

Anuario 2012: Puntajes de riesgo cardiovascular. Las revistas de las sociedades nacionales presentan una selección de investigaciones que impulsaron 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

Los puntajes de riesgo global utilizan información individual sobre factores de riesgo no modificables (p. ej., la edad, el sexo, el origen étnico y los antecedentes familiares) y modificables (p. ej., el tabaquismo y la presión arterial) para predecir el riesgo absoluto que tiene un individuo de sufrir un evento adverso durante un período específico. En la práctica, los puntajes de riesgo cardiovascular tienen dos usos principales. En primer lugar, se pueden utilizar para dicotomizar a las personas en un grupo cuyo riesgo basal, y por lo tanto el potencial beneficio absoluto, es lo suficientemente alto como para justificar los costos y riesgos asociados con una intervención (ya sea de tratamiento o de prevención) y en otro grupo con un riesgo absoluto menor, para cuyos integrantes la intervención, por lo general, no está indicada. En segundo lugar, pueden utilizarse para evaluar la eficacia de una intervención (como el dejar de fumar o un tratamiento antihipertensivo) en la reducción del riesgo de un individuo de sufrir eventos adversos en el futuro. En este contexto, pueden ser útiles para informar a los pacientes, motivarlos a cambiar su estilo de vida y reforzar la importancia de la adherencia a los tratamientos.

¿CÓMO HAN EVOLUCIONADO LOS PUNTAJES DE RIESGO?

La comprensión sobre la mejor forma de medir y responder al riesgo ha evolucionado con el paso de los años. Históricamente, los factores de riesgo individuales se medían y manejaban en forma aislada, pero esta modalidad se reemplazó por la adopción de puntajes de riesgo global que calculan el riesgo de acuerdo con una serie de factores de riesgo. Además, el uso oportunista de los puntajes de riesgo entre las personas que acuden a los profesionales de la salud se ha reemplazado por el 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 el ámbito de la salud. La integración de calculadores de riesgo en los paquetes de *software* administrativo y su acceso en línea han puesto a los puntajes de riesgo a disposición de todos los médicos en el Reino Unido. (1) Recientemente, el alcance de los puntajes de riesgo se ha ampliado a otras patologías más allá de la enfermedad coronaria, como la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus. Además, con la identificación de nuevos biomarcadores para la enfermedad cardiovascular, ha habido un mayor número de estudios que analizan si pueden agregar valor a los puntajes de riesgo existentes. Finalmente, se han identificado *locus* genéticos asociados con enfermedades cardiovasculares, por lo que los investigadores tratan de determinar si aquellos podrían desempeñar un papel en la predicción de riesgos, ya sea en forma aislada o en combinación con los factores de riesgo tradicionales.

Nuestro enfoque para evaluar el desempeño de los puntajes de riesgo también ha evolucionado con el tiempo. Al principio se adoptaban métodos de la evaluación de pruebas de cribado, utilizando medidas de discriminación como la sensibilidad y la especificidad. Como muchos de los modelos predictivos podían expresarse como variables continuas, creció el interés por evaluar el desempeño de modelos predictivos en toda la gama de valores. Esto se logró gracias a la representación gráfica de la sensibilidad frente a 1-especificidad para todos los valores y así producir una curva de rendimiento diagnóstico (ROC, en inglés). El área bajo la curva ROC, conocida también 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, es necesario reducir una medida continua de riesgo a dos o más categorías; en este sentido, la curva ROC es útil para determinar los mejores valores de corte. Los resultados pueden presentarse simplemente como el porcentaje total de pacientes reclasificados en 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 FORMAS DE MEDIR EL RIESGO!

Históricamente, los puntajes de riesgo cardiovascular se han centrado en la enfermedad coronaria, ya sea en la predicción del riesgo de eventos adversos en la población general o entre pacientes con una enfermedad ya establecida, como aquellos que presentan algún síndrome coronario agudo. En la actualidad existen 110 puntajes diferentes de riesgo cardiovascular que se han desarrollado para aplicarlos en la población general. (2) Puntajes de riesgo más recientes, como ASSIGN (Evaluación del riesgo cardiovascular mediante la SIGN) y QRISK (algoritmo de riesgo cardiovascular QRESEARCH), se diferencian de anteriores puntajes por incorporar la marginación socioeconómica y los antecedentes familiares en la medición del riesgo global. (3-5) Como resultado, ha sido posible superar algunas de las limitaciones de los puntajes de riesgo anteriores, que tendían a incluir el sesgo socioeconómico en la detección y el tratamiento del riesgo cardiovascular. (4) No obstante, la efectividad de todos los puntajes de riesgo depende del fácil acceso a datos completos y precisos. En un estudio reciente, en el que se aplicaron seis puntajes de riesgo a los datos habituales de la práctica general, De la Iglesia y colaboradores (4) señalaron la falta de algunos datos como algo preocupante, especialmente en relación con los antecedentes familiares.

