



EDITORIAL

Los nuevos marcadores de riesgo cardiovascular: ¿de dónde venimos, dónde estamos, hacia donde vamos?

Carlos Brotons Cuixart

Unidad de Investigación, Equipo de Atención Primaria Sardenya, Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España

Recibido el 29 de febrero de 2012; aceptado el 29 de febrero de 2012

Uno de los avances más importantes en medicina ha sido la identificación de los factores de riesgo mayores de enfermedad cardiovascular, gracias a los grandes estudios de cohortes prospectivos como el estudio de Framingham¹ o el estudio de los 7 países². Los factores de riesgo mayores y modificables incluyen la hipertensión, la dislipidemia, el tabaco y la diabetes mellitus. Existe abundante evidencia científica que indica que el cribado y buen control de estos factores se asocia con una reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Es por esta razón que la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan el cribado y el tratamiento de los factores de riesgo, y particularmente, recomiendan el cálculo del riesgo cardiovascular. Aunque diferentes autores habían sugerido que la enfermedad coronaria ocurría en un 50% de las ocasiones en ausencia de cualquiera de los factores de riesgo cardiovascular considerados como mayores³, se han publicado diferentes estudios de gran envergadura que han demostrado que realmente los factores de riesgo clásicos siguen teniendo un peso importante. Greenland et al.⁴, a partir de 3 estudios de cohortes que sumaban en total 386.915 hombres y mujeres, con un seguimiento entre 21 y 30 años, observaron que para los eventos fatales de enfermedad coronaria entre un 87 y un 100% de los pacientes tenían al menos un factor de riesgo mayor. Para los eventos no fatales, la exposición previa a al menos un factor de riesgo se observó en un 92% de los hombres y en un 87% de las mujeres. Khot et al.⁵, a partir de los datos de 122.458 pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria incluidos en 14 ensayos

clínicos internacionales observaron que al menos uno de los 4 factores de riesgo convencionales estaba presente en un 81% de los hombres y en un 85% de las mujeres. Yusuf et al.⁶, en un estudio de casos y controles (estudio INTERHEART) realizado en 52 países de todo el mundo, observaron que los factores de riesgo clásicos, incluyendo además la ratio ApoB/ApoA1, la obesidad abdominal, los factores psicosociales, el consumo de frutas, verduras y alcohol, y el ejercicio físico explicaban más del 90% de los infartos. Por tanto, no debemos olvidar que los factores de riesgo mayores siguen siendo los actores principales, sobre todo teniendo en cuenta que el control de los mismos sigue siendo aún insuficiente. Es cierto, sin embargo, que una proporción no despreciable de acontecimientos cardiovasculares ocurren en pacientes que no presentan estos factores de riesgo o que no han estado diagnosticados de hipertensión, hipercolesterolemia o diabetes. Una de las causas pudiera ser que incluso elevaciones moderadas de varios de los factores de riesgo (que el médico clínico puede considerar como poco relevantes) pueden poner al paciente en un riesgo cardiovascular elevado. De hecho aunque el riesgo individual sea más alto en los pacientes con factores de riesgo muy elevados, la mayor proporción de acontecimiento cardiovasculares ocurren en la población con elevaciones moderadas de los factores de riesgo, por ser la prevalencia mucho mayor. Por este motivo, una estrategia de prevención de base poblacional tiene como característica intrínseca la de afectar a muchos individuos con un riesgo bajo, dando lugar a la «paradoja de la prevención»⁷: las medidas preventivas que benefician mucho a la sociedad en conjunto aportan un beneficio pequeño a cada individuo. También es cierto que en pacientes hipertensos, dislipidémicos o diabéticos,

Correo electrónico: cbrotons@eapsardenya.cat

bien tratados y controlados, siguen teniendo sobre todo en prevención secundaria un riesgo residual que afecta a su pronóstico, lo que hace pensar que existan otros factores que desempeñan un papel importante. En los últimos años se han descrito una serie de nuevos candidatos a factores de riesgo, también denominados factores de riesgo emergentes o marcadores de riesgo. Estos se definen como aquellos factores que no desempeñan un papel directo causal de la enfermedad cardiovascular, aunque pueden representar una variable subrogada de un importante proceso biológico, pero son pobres como objetivo terapéutico. Siguiendo el símil utilizado antes, estos marcadores de riesgo serían los actores secundarios, aunque en un futuro alguno de ellos pudiera pasar a ser principal o dejar de ser actor para siempre. Estos marcadores pueden ser de carácter inflamatorio, hemostático, relacionados con las plaquetas, relacionados con los lípidos, y otros como los agentes infecciosos.

