

Anuario 2012: Puntuaciones de riesgo cardiovascular. Las revistas de las Sociedades Nacionales presentan una selección de las investigaciones que han impulsado avances recientes en Cardiología Clínica

*Almanac 2012: Cardiovascular risk scores. The National Society Journals present
selected research that has driven recent advances in Clinical Cardiology*

Jill P. Pell 

Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow. Glasgow, Reino Unido.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido en Heart: 28 de marzo de 2012

Aprobado en Heart: 10 de abril de 2012

Recibido en CorSalud: 20 de octubre de 2012

Aprobado en CorSalud: 21 de octubre de 2012

Palabras Clave: Medición de Riesgo, Control de Riesgo, Grupos Vulnerables, Factores de Riesgo, Enfermedades Cardiovasculares
Key words: Risk Assessment, Risk Management, Risk Groups, Risk Factors, Cardiovascular Diseases

Este artículo fue publicado por primera vez en la revista Heart [2012;98(17):1272-7. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302143. En línea el 11 de mayo de 2012] y se reproduce con permiso del autor y de la Red de Editores de la Sociedad Europea de Cardiología. Es una publicación simultánea en todas las revistas de las Sociedades Nacionales pertenecientes a la Sociedad Europea de Cardiología y en otras revistas seleccionadas.

Las puntuaciones de riesgo global utilizan información individual sobre factores de riesgo no modificables (como la edad, el sexo, el origen étnico y la historia familiar), y factores de riesgo modificables (como el tabaquismo y la presión arterial) para predecir el riesgo absoluto que tiene un individuo de sufrir un suceso adverso durante un período de tiempo específico. Las puntuaciones de riesgo cardiovascular tienen dos usos

principales en la práctica. En primer lugar, se pueden utilizar para ubicar por separado a personas en dos grupos, uno cuyo riesgo basal, y por lo tanto el beneficio absoluto potencial, es lo suficientemente alto como para justificar los costos y riesgos asociados con una intervención (ya sea de tratamiento o de prevención), y otro, con un riesgo absoluto menor para cuyos integrantes la intervención no estaría indicada. En segundo lugar, se pueden utilizar para evaluar la eficacia de una intervención (por ejemplo, dejar de fumar o un tratamiento antihipertensivo) en la reducción del riesgo individual de sufrir futuros acontecimientos adversos. En este contexto, pueden ser útiles para informar a los pacientes, motivarlos a cambiar su

 JP Pell

Institute of Health and Wellbeing
University of Glasgow, 1 Lilybank Gardens,
Glasgow G12 8RZ, UK
Correo electrónico: jill.pell@glasgow.ac.uk

estilo de vida y reforzar la importancia a la adherencia a los tratamientos.

¿CÓMO HAN EVOLUCIONADO LAS PUNTUACIONES DE RIESGO?

La comprensión sobre la mejor manera de medir y responder al riesgo ha evolucionado con el tiempo. Históricamente, los factores de riesgo individuales se medían y se manejaban de forma aislada, pero este enfoque ha sido sustituido por la adopción de puntuaciones de riesgo global que calculan el riesgo total en base a una serie de factores de riesgo. Además, el uso oportuno de las puntuaciones de riesgo entre las personas que acuden a los profesionales de la salud ha sido sustituido, ya sea por un mayor uso del cribado poblacional o por la evaluación específica de las poblaciones de riesgo, en un esfuerzo por identificar las necesidades insatisfechas y reducir las desigualdades en salud. La integración de calculadores de riesgo en los paquetes de *software* administrativo y su fácil acceso en línea han puesto las puntuaciones de riesgo a disposición de todos los médicos generales en el Reino Unido¹. Recientemente, el alcance de las puntuaciones de riesgo se ha ampliado a otras afecciones más allá de la enfermedad coronaria, tales como la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus. Además, con la identificación de nuevos biomarcadores para la enfermedad cardiovascular, ha habido un creciente número de estudios que analizan si estos pueden añadir valor a las puntuaciones de riesgo existentes. Finalmente, se han identificado *locus* genéticos asociados con las enfermedades cardiovasculares, por lo que los investigadores tratan de determinar si estos podrían desempeñar un papel en la predicción del riesgo, ya sea de forma aislada o en combinación con los factores de riesgo tradicionales.

El enfoque para la evaluación del desempeño de las puntuaciones de riesgo también ha evolucionado con el tiempo. Inicialmente, se adoptaron métodos de la evaluación de las pruebas de cribado, utilizando medidas de discriminación, tales como la sensibilidad y la especificidad. Como muchos de los modelos predictivos se podían expresar como variables continuas, creció el interés por evaluar su desempeño a través de toda la gama de valores. Esto se logró mediante la representación gráfica de la sensibilidad frente a 1-especificidad para todos los valores y así, producir una curva característica operativa del receptor (ROC, por sus siglas en inglés). El área bajo la curva ROC, también

conocida como el estadístico C, varía de 0,5 (sin capacidad predictiva) a 1,0 (discriminación perfecta). Para su uso en la práctica clínica o en la salud pública, una medida continua de riesgo debe reducirse a dos o más categorías; en este sentido, la curva ROC es útil para determinar los mejores valores de corte. Recientemente, los investigadores han utilizado la reclasificación de los grupos de riesgo para comparar el rendimiento discriminatorio de las puntuaciones de riesgo diferentes. Los resultados pueden presentarse simplemente como el porcentaje total de pacientes reclasificados a un grupo de riesgo diferente, pero la medición preferida es el índice de reclasificación neta, que se calcula a partir de: (proporción de casos que pasan a una categoría de riesgo mayor – proporción de casos que pasan a una categoría de riesgo menor) – (proporción de controles que pasan a una categoría de riesgo mayor – proporción de controles que pasan a una categoría de riesgo menor).