El conocimiento de los puntajes de riesgo puede traducirse en prescripciones más acertadas y en una reducción del riesgo. (6) Sin embargo, en una revisión sistemática reciente, Liew y colaboradores señalan una serie de problemas en el desarrollo de los puntajes de riesgo, como la falta de estandarización en la medición de los predictores de riesgo y los resultados, y el fracaso de la mayoría de los estudios que crean nuevos puntajes de riesgo a la hora de tener en cuenta a las personas que ya están tomando medicamentos que modifican dicha medición del riesgo, como los agentes antihipertensivos y los hipolipemiantes. Esto último puede ser engañoso porque la prevención primaria debería, idealmente, estar dirigida a los individuos antes del desarrollo de factores de riesgo y de la aparición de enfermedades prematuras. Una de las limitaciones de los puntajes de riesgo actuales basados en eventos durante un período determinado, generalmente de diez años, es que el puntaje está muy influido por la edad. Por consiguiente, es poco probable que las personas jóvenes alcancen el umbral para la intervención independientemente de los factores presentes y futuros que presenten. Una manera de solucionar este problema es valerse del riesgo de por vida en lugar del riesgo durante un

período determinado. Recientemente, Hippisley-Cox y colaboradores (8) compararon el uso del QRISK2 como riesgo de por vida de padecer enfermedad cardiovascular (en términos de percentiles específicos por edad y sexo) con su uso como riesgo durante un período de diez años. El primero identificó una proporción mayor de individuos jóvenes en riesgo de padecer episodios en el futuro. Además, clasificó como pacientes en riesgo de episodios cardiovasculares a una proporción mayor de individuos pertenecientes a grupos étnicos minoritarios y con antecedentes familiares positivos. Ambos factores están asociados con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares prematuros. Si bien lo ideal es la identificación temprana y la prevención, el cribado no selectivo de una población más joven puede, sin embargo, ser menos eficaz respecto del costo.

La aplicación de puntajes de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo se ha consolidado tanto en la práctica clínica como en la investigación. En un artículo de educación de *Heart*, Bueno y Fernández-Avilés (9) analizaron 11 puntajes de riesgo para la predicción de eventos adversos tras un síndrome coronario agudo. De estos, los puntajes de riesgo de GRACE (Registro global de eventos coronarios agudos) y de TIMI (Trombólisis en el infarto de miocardio) han sido los más adoptados. Recientemente, Fox y colaboradores (10) analizaron en qué medida se ha validado y adoptado el puntaje de riesgo GRACE desde que se creó en 2003. Hasta la fecha, el puntaje de riesgo GRACE se validó externamente en 67 estudios individuales que incluyen al menos 500 pacientes con síndrome coronario agudo, infarto de miocardio con supradesnivel del segmento ST. Este puntaje de riesgo es fácil de usar en un ámbito clínico y da buenos resultados en comparación con otros puntajes de riesgo. Por lo tanto, se incorporó a muchas guías de práctica clínica, como las producidas por la Sociedad Europea de Cardiología, el Colegio Estadounidense de Cardiólogos, la Asociación del Corazón de los Estados Unidos (AHA), la Red Escocesa Intercolegiada sobre Guías de Práctica Clínica (DSIGN, en inglés) y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica.

¿HACIA DÓNDE SE DIRIGEN LOS PUNTAJES DE RIESGO?

La atención se centra ahora en extender el uso de los puntajes de riesgo más allá de la enfermedad coronaria. Dos estudios recientes han desarrollado puntajes de riesgo para aplicar en pacientes con insuficiencia cardíaca. El puntaje 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 sistólica.* El puntaje de riesgo se basó en 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.

* Mayo de 2012.

En el decil más alto del puntaje de riesgo, el 19% de los pacientes murieron, en comparación con el 2% en el decil más bajo. El puntaje tuvo un estadístico C de 0,73. El puntaje de riesgo GWTG-HR (Siguiendo las guías de práctica clínica - Insuficiencia cardíaca) se desarrolló en base a una cohorte de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca. (12) Los factores que se tuvieron en cuenta fueron la edad, la presión arterial sistólica, el nitrógeno ureico en sangre, la frecuencia cardíaca, el sodio, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica concomitante y la raza. El riesgo de muerte en el hospital fue del 0,4% al 9,7% en los diferentes deciles del puntaje 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 para ambos grupos.