Carbayo Herencia et al., en este número de la revista hacen una revisión exhaustiva y estructurada de estos marcadores, incluyendo la aterosclerosis subclínica, concretamente el índice tobillo brazo. Al analizar la importancia clínica de los diferentes marcadores, los autores concluyen que existen todavía limitaciones para su aplicación en la práctica clínica, por diferentes motivos como la falta de concordancia entre los estudios o la ausencia de ensayos clínicos que demuestren un beneficio al reducir los niveles séricos del marcador, entre otros.

Uno de los debates actuales con relación a los marcadores de riesgo y su potencial aplicación en la práctica clínica reside en la cuantificación del riesgo incremental de los mismos, o dicho de otra manera, hasta qué punto la introducción de los nuevos marcadores mejora la estratificación del riesgo y son buenos predictores del riesgo cardiovascular⁸. Partiendo de la base de que un nuevo marcador de riesgo ha demostrado que aumenta el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de manera independiente al resto de los factores de riesgo, se debe proseguir con la evaluación de la discriminación, y para ello se utiliza el estadístico C, que es una extensión de las curvas ROC (*receiver-operatoring-characteristic*) o área bajo la curva. Este mide la probabilidad de que una persona que tiene un evento cardiovascular en un periodo de tiempo determinado tenga un riesgo más alto que una persona que no haya tenido un evento. Dicho de otra manera, la discriminación es la capacidad de diferenciar a los individuos con y sin la enfermedad. Cuando el valor del estadístico C es de 0,5 el marcador de riesgo no discrimina los pacientes que tienen enfermedad cardiovascular de los que no. El análisis del estadístico C se puede hacer cuando se quiere evaluar la adición de un único marcador de riesgo, o la adición de varios marcadores de riesgo. Por ejemplo, el estudio de Zethelius et al.⁹ mostró cómo el estadístico C pasó de 0,664 cuando el modelo incluía los factores de riesgo clásicos a 0,766 cuando el modelo incluía la troponina I, Nterminal propeptido natriurético cerebral, la cistatina C, y la proteína C reactiva, siendo el resultado estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Si el aumento del área bajo la curva cuando se introducen los nuevos marcadores es significativo, el siguiente paso es hacer un análisis de reclasificación; es decir, hasta qué punto el marcador de riesgo estratifica de una manera más precisa a los pacientes en categorías de alto o bajo riesgo. Esto se puede hacer de 2 maneras, mediante

la mejora neta en la reclasificación (*net reclassification improvement*) o mediante la mejora en la discriminación integrada (*integrated discrimination improvement*). En el ejemplo anterior, se observó una mejora neta de reclasificación cuando se incluían los marcadores en el modelo en un 26% de los pacientes. Por último, se recomienda hacer la calibración, que compara en diferentes categorías de riesgo los eventos observados con los esperados mediante el modelo que incluye los marcadores a estudio. En el ejemplo anterior, los investigadores observaron una buena calibración tanto para el modelo sin los marcadores como para el modelo con los marcadores. Como pruebas estadísticas en la calibración se utilizan la prueba de Hosmer-Lemeshow o la de Gronnesby y Borgan. La conclusión del estudio de Zethelius et al.⁹ fue que la inclusión de estos biomarcadores puede mejorar la predicción de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, aunque reconocen que estos resultados deben ser validados, y que no implica que la reducción de los biomarcadores se asocie a una disminución del riesgo (uno de los criterios importantes de causalidad como comenta Carbayo Herencia en su artículo).

Todos estos métodos estadísticos están basados en los modelos de regresión logística para identificar aquellas variables que aparecen como predictoras estadísticamente significativas. Una vez descritos los modelos, se puede proceder a hacer los análisis de discriminación y calibración. Sin embargo, es incierto si los modelos de Cox representan el mejor método de predicción, y está por ver si los sofisticados métodos de redes neuronales pueden hacer que los métodos de Cox sean obsoletos en el futuro¹⁰.

El futuro de los marcadores de riesgo y la estimación del riesgo cardiovascular tendrán en cuenta el riesgo genético y el riesgo cardiovascular de por vida.