¡CIENTO DIEZ MANERAS DE MEDIR EL RIESGO!

Tradicionalmente, las puntuaciones de riesgo cardiovascular se han centrado en la enfermedad coronaria; ya sea en la predicción del riesgo de incidentes adversos en la población general o entre pacientes con una enfermedad establecida, como aquellos que presentan un síndrome coronario agudo. En la actualidad hay 110 diferentes puntuaciones de riesgo cardiovascular que se han desarrollado para su uso en la población general². Puntuaciones de riesgo más recientes, como *ASSIGN* (Evaluación del riesgo cardiovascular mediante la *SIGN*) y *QRISK* (algoritmo de riesgo cardiovascular *QRESEARCH*), se diferencian de anteriores puntuaciones por la incorporación de la marginación socioeconómica y los antecedentes familiares en el cálculo del riesgo global³⁻⁵. Como resultado de ello, ha sido posible superar algunas de las limitaciones de las puntuaciones de riesgo anteriores, que tendían a introducir un sesgo socioeconómico en la detección y tratamiento del riesgo cardiovascular⁴. Sin embargo, la efectividad de todas las puntuaciones de riesgo depende del fácil acceso a datos completos y precisos. En un estudio reciente, en el que se aplicaron seis puntuaciones de riesgo a los datos habituales de la práctica general, de la Iglesia *et al.*⁴ señalan como algo preocupante la falta de algunos datos, especialmente en relación con la historia familiar.

El conocimiento de las puntuaciones de riesgo puede traducirse en una mejor prescripción, y, por ende,

en una reducción del riesgo⁶. Sin embargo, en una reciente revisión sistemática, Liew *et al.*⁷ señalan una serie de problemas en el desarrollo de las puntuaciones de riesgo, tales como la falta de estandarización en la medición de los indicadores de riesgo y sus resultados, y el fracaso de la mayoría de los estudios que crean nuevas puntuaciones de riesgo a la hora de tener en cuenta a las personas que ya están tomando medicamentos que modifican la medición del riesgo, como los antihipertensivos y los hipolipemiantes. Esto último puede ser engañoso, ya que la prevención primaria debería, idealmente, estar dirigida a los individuos antes del desarrollo de factores de riesgo y la aparición de enfermedades prematuras. Una de las limitaciones de las puntuaciones de riesgo actuales que se basan en incidentes durante un período de tiempo determinado, generalmente de 10 años, es que la puntuación está fuertemente influenciada por la edad. Por lo tanto, es poco probable que las personas jóvenes alcancen el umbral para la intervención, independientemente de los factores de riesgo presentes y futuros que tengan. Una forma de solucionar este problema es utilizar el riesgo de por vida en lugar del riesgo durante un período determinado. Hippisley-Cox *et al.*⁸ compararon recientemente el uso del *QRISK 2* utilizado como el riesgo de por vida de padecer enfermedad cardiovascular (en términos de percentiles por edad y sexo específicos), con su uso presentado como riesgo durante un período de 10 años. El primero identificó una mayor proporción de individuos jóvenes en riesgo de padecer futuros episodios cardiovasculares. También clasificó como personas en riesgo de futuros episodios cardiovasculares a una mayor proporción de individuos pertenecientes a grupos étnicos minoritarios y con una historia familiar positiva. Ambos factores están asociados con un aumento del riesgo de incidentes cardiovasculares prematuros. Aunque lo ideal es la identificación temprana y la prevención, el cribado no selectivo de una población más joven puede ser menos efectivo en relación a su costo.

La aplicación de puntuaciones de riesgo para los pacientes con síndrome coronario agudo se ha consolidado, tanto en la práctica clínica como en la investigación. En un reciente artículo, Bueno y Fernández-Aviles⁹ analizaron 11 puntuaciones de riesgo desarrolladas para la predicción de complicaciones después de un síndrome coronario agudo. De estos, las puntuaciones *GRACE* (Registro Global de episodios coronarios

agudos) y *TIMI* (Trombólisis en el infarto de miocardio) han sido las que se han adoptado más ampliamente. Recientemente, Fox *et al.*¹⁰ examinaron en qué medida se ha validado y adoptado la puntuación de riesgo *GRACE* desde su creación por primera vez en 2003. Hasta la fecha, la puntuación de riesgo *GRACE* se ha validado externamente en 67 estudios individuales que incluyen por lo menos 500 pacientes con síndrome coronario agudo, infarto de miocardio con elevación del segmento ST o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. Esta puntuación es fácil de usar en un entorno clínico y da buenos resultados en comparación con otras puntuaciones. Por lo tanto, se ha incorporado a muchas guías de práctica clínica, incluidas las producidas por la Sociedad Europea de Cardiología, Colegio Estadounidense de Cardiólogos (ACC), la Asociación del Corazón de los EE.UU. (AHA), la Red Escocesa Intercolegiada sobre Guías de Práctica Clínica (*SIGN*, por sus siglas en inglés) y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica.

¿HACIA DÓNDE SE ENCAMINAN LAS PUNTUACIONES DE RIESGO?