Debido a la creciente prevalencia de la diabetes tipo 2, se generó mayor conciencia de la necesidad de orientar los esfuerzos de prevención y detección hacia los pacientes con esta afección. Van Dieren y colaboradores (13) efectuaron una revisión sistemática de estudios publicados entre 1966 y 2011 que habían desarrollado puntajes de riesgo cardiovascular para pacientes con diabetes mellitus tipo 2. De los 45 puntajes identificados, solo 12 se crearon originalmente a partir de una cohorte de individuos con diabetes y solo dos de ellos se limitaron a pacientes en quienes la diabetes se había diagnosticado recientemente. Solo nueve estudios informaron el estadístico C. Seis puntajes se habían sometido a validación interna, utilizando 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 puntajes adicionales que fueron creados a partir de la población general pero que incluían la diabetes como factor predictivo. Solo 12 habían validado el puntaje de riesgo internamente utilizando una muestra dividida, la validación cruzada o la técnica de remuestreo, y solo 8 se habían validado externamente en una población con diabetes. Dada la prevalencia en aumento de la diabetes tipo 2 y su gran influencia en la enfermedad cardiovascular, es necesaria más investigación en esta área.

¿LOS BIOMARCADORES AGREGAN VALOR?

Varios estudios publicados recientemente analizan si el agregado de biomarcadores mejora el rendimiento de los puntajes de riesgo en la población general. Un enfoque común de estos estudios ha sido el tratar de lograr una discriminación mejor en el subgrupo de individuos actualmente clasificados como de riesgo intermedio (10-12% de riesgo de un evento adverso en 10 años). Melander y colaboradores (14) evaluaron el valor agregado de un panel de biomarcadores –proteína C reactiva (PCR), cistatina C, lipoproteína asociada a fosfolipasa A2 (Lp-PLA2), proadrenomedulina de región media (MR-proADM), propéptido natriurético

auricular de región media (MR-proANP) y propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP)– en la predicción de eventos cardiovasculares en una cohorte de población sueca. El aumento del estadístico C no fue significativo. En cuanto a la predicción de eventos cardiovasculares, el 8% se reclasificó en general, pero solo el 1% se cambió a la categoría de riesgo alto. No hubo reclasificación neta. En el grupo de riesgo intermedio, el agregado de biomarcadores derivó en la reclasificación del 16% en términos del riesgo de eventos cardiovasculares, pero solo el 3% se cambió al grupo de riesgo alto. La mejora de la reclasificación neta fue del 7,4%. Por lo tanto, las mejoras en la clasificación se lograron a expensas de un traslado de pacientes hacia categorías de menor riesgo en lugar de identificar una proporción mayor de individuos de riesgo alto.

Rana y colaboradores (15) analizaron el valor agregado de una serie de biomarcadores individuales para la predicción de eventos coronarios en una población del Reino Unido. Los biomarcadores que se analizaron fueron la PCR, la mieloperoxidasa, la paraoxonasa, la fosfolipasa A₂ secretora grupo IIA, la Lp-PLA2, el fibrinógeno, la proteína quimiotáctica de macrófagos 1 y la adiponectina. La reclasificación fue mayor para la PCR, cuya inclusión produjo una mejora del 12% en la reclasificación neta total y del 28% en el grupo intermedio. Zethelius y colaboradores (16) analizaron el valor agregado de cuatro biomarcadores (troponina I, NT-proBNP, cistatina C y PCR) al aplicarlos a una cohorte masculina de ancianos suecos. El agregado de estos cuatro biomarcadores aumentó significativamente el estadístico C de 0,66 a 0,77. Se informó una mejora del 26% en la reclasificación neta general. Hasta el momento actual, los estudios indican que los análisis de biomarcadores pueden mejorar la discriminación cuando se agregan a los puntajes de riesgo existentes. Sin embargo, su uso tiene consecuencias financieras y logísticas, especialmente si los puntajes de riesgo se aplican a gran escala. Son necesarias más investigaciones sobre el costo-efectividad de agregar biomarcadores a los puntajes de riesgo existentes, en particular en relación con el cribado de la población general.

