más adecuado para nuestra población. Futuros puntos de corte de la cohorte CESCAS con mayor tiempo de seguimiento y mayor cantidad de eventos permitirán mejorar la clasificación de RCV a nivel poblacional sobre la base de la evidencia proveniente de datos de nuestra región.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. Novel therapeutic concepts: the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J* 2010;31:642-8. <http://doi.org/bdr4n5>
2. The Global Burden Disease 2004 update. World Health Organization 2008: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf). Accessed 14-Jul-2017.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52. <http://doi.org/d557rz>
4. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60. <http://doi.org/j3>
5. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation* 2010;121:1768-7.
6. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/TranslatedGuidelinesDocuments/Guidelines-CVD-Prevention-Spanish-2012.pdf>. Accessed 07-Jul-2017.
7. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934. <http://doi.org/cbvj2>
8. Grau M, Marrugat J. [Risk functions and the primary prevention of cardiovascular disease]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:404-16. <http://doi.org/dkq7r>
9. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003;24:937-45. <http://doi.org/frhkk>
10. Cortes-Bergoderi M, Thomas RJ, Albuquerque FN, Batsis JA, Burdiat G, Perez-Terzic C, et al. Validity of cardiovascular risk prediction models in Latin America and among Hispanics in the United States of America: a systematic review. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2012;32:131-9. <http://doi.org/bfqw>
11. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol*. 212;80.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 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;37:2315-81. <http://doi.org/bvc3>
13. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H; SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93:172-6. <http://doi.org/fkfnx8>
14. 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;335:136. <http://doi.org/d2qm5m>
15. 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. *Br Med J* 2008;336:1475-82. <http://doi.org/fwp7x2>
16. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003. <http://doi.org/fksv94>
17. 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 Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5. <http://doi.org/dzrhzs>
18. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2935-59.
19. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Masaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53. <http://doi.org/dthnkd>
20. Donfrancesco C, Palmieri L, Cooney MT, Vanuzzo D, Panico S, Cesana G, et al. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE project: are they comparable with the SCORE charts? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:403-9. <http://doi.org/frkg7d>
21. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2015;3:339-55. <http://doi.org/f27m6d>
22. Rubinstein AL, Irazola VE, Poggio R, Bazzano L, Calandrelli M, Lanús Zanetti FT, et al. Detection and follow-up of cardiovascular disease and risk factors in the Southern Cone of Latin America: the CESCAS I study. *BMJ Open*. 2011;1:e000126. <http://doi.org/dgg5tq>
23. Rubinstein AL, Irazola VE, Calandrelli M, et al. Multiple cardiometabolic risk factors in the Southern Cone of Latin America: A population-based study in Argentina, Chile, and Uruguay. *International journal of cardiology*. Jan 27 2015;183C:82-88. <http://doi.org/f66k64>
24. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chm* 1972;18:499-502.
25. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;122:300-10. <http://doi.org/c2h5gc>
26. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Statistics in medicine*. 1996;15:361-87. <http://doi.org/djz9fw>
27. 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. <http://doi.org/d8g7hz>