La atención se centra ahora en la ampliación del uso de las puntuaciones de riesgo más allá de la enfermedad coronaria. Dos estudios recientes han desarrollado puntuaciones de riesgo para su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca. La puntuación de riesgo *HF-Action* (Insuficiencia cardíaca: un ensayo controlado que investiga los resultados del ejercicio físico) se desarrolló utilizando una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y disfunción sistólica¹. Esta puntuación de riesgo se deriva de la información sobre la duración del ejercicio, el nitrógeno ureico en suero, el índice de masa corporal y el sexo, y mostró un buen desempeño en la predicción de muerte por cualquier causa a un año de seguimiento. En el decil más alto de puntuación de riesgo murieron 19 % de los pacientes, en comparación con el 2 % en el decil más bajo. La puntuación tuvo un estadístico C de 0,73. La puntuación de riesgo *GWTC-HR* (Siguiendo las guías de práctica clínica – Insuficiencia Cardíaca) se desarrolló utilizando una cohorte de pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca¹². Los factores incluidos fueron la edad, la presión arterial sistólica, nitrógeno ureico en sangre, la frecuencia cardíaca, sodio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica concomitante y la raza. El riesgo de morir en el hospital fue de 0,4 % a 9,7 % en los distintos deciles de la puntuación de riesgo, y

funcionó bien tanto en los pacientes con deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo como en aquellos con función sistólica del ventrículo izquierdo preservada, con un estadístico C de 0,75 en ambos grupos.

La creciente prevalencia de la diabetes tipo II ha generado la necesidad de dirigir los esfuerzos de prevención y detección hacia las personas con esta afección. Van Dieren *et al.*¹³ realizaron una revisión sistemática de estudios publicados entre 1966 y 2011 que habían desarrollado puntuaciones de riesgo cardiovascular adecuadas para su uso en pacientes con diabetes mellitus tipo II. De las 45 puntuaciones identificadas, sólo 12 se crearon originalmente de una cohorte de personas con diabetes y sólo dos de ellas se habían limitado a pacientes en los que la diabetes había sido recientemente diagnosticada. Sólo nueve estudios informaron el valor del estadístico C. Seis puntuaciones se habían sometido a validación interna, usando la técnica de remuestreo o una muestra dividida, y seis habían sido objeto de validación externa. Dos estudios no habían tenido validación interna ni externa. Los autores identificaron 33 puntuaciones adicionales, que se crearon a partir de la población general pero que incluían la diabetes como un factor predictivo. Sólo 12 se habían validado internamente utilizando una muestra dividida, la validación cruzada o la técnica de remuestreo, y sólo ocho se habían validado externamente en una población con diabetes. Dada la prevalencia en aumento de la diabetes tipo II y su creciente influencia en la enfermedad cardiovascular, se requiere más investigación en esta área.

¿AGREGAN VALOR LOS BIOMARCADORES?

Varios estudios publicados recientemente han examinado si la adición de biomarcadores mejora el rendimiento de las puntuaciones de riesgo en la población general. Un objetivo común de estos estudios ha sido tratar de lograr una mejor discriminación en el subgrupo de individuos clasificados como de riesgo intermedio (10-20 % de riesgo de un suceso adverso en 10 años). Melander *et al.*¹⁴ evaluaron el valor agregado de un panel de biomarcadores – la proteína C reactiva (PCR), la cistatina C, la lipoproteína asociada a fosfolipasa A2 (*Lp-PLA2*, por sus siglas en inglés), la proadrenomedulina de región media (*MR-proADM*, por sus siglas en inglés), el péptido natriurético auricular de región media (*MR-proANP*, por sus siglas en inglés) y el péptido natriurético cerebral N-terminal (*NT-*

proBNP, por sus siglas en inglés) – en la predicción de incidentes cardiovasculares en una cohorte de población sueca. Se observó un aumento no significativo en el valor del estadístico C. En relación a la predicción de incidentes cardiovasculares, el 8 % se reclasificó en general, pero sólo el 1 % se cambió a la categoría de alto riesgo. No hubo reclasificación neta. En el grupo de riesgo intermedio, la adición de biomarcadores dio como resultado la reclasificación del 16 % de los individuos, en términos de su riesgo de incidentes cardiovasculares, pero sólo el 3 % se cambió al grupo de alto riesgo. La mejora de la reclasificación neta fue de 7,4 %. No obstante, este efecto sobre la clasificación se logró a expensas de un traslado de pacientes hacia categorías de menor riesgo, en lugar de identificar una mayor proporción de individuos de alto riesgo.

Rana *et al.*¹⁵ examinaron el valor agregado de una serie de biomarcadores individuales para la predicción de incidentes coronarios en una población del Reino Unido. Los biomarcadores analizados fueron la PCR, la mieloperoxidasa, paraoxonasa, la fosfolipasa A2 secretora grupo II A, la *Lp-PLA2*, el fibrinógeno, la proteína quimiotáctica de macrófagos 1 y la adiponectina. La reclasificación fue mayor para la PCR, con una mejora del 12 % en la reclasificación neta total y del 28 % en el grupo intermedio. Zethelius *et al.*¹⁶ examinaron el valor agregado de cuatro biomarcadores (troponina I, NT-proBNP, la cistatina C y la PCR) aplicados a una cohorte masculina de ancianos suecos. La adición de los cuatro biomarcadores aumentó significativamente el estadístico C de 0,66 a 0,77. Se informó una mejora del 26 % en la reclasificación neta general. Los estudios hasta la fecha indican que los biomarcadores pueden mejorar la discriminación de riesgo cuando se añaden a las puntuaciones existentes. Sin embargo, su uso tiene consecuencias financieras y logísticas, particularmente si las puntuaciones de riesgo se aplican a gran escala. Se necesitan más investigación sobre el costo-efectividad de añadir biomarcadores a las puntuaciones de riesgo existentes, en particular en relación con el cribado de la población general.