Lorgis y colaboradores (17) demostraron que la incorporación de NT-proBNP al puntaje de riesgo GRACE puede mejorar su valor pronóstico en los pacientes con síndrome coronario agudo. Los pacientes con un puntaje GRACE de riesgo alto y un nivel alto de NT-proBNP tuvieron un 50% de riesgo de muerte en un período de un año de seguimiento. Esto resultó seis veces mayor que en el grupo de referencia. El NT-proBNP resultó ser un agregado útil en todos los grupos etarios pero no en los pacientes obesos, en quienes los niveles de NT-proBNP fueron mucho menores. (18) Se obtuvieron resultados similares cuando la troponina y el péptido natriurético cerebral se utilizaron junto con el puntaje de riesgo TIMI. (19) Su incorporación produjo solo un ligero aumento en el estadístico C, pero, al igual que con el NT-proBNP, se pudo identificar a un subgrupo del grupo de riesgo alto TIMI que tenía un riesgo elevado de eventos

adversos, y en el que se podría justificar un enfoque agresivo de la terapia medicamentosa y las intervenciones. (18) Damman y colaboradores (20) analizaron una cohorte de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria para el infarto de miocardio con supradesnivel del segmento ST. Demostraron que el agregado de biomarcadores (glucosa, NT-proBNP y el índice de filtración glomerular) mejoró la predicción de mortalidad, lo que produjo mejoras significativas en la reclasificación neta (49%, $p < 0,001$) y en la discriminación integrada (3%, $p < 0,01$).

Los puntajes de riesgo como CHADS2-VASC2 pueden predecir el riesgo de eventos cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular, y se utilizan para informar las decisiones clínicas sobre el uso de la terapia anticoagulante. En la actualidad se encuentran identificados varios biomarcadores asociados con la incidencia y el pronóstico de la fibrilación auricular. En un reciente artículo de revisión, Brugts y colaboradores (21) destacaron la necesidad de seguir investigando para determinar si el uso de estos biomarcadores puede mejorar los puntajes 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 avanzar desde la fase subclínica a la fase permanente de la enfermedad.

Muchos mecanismos fisiopatológicos contribuyen al desarrollo de la insuficiencia cardíaca. Avellino y colaboradores (22) analizaron biomarcadores recientemente identificados en relación con estos mecanismos. Llegaron a la conclusión de que los biomarcadores actualmente más prometedores en términos de estratificación de riesgo eran el Lp-PLA2 (inflamación), la lipocalina asociada a gelatinasa de los neutrófilos y la cistatina C (estrés renal ambos), el polipéptido procógeno-1 (remodelación de la matriz extracelular), el péptido natriurético cerebral, el NT-proBNP, el MR-proADM, el receptor ST2 soluble y coceptina (todos estrés de miocitos cardíacos) y la endotelina 1 (regulación neurohormonal). Gustav Smith y colaboradores (23) demostraron que, en términos de predicción de casos de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular en una cohorte de la población general, la adición de un panel de biomarcadores (NT-proBNP, MR-proADM, cistatina C, PCR y coceptina) a factores de riesgo convencionales mejoraba la discriminación. La mejora de la reclasificación neta fue del 22% para la insuficiencia cardíaca y del 7% para la fibrilación auricular. La reclasificación se logró principalmente mediante la identificación de otros individuos de riesgo alto. En una revisión reciente, Ketchum y Levy (24) sugieren que los puntajes de riesgo tienen un papel cada vez más importante entre los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada cuya supervivencia ha mejorado gracias a los avances terapéuticos y tecnológicos. Sugieren que los puntajes de riesgo podrían utilizarse para ayudar en la selección de pacientes que van a recibir un trasplante, un implante de dispositivos de asistencia ventricular izquierda o un

cardiodesfibrilador implantable. Recientemente, Haines y colaboradores (25) desarrollaron un puntaje de riesgo para predecir complicaciones posprocedimiento asociadas con el implante de un cardiodesfibrilador. El puntaje de riesgo se basó en 10 variables fácilmente disponibles: edad, sexo, clase funcional de la New York Heart Association, presencia de fibrilación auricular, cirugía valvular previa, enfermedad pulmonar crónica, nitrógeno ureico en sangre, reimplante por otros motivos que no sea el cambio de las baterías, utilización 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 menor riesgo. (25)