Los factores genéticos son otros de los marcadores que están siendo investigados con fuerza por diferentes grupos. Dos recientes SNP (*single nucleotide polymorphisms*) en el intervalo 58-kb del cromosoma 9p21 se han asociado a la enfermedad coronaria en diferentes estudios de cohortes¹¹. El impacto de la inclusión de un único alelo en el locus 9p21 al modelo tradicional con los factores de riesgo clásicos se analizó en el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), observando un incremento significativo del riesgo de enfermedad coronaria de 1,2 ajustando por los otros factores de riesgo, un aumento modesto aunque significativo del área bajo la curva (pasando de 0,782 a 0,786) y una mejora en la reclasificación de los pacientes en riesgo intermedio bajo e intermedio alto¹². Un estudio reciente observó cómo la inclusión de 13 SNP (incluyendo el 9p21) en el riesgo genético se asoció a un aumento significativo de 1,66 del riesgo de enfermedad coronaria ajustando por los factores de riesgo clásicos. Sin embargo, el riesgo genético no mejoró el estadístico C, y no tuvo un efecto significativo en la mejora de la reclasificación neta (utilizando categorías en la predicción de riesgo) pero sí en la discriminación integrada (utilizando la predicción del riesgo como variable cuantitativa), aunque el efecto era pequeño¹³. Mientras se investiga sobre el riesgo genético basado en la inclusión de diferentes SNP, con más frecuencia las guías recomiendan considerar los antecedentes familiares de primer grado como un modificador del riesgo, e incluso algunas tablas norteamericanas como el *Reynolds Risk Score* utilizan como uno de los parámetros

del cálculo del riesgo los antecedentes familiares de infarto de miocardio¹⁴.

Otro de los aspectos que están ganando fuerza hoy en día con relación al cálculo del riesgo cardiovascular es la estimación del riesgo a largo plazo o riesgo de por vida. Las tablas de cálculo de riesgo al uso hoy en día estiman el riesgo a corto plazo (generalmente a 10 años). Lo cierto es que la mayoría de los adultos jóvenes que son considerados de bajo riesgo a los 10 años con las tablas actuales, serían de riesgo alto si se considera el riesgo a largo plazo o en los años de vida que restan. Un estudio reciente¹⁵ analizó conjuntamente los datos de 17 estudios de cohortes realizados en Estados Unidos, que incluyeron más de 250.000 participantes durante más de 50 años. Los resultados de este estudio han demostrado que los factores de riesgo tradicionales siguen teniendo un peso importante en el riesgo a largo plazo, mientras que la ausencia de factores de riesgo se asocia a un riesgo cardiovascular muy bajo a largo plazo. Las diferencias en la carga de los factores de riesgo clásicos se reflejan en marcadas desigualdades en el riesgo cardiovascular a largo plazo, diferencias que son consistentes en distintas razas y cohortes de nacimiento. Por ejemplo, un hombre de 55 años con todos los factores de riesgo óptimamente controlados tendría un riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares a los 20 años de un 2% aproximadamente, mientras que en este mismo hombre de 55 años con 2 o más factores de riesgo mayores dicho riesgo a los 20 años sería de un 22% aproximadamente. Este tipo de aproximaciones nos permitiría ajustar el efecto de la edad, ya que con las tablas actuales independientemente de los factores de riesgo los adultos jóvenes difícilmente llegan a ser pacientes de alto riesgo, y por el contrario, los pacientes mayores de 65 años fácilmente llegan a serlo.

Las perspectivas de futuro en la predicción el riesgo son prometedoras gracias al esfuerzo de muchos grupos de investigadores en este campo, lo que puede hacer que algunas de las herramientas que utilizamos hoy en día para el cálculo del riesgo cardiovascular puedan quedar obsoletas en el futuro, pero también que podamos disponer de otras que nos permitirán predecir con mucha más exactitud el riesgo cardiovascular de nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Sibershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.

2. Keys A. Seven Countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1980.
3. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics. *Arch Intern Med*. 2001;161:2657-60.
4. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedent of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891-7.
5. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brenner SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risks factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
7. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 1985;14:32-8.
8. Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, D'Agostino Jr RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157-72.
9. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2008;15;358:2107-16.
10. Lemos JA, Lloyd-Jones D. Multiple biomarker panels for cardiovascular risk assessment. *N Engl J Med*. 2008;358:2172-4.
11. Schunkert H, Gotz A, Braund P, McGinnis R, Tregouet DA, Mangino M, et al. Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease. *Circulation*. 2008;117:1675-84.
12. Brautbar A, Ballantyne CM, Lawson K, Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Impact of adding a single allele in the 9p21 locus to traditional risk factors on reclassification of coronary heart disease risk and implications for lipid-modifying therapy in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:279-85.
13. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet*. 2010;376:1393-400.
14. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366:321-9.
15. Ridker PM, Buring JE, Rifae N, Cook NR. Development and validations of improve algorithms for the assessment of global cardiovascular risk assessment: the Reynolds Score. *JAMA*. 2007;297:611-9.