Lorgis *et al.*¹⁷ demostraron que la adición de NT-proBNP a la puntuación de riesgo *GRACE* puede mejorar su valor pronóstico en los pacientes con síndrome coronario agudo. Los pacientes con una puntuación *GRACE* de alto riesgo y un alto nivel de NT-proBNP tuvieron un 50 % de riesgo de morir en el período de 1 año de seguimiento. Esto resultó seis veces mayor que

en el grupo de referencia. El NT-proBNP resultó ser una adición útil en todos los grupos etarios, pero no en los pacientes obesos, en quienes los niveles de NT-proBNP fueron mucho menores¹⁸. Resultados similares se obtuvieron cuando la troponina y el péptido natriurético cerebral se utilizaron junto con la puntuación de riesgo TIMI¹⁹. Su adición produjo sólo un ligero aumento en el estadístico C, pero, al igual que con el NT-proBNP, se pudo identificar a un subgrupo del grupo de alto riesgo TIMI que tenían un muy alto riesgo de incidentes adversos, y en los que se podría justificar un enfoque agresivo de la terapia medicamentosa y las intervenciones¹⁸. Damman *et al.*²⁰, examinaron una cohorte de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria para el infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Demostraron que la adición de biomarcadores (glucosa, NT-proBNP y el índice de filtración glomerular) mejoró la predicción de mortalidad, dando lugar a mejoras significativas en la reclasificación neta (49 %, $p < 0.001$) y la discriminación integrada (3 %, $p < 0.01$).

Puntuaciones de riesgo, tales como la CHADS₂-VASC₂, pueden predecir el riesgo de incidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular, y se utilizan para informar las decisiones clínicas sobre el uso de la terapia anticoagulante. Actualmente se han identificado un número de biomarcadores que están asociados con la incidencia y el pronóstico de la fibrilación auricular. En un reciente artículo de revisión, Brugts *et al.*²¹ han destacado la necesidad de seguir investigando para determinar si el uso de estos biomarcadores puede mejorar las puntuaciones de riesgo existentes, y si ofrecen la posibilidad de predecir el riesgo en una etapa más temprana mediante la identificación de pacientes en riesgo de desarrollar fibrilación auricular o en riesgo de pasar de la fase subclínica a la fase permanente de la afección.

Muchos mecanismos fisiopatológicos contribuyen al desarrollo de la insuficiencia cardíaca. Avellino *et al.*²² hacen una revisión de biomarcadores identificados en relación con estos mecanismos. Llegaron a la conclusión de que los biomarcadores más prometedores en términos de estratificación de riesgo fueron el Lp-PLA₂ (inflamación), la lipocalina asociada a gelatinasa de los neutrófilos y la cistatina C (estrés renal ambos), el polipéptido procolágeno-1 (remodelación de la matriz extracelular), péptido natriurético cerebral, NT-proBNP, MR-proADM, receptor ST2 soluble y coceptina (todos estrés de miocitos cardíacos) y la

endotelina 1 (regulación neurohormonal). Gustav Smith *et al.*²³ demostraron que, en términos de predicción de nuevos casos de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular en una cohorte de la población general, la adición de un panel de biomarcadores (MR-proANP, NT-proBNP, MR-proADM, la cistatina C, PCR y coceptina) a factores de riesgo convencionales mejoraba la discriminación de riesgo. La mejora de la reclasificación neta fue de 22 % para la insuficiencia cardíaca y de 7 % para la fibrilación auricular. Esta reclasificación se logró principalmente mediante la identificación de otros individuos de alto riesgo. En una revisión reciente, Ketchum y Levy²⁴ sugieren que las puntuaciones de riesgo tienen un papel cada vez más importante en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada cuya supervivencia ha mejorado gracias a los avances terapéuticos y tecnológicos. Ellos sugieren que las puntuaciones de riesgo podrían ser utilizadas para ayudar a la selección de pacientes que van a recibir un trasplante, un implante de dispositivos de asistencia ventricular izquierda y desfibriladores automáticos implantables. Haines *et al.*²⁵ desarrollaron recientemente una puntuación de riesgo para predecir complicaciones post-procedimiento asociadas con la implantación de desfibriladores automáticos. La puntuación de riesgo se basó en 10 variables fácilmente disponibles: edad, sexo, la clase funcional de la *New York Heart Association*, presencia de fibrilación auricular, cirugía valvular previa, enfermedad pulmonar crónica, nitrógeno ureico en sangre, reimplante por razones distintas al cambio de la batería, uso de una doble cámara o dispositivo biventricular y un procedimiento no electivo. El 4 % de la población en la categoría de mayor riesgo presentó un riesgo de complicaciones del 8 %, en comparación con menos del 1 % en el grupo de más bajo riesgo²⁵.

Recientemente, los estudios se han centrado en determinar si las imágenes de los vasos coronarios obtenidas mediante técnicas no invasivas podrían añadir valor a las puntuaciones de riesgo existentes²⁶. La puntuación de calcio arterial coronario es un marcador de lesión vascular y se correlaciona bien con la carga aterosclerótica sistémica²³. La angio-TAC coronaria puede detectar placas no calcificadas, así como cuantificar su grado de estenosis²⁶. Ambas han demostrado ser de valor incremental en la predicción de riesgo de pacientes sintomáticos, pero faltan estudios que demuestren la utilidad de incorporarlas en las puntuaciones de riesgo para el uso en personas asintomá-

ticas. El grosor íntima-media carotídeo es un indicador significativo del riesgo de incidentes cardiovasculares en individuos sin placas carotídeas²⁷. Cuando se combina con la información sobre el número de segmentos con placas, para identificar la puntuación de la carga aterosclerótica carotídea, el estadístico C y el índice de reclasificación neta mejoran en un 6,0 % y un 17,1 %, respectivamente. El costo de la obtención de imágenes es generalmente mayor que el de los biomarcadores sanguíneos. Por lo tanto, es probable que el incremento en el costo sea prohibitivo para su incorporación de rutina a las puntuaciones de riesgo en la población general. Se requieren estudios de costo-efectividad para definir si los costos adicionales de estas técnicas imagenológicas pueden justificarse en un subgrupo de individuos asintomáticos identificados mediante las puntuaciones de riesgo existentes.

Uno de los pocos estudios que evalúan el costo-efectividad de la adición de biomarcadores a las puntuaciones de riesgo clínico examinó a pacientes con angina de pecho estable que se encontraban en lista de espera para cirugía de revascularización coronaria²⁸. La estrategia establecida de no priorización se comparó con una estrategia de priorización basada en la puntuación de riesgo clínico, y con otra priorización realizada después de complementar la puntuación de riesgo clínico con información adicional de biomarcadores, utilizando un biomarcador usualmente evaluado (índice de filtración glomerular), un nuevo biomarcador (PCR), o ambos. Se demostró que la adición del índice de filtración glomerular mejoró el costo-efectividad en términos del efecto neto sobre los costos de por vida y los años de vida ajustados por calidad de vida. En contraste, la adición de la PCR no fue rentable.

¿AGREGAN VALOR LOS MARCADORES GENÉTICOS?

La enfermedad cardiovascular es una afección compleja, con varios fenotipos intermedios, a la que predisponen tanto factores de riesgo ambientales como genéticos. A medida que aumenta el número de marcadores genéticos identificados, también queda en evidencia la complejidad del componente genético, con contribuciones relativamente pequeñas de un gran número de genes. Por lo tanto, la atención se ha centrado en el desarrollo de una puntuación de riesgo genético *multilocus* que englobe el riesgo general de los marcadores genéticos conocidos. En los últimos

años, varios estudios han investigado si una puntuación de riesgo genético puede agregar valor a las puntuaciones de riesgo establecidas, algunas de las cuales ya incluyen información sobre la historia familiar. Aunque los estudios se han llevado a cabo en diversas poblaciones, se ha llegado a conclusiones coherentes.

Ripatti *et al.*²⁹ estudiaron siete cohortes de hombres y mujeres de mediana edad reclutados en la población general en Finlandia y Suecia. Utilizaron estudios publicados para identificar 13 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) recientemente descubiertos que se asocian con el infarto de miocardio o con la enfermedad coronaria. Se construyó una puntuación multigénica de riesgo para cada individuo, sumando el número de alelos de riesgo de cada uno de los 13 SNP ponderados por magnitud del efecto. Esta puntuación de riesgo genético fue un indicador independiente de nuevos casos enfermedad coronaria, enfermedades cardiovasculares e infarto de miocardio cuando se ajustó por edad, sexo y factores de riesgo tradicionales. En comparación con el quintil más bajo de puntuación de riesgo genético, los individuos en el quintil más alto tenían un riesgo relativo ajustado de enfermedad coronaria de 1,66 (IC del 95 %: 1,35 a 2,04). Sin embargo, la adición de la puntuación de riesgo genético a los factores de riesgo tradicionales no mejoró significativamente el estadístico C. Hubo una mejoría significativa en la reclasificación neta de las personas en situación de riesgo intermedio (riesgo del 10-20 % a 10 años), pero no hubo mejoría significativa en la reclasificación neta global.

Paynter *et al.*³⁰ llevaron a cabo un estudio similar en los EE.UU. con una cohorte de mujeres profesionales blancas. Usaron un catálogo de estudios de asociación de todo el genoma para identificar 101 SNP que han sido asociados con alguna forma de enfermedad cardiovascular (incluido el accidente cerebrovascular) o cualquier fenotipo intermedio (como la diabetes y la hipertensión), y obtuvieron una puntuación de riesgo genético de la suma de todos los alelos de riesgo sin ponderación. También repitieron los análisis incluyendo sólo los 12 SNP que mostraron estar asociados con la enfermedad cardiovascular. En comparación con el tercil más bajo de puntuación de riesgo genético, los individuos en el tercil superior tenían un mayor riesgo relativo de incidentes cardiovasculares (RR 1,22, IC del 95 %: 1,02 a 1,45), pero la

diferencia del riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular a 10 años en el tercil superior y en el inferior fue pequeña (3,7 % frente a 3,0 %). A diferencia de la historia familiar (que incluye riesgo hereditario global), la puntuación de riesgo genético no se asoció significativamente con incidentes cardiovasculares tras el ajuste a los factores de riesgo tradicionales. La adición de la puntuación de riesgo genético no produjo una mejora significativa ni en el estadístico C ni en la reclasificación neta.

Qi *et al.*³¹ llevaron a cabo un estudio de casos y controles con supervivientes de infarto de miocardio en Costa Rica. Examinaron los SNP asociados con el infarto de miocardio y la enfermedad arterial coronaria en al menos dos estudios anteriores de asociación de todo el genoma. De los 14 SNP identificados en la literatura, siete tenían una asociación significativa con el riesgo de infarto de miocardio en la cohorte hispana. Estos se utilizaron para calcular una puntuación de riesgo genético basada en la suma de los alelos de riesgo. Se demostró que el riesgo de infarto de miocardio aumentó con una mayor puntuación de riesgo genético, y que este aumento persistió después del ajuste para los factores de riesgo tradicionales, incluyendo la historia familiar. Sin embargo, la adición de la puntuación de riesgo genético solo aumentó el estadístico C de 0,67 a 0,68.

Al igual que en el estudio de Paynter *et al.*³⁰, Thanassoulis *et al.*³² calcularon dos puntuaciones de riesgo genético diferentes: una puntuación más restrictiva derivada de 13 SNP asociados previamente con la enfermedad coronaria o con el infarto de miocardio, y una puntuación menos restrictiva que incluyó 89 SNP adicionales asociados con fenotipos intermedios. En ambos métodos, se utilizaron también un recuento simple y otro ponderado de los alelos de riesgo. Por último, se calculó nuevamente la puntuación restrictiva añadiendo otros 16 SNP recientemente identificados. Las puntuaciones de riesgo genético se aplicaron a la cohorte de *Framingham Offspring*. La puntuación de riesgo genético restrictiva dio mejores resultados que la puntuación menos restrictiva y fue un indicador independiente tanto de la enfermedad coronaria como de los incidentes cardiovasculares. Sin embargo, no mejoró la discriminación o la clasificación, incluso después de la adición de los 16 SNP adicionales.

Estos estudios demuestran de forma consistente que aunque la información genotípica se resuma en

una puntuación de riesgo global, no mejora el rendimiento de las puntuaciones de riesgo existentes, y por lo tanto, en la actualidad, no tiene ninguna utilidad clínica obvia a la hora de seleccionar personas de mediana edad para la implementación de intervenciones. Se requieren investigaciones adicionales para explorar si las puntuaciones de riesgo genético juegan algún papel en la identificación del subgrupo de jóvenes que tienen más probabilidades de alcanzar una calificación de alto riesgo en el futuro y, de ser así, analizar los costos, riesgos y beneficios de aplicar a este subgrupo intervenciones preventivas, como las educativas, en una etapa más temprana.

PUNTUACIONES DE RIESGO PARA LOS PROCEDIMIENTOS

Faroq *et al.*^{33,34} analizaron recientemente el uso de las puntuaciones de riesgo para los pacientes sometidos a revascularización coronaria. Las puntuaciones de riesgo clínico, como *PARSONNET* (Puntuación predictiva para la cirugía del corazón en adultos: modelos aditivos de regresión logística) y *EuroSCORE* (Sistema europeo de evaluación del riesgo de la cirugía cardíaca), se han adoptado ampliamente en la práctica clínica para los pacientes sometidos a revascularización coronaria. Se han desarrollado puntuaciones de riesgo, que no contienen información clínica, basadas en la información anatómica derivada de la angiografía diagnóstica. Como los injertos de la arteria coronaria se utilizan para desviar la circulación de la estenosis, y la anastomosis se coloca distal al segmento enfermo, la información anatómica adicional no mejora significativamente el rendimiento de las puntuaciones de riesgo clínico en los pacientes que se revascularizan quirúrgicamente. Por otro lado, la gravedad, la longitud y la distribución de la estenosis son aspectos fundamentales para la selección y el resultado de los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). Las puntuaciones de riesgo basadas en la anatomía, como el *SYNTAX* (Sinergia entre la ICP con Taxus y la cirugía cardíaca), han demostrado tener valor predictivo en los resultados clínicos tras la ICP³⁵; pero la interpretación visual de las coronariografías está sujeta a las variaciones inter-observador. Por lo tanto, las puntuaciones funcionales basadas en la anatomía, que además incorporan información objetiva de la reserva fraccional de flujo, o la angiografía coronaria cuantitativa, tienen mejor capacidad pronóstica.

Recientemente, se han desarrollado una serie de

puntuaciones de riesgo que combinan la información clínica y la anatómica³⁶⁻⁴². La puntuación *Euro-Heart* se creó a partir de 12 características clínicas y cuatro características de la lesión. Se desarrolló y se validó en los 46.064 pacientes reclutados en la encuesta *Euro-Heart* de ICP, y mostró un buen desempeño en la identificación de pacientes con riesgo de muerte hospitalaria, produciendo un estadístico C de 0.90³⁶. La puntuación *SYNTAX* Clínica (*CSS*, por sus siglas en inglés) combina la información anatómica de la puntuación *SYNTAX* con una versión modificada de la puntuación clínica *ACEF* (Edad, Creatinina y Fracción de Eyección). Los pacientes en el tercil superior de la *CSS* tenían mayores tasas de revascularización repetida (21 %) y de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares graves (*MACCE*, por sus siglas en inglés) (32 %), en un período de un año a partir de la ICP, con evidencia de una relación directamente proporcional en todos los terciles³⁷. La *CSS* tuvo un estadístico C mayor, para la predicción de *MACCE* y la muerte por cualquier causa, que la puntuación *SYNTAX* y la puntuación *ACEF* utilizadas de forma aislada³⁷. Capodanno *et al.*³⁸ compararon dos puntuaciones combinadas de riesgo clínico y anatómico (la Clasificación de Riesgo Global y la *SYNTAX* Clínica), dos puntuaciones de riesgo clínico (la *ACEF* y la *EuroSCORE*) y una puntuación de riesgo basada en la anatomía (*SYNTAX*) en pacientes con estenosis del tronco coronario izquierdo que se sometieron a una cirugía de revascularización coronaria o a una ICP. Los mejores niveles de predicción se obtuvieron utilizando una puntuación de riesgo clínico (*ACEF*) para los pacientes quirúrgicos, en comparación con una puntuación combinada de riesgo clínico y anatómico (Clasificación de Riesgo Global) para la ICP. Del mismo modo, Chen *et al.*³⁹ compararon la puntuación combinada de riesgo clínico y anatómico *NERS* (Puntuación de Estratificación de Nuevo Riesgo) con la *CSS*, en cuanto a la predicción del riesgo de *MACCE* durante 6 meses de seguimiento, en pacientes en los que se implantaron *stents* coronarios para la estenosis del tronco coronario izquierdo. La puntuación combinada mostró una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la puntuación clínica³⁹. Chakravarty *et al.*⁴⁰ también examinaron pacientes con enfermedad del tronco coronario izquierdo tratados mediante cirugía o ICP. Compararon el rendimiento de una puntuación combinada de riesgo (combinando las puntuaciones *PARSONNET* y *SYNTAX*) con el rendimiento de *SYNTAX* de forma aislada, una puntuación

de riesgo anatómico. Se les dio seguimiento a los pacientes durante una media de 3 años. El estudio sugiere que el uso de forma aislada de la información anatómica no predijo el resultado posterior a la cirugía. Por otro lado, la puntuación de riesgo *SYNTAX* fue predictiva en pacientes sometidos a ICP, pero podría mejorarse mediante la adición de información clínica.

Muchas de las puntuaciones de riesgo desarrolladas para el uso en pacientes sometidos a revascularización coronaria son anteriores a la adopción generalizada de los *stents* liberadores de fármacos y, por lo tanto, tienen resultados inferiores en estos pacientes que en los sometidos a angioplastia con globo. Recientemente, Stolker *et al.*⁴³ desarrollaron y validaron una puntuación de riesgo que combina información clínica, anatómica y del procedimiento, utilizando el registro *EVENT* (Evaluación de los *stents* liberadores de fármaco y los accidentes isquémicos), y evaluaron su capacidad para predecir la revascularización de la lesión diana a un año de seguimiento. Esta puntuación, relativamente simple, se compone sólo de seis variables: edad, ICP previa, ICP del tronco coronario izquierdo, ubicación de los injertos de vena safena, diámetro mínimo del *stent* y longitud total del *stent*. Los investigadores identificaron una incidencia tres veces mayor de revascularización de la lesión diana en el grupo de más alto riesgo, respecto al de riesgo más bajo (7,5 % vs. 2,2 %).

CONCLUSIONES

Las puntuaciones de riesgo cardiovascular han existido por muchos años, pero siguen siendo objeto de nuevas e interesantes investigaciones. Se aplican cada vez con mayor frecuencia a otras afecciones además de la enfermedad coronaria, tales como la diabetes mellitus tipo II y la insuficiencia cardíaca, que son de creciente importancia para la salud pública. Se han identificado nuevos biomarcadores que mejoran la discriminación de riesgo, pero, inevitablemente, el beneficio marginal disminuye con cada indicador adicional. Asimismo, la mejora de la discriminación debe ser ponderada respecto al mayor costo y complejidad que genera, especialmente cuando las puntuaciones de riesgo se aplican a la población general. Como se destaca en un reciente editorial de la revista *Heart*, la facilidad de uso tiene un impacto importante en la puesta en práctica de las puntuaciones de riesgo³. Las investigaciones recientes se han centrado en la identificación de nue-

vos biomarcadores y en la evaluación de su eficacia, pero faltan investigaciones que se centren en el costo-efectividad y en la cobertura sanitaria. Es necesario abordar esta situación. Las conclusiones obtenidas pueden variar en dependencia del lugar donde se estén midiendo las puntuaciones de riesgo y el subgrupo de la población al que se aplican. Hasta la fecha, no hay evidencia de que los marcadores genéticos mejoren la predicción del riesgo cuando se utilizan en poblaciones de edad media. Posiblemente su aplicación sea útil en personas más jóvenes, en quienes las puntuaciones de riesgo tradicionales son de poco valor. Otro enfoque para identificar a los individuos en riesgo, en edades más tempranas, es el riesgo de por vida. Independientemente de cuál sea el enfoque adoptado, el costo-efectividad de la detección y la intervención precoz tiene que ser adecuadamente evaluado.

Conflicto de intereses: Ninguno

Procedencia y revisión por pares

En Heart: Por encargo, revisado por pares externamente.

En CorSalud: Por invitación de la *ESC Editors' Network* (Red de Editores de la Sociedad Europea de Cardiología). Sin revisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkes G. Using risk scores with patients. *BMJ* 2010; 340:c3327.
2. Cooper A, Nherera L, Calvert N, *et al.* Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2008.
3. Tunstall-Pedoe H. Cardiovascular risk and risk scores: ASSIGN, Framingham, QRISK and others: how to choose. *Heart* 2011;97:442-4.
4. de la Iglesia B, Potter JF, Poulter NR, *et al.* Performance of the ASSIGN cardiovascular disease risk score on a UK cohort of patients from general practice. *Heart* 2011;97:491-9.
5. Collins GS, Altman DG. An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *BMJ* 2010; 340: c3442.
6. Sheridan SL, Crespo E. Does the routine use of global coronary heart disease risk scores translate into clinical benefit or harms? A systematic review of the literature. *BMC Health Serv Res* 2008;8:60.
7. Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart* 2011;97:689-97.
8. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson R, *et al.* Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. *BMJ* 2010;341:c6624.
9. Bueno H, Fernandez-Aviles F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart* 2012;98:162-8.
10. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, *et al.*; for the GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of acute coronary events, 1999 to 2009 - GRACE. *Heart* 2010;96:1095-101.
11. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, *et al.* Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION Predictive Risk Score Model. *Circ Heart Fail* 2012;5:63-71.
12. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, *et al.* A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:25-32.
13. Van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, *et al.* Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart* 2012;98:360-9.
14. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, *et al.* Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009;302:49-57.
15. Rana JS, Cole M, Despres JP, *et al.* Inflammatory biomarkers and the prediction of coronary event among people at intermediate risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2009; 95:1682-7.
16. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, *et al.* Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-16.
17. Lorgis L, Zeller M, Dentan G, *et al.* Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly people with acute myocardial infarction: prospective observational study. *BMJ* 2009;338:

- b1605.
18. Lorgis L, Cottin Y, Danchin N, *et al.* Impact of obesity on the prognostic value of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBMP) in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2011;97:551-6.
19. Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, *et al.* The additive value of biomarkers to clinical risk scores in acute coronary syndrome. Are biomarkers really ready for real world usage? *Heart* 2010;96:227-8.
20. Damman P, Beijk MA, Kuijt WJ, *et al.* Multiple biomarkers at admission significantly improves the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:29-36.
21. Brugts JJ, Akin S, Helming AM, *et al.* The predictive value of cardiac biomarkers in prognosis and risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:449-56.
22. Avellino A, Collins SP, Fermann GJ. Risk stratification and short-term prognosis in acute heart failure syndromes: a review of novel biomarkers. *Biomarkers* 2011;16:379-92.
23. Gustav Smith J, Newton-Cheh C, Almgren P, *et al.* Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1712-19.
24. Ketchum ES, Levy WC. Multivariate risk scores and patient outcomes in advanced heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;17:205-12.
25. Haines DE, Wang Y, Curtis J. Implantable cardioverter-defibrillator registry risk score models for acute procedural complications of death after implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Circulation* 2011;123:2069-76.
26. Wilson SR, Lin FY, Min JK. Role of coronary artery calcium score and coronary CT angiography in the diagnosis and risk stratification of individuals with suspected coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:271-9.
27. Xie W, Liang L, Zhao L, *et al.* Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events. *Heart* 2011;97:1326-31.
28. Henriksson M, Palmer S, Chen R, *et al.* Assessing the cost-effectiveness of using prognostic biomarkers with decision markers: case study in prioritizing patients waiting for coronary artery surgery. *BMJ* 2010;340:b5606.
29. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, *et al.* A multi-locus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet* 2010;376:1393-400.
30. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, *et al.* Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA* 2010;303:631-7.
31. Qi L, Ma J, Qi Q, *et al.* Genetic risk score and risk of myocardial infarction in Hispanics. *Circulation* 2011;123:374-80.
32. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, *et al.* A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium—the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:113-21.
33. Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW. Utilizing risk scores in determining the optimal revascularization strategy for complex coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:415-23.
34. Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW. Contemporary and evolving risk scoring algorithms for percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011;97:1902-13.
35. Capodanno D, Tamburino C. Integrating the Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) score into practice: use, pitfalls, and new directions. *Am Heart J* 2011;161:462-70.
36. de Mulder M, Gitt A, van Domburg R, *et al.* Euro-Heart score for the evaluation of in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32:1398-408.
37. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, *et al.* A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease. The clinical SYNTAX score. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:317-26.
38. Capodanno D, Caggigi A, Miano M, *et al.* Global risk classification and clinical SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) score in patients undergoing percutaneous or surgical left main revascularisation. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4:287-97.
39. Chen SL, Chen JP, Mintz G, *et al.* Comparison between the NERS (New Risk Stratification) score and the SYNTAX (Synergy between Percutaneous

- Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) score in outcome prediction for unprotected left main stenting. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010; 3:632-41.
40. Chakravarty T, Buch MH, Naik H, *et al.* Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol* 2011;107:360-6.
41. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, *et al.* Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1923-32.
42. Singh M, Holmes DR, Lennon RJ, *et al.* Development and validation of risk adjustment models for long-term mortality and myocardial infarction following percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:423-30.
43. Stolker JM, Kennedy KF, Lindsey JB, *et al.* Predicting restenosis of drug-eluting stents placed in real-world clinical practice. Derivation and validation of a risk model from the EVENT Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:327-34.