Recientemente, los estudios se han abocado a determinar si las imágenes de los vasos coronarios obtenidas mediante técnicas no invasivas podrían añadir valor a los puntajes de riesgo existentes. (26) El puntaje de calcio arterial coronario es un marcador de lesión vascular y se correlaciona bien con la carga aterosclerótica. (23) La angiografía coronaria por TC puede detectar placas no calcificadas e indicar la gravedad de la estenosis coronaria. (26) Ambas han demostrado que tienen un valor incremental en la predicción del riesgo entre pacientes sintomáticos, pero, en general, faltan estudios que demuestren la utilidad de incorporarlas en los puntajes de riesgo para su utilización en personas asintomáticas. El grosor íntima-media carotídeo es un predictor significativo del riesgo de eventos cardiovasculares en individuos sin placas carotídeas. (27) Cuando se combina con la información sobre el número de segmentos con placas, para obtener el puntaje de la carga aterosclerótica carotídea, el estadístico C y el índice de reclasificación neta mejoran en un 6,0% y un 17,1%, respectivamente. Por lo general, el costo de las imágenes es mayor que el de los biomarcadores sanguíneos. Por consiguiente, es probable que el incremento del costo sea prohibitivo para su incorporación de rutina a los puntajes de riesgo en la población general. Se requieren estudios de costo-efectividad para investigar si los costos adicionales de estas técnicas se justifican en un subgrupo de individuos asintomáticos identificados mediante los puntajes de riesgo existentes.

Uno de los pocos estudios que evalúan el costo-efectividad del agregado de biomarcadores a los puntajes de riesgo clínico examinó pacientes con angina estable que estaban en lista de espera para cirugía de revascularización coronaria. (28) Compararon la estrategia establecida de no priorización con una de priorización basada únicamente en el puntaje de riesgo clínico y con otra priorización realizada luego de complementar el puntaje de riesgo clínico con información adicional de biomarcadores, utilizando un biomarcador evaluado sistemáticamente (índice de filtración glomerular), un nuevo biomarcador (PCR) o ambos. Se demostró que el agregado del biomarcador evaluado sistemáticamente mejoró el costo-efectividad en términos del efecto neto sobre los costos de por vida y los años de vida ajustados

por la calidad de vida. En contraste, el agregado del nuevo marcador (PCR) no fue rentable.

¿LOS MARCADORES GENÉTICOS AGREGAN VALOR?

La enfermedad cardiovascular es una afección compleja, con varios fenotipos intermedios, a la que predisponen tanto los factores de riesgo genéticos como ambientales. A medida que aumenta el número de marcadores genéticos identificados, resulta cada vez más clara la complejidad del componente genético, con contribuciones relativamente pequeñas de una gran cantidad de genes. Por consiguiente, la atención se ha centrado en el desarrollo de un puntaje de riesgo genético *multilocus* que englobe el riesgo general de los marcadores genéticos conocidos. En los últimos años, varios estudios han investigado si un puntaje de riesgo genético puede agregar valor a los puntajes de riesgo establecidos, algunos de los cuales ya incluyen información sobre los antecedentes familiares. Si bien los estudios se han llevado a cabo sobre varias poblaciones, las conclusiones a las que se llegaron son coherentes.

Ripatti y colaboradores (29) estudiaron siete cohortes de hombres y mujeres de mediana edad, reclutados en las poblaciones generales de Finlandia y Suecia. Se valieron de estudios publicados para identificar 13 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP en inglés) descubiertos recientemente, que se asocian con el infarto de miocardio o con la enfermedad coronaria. Formaron un puntaje de riesgo genético *multilocus* para cada individuo, sumando el número de alelos para cada uno de los 13 SNP ponderados por la magnitud del efecto. El puntaje de riesgo genético fue un predictor independiente de nuevos casos de 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 del puntaje de riesgo genético, los individuos en el quintil más alto presentaban un riesgo relativo (RR) ajustado de enfermedad coronaria de 1,66 (95% IC 1,35 a 2,04). Sin embargo, el agregado del puntaje de riesgo genético a los factores de riesgo tradicionales no mejoró el estadístico C en forma significativa. Hubo una mejora significativa en la reclasificación neta de las personas en situación de riesgo intermedio (riesgo del 10-20% a 10 años) pero no la hubo en la reclasificación neta general.

Paynter y colaboradores (30) llevaron a cabo un estudio similar sobre una cohorte de mujeres profesionales de raza blanca en los Estados Unidos. Utilizaron un catálogo en línea 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 algún fenotipo intermedio (como la diabetes y la hipertensión), y obtuvieron un puntaje de riesgo de la suma de todos los alelos de riesgo sin ponderación. Además, repitieron los análisis incluyendo únicamente los 12 SNP que estaban asociados con la enfermedad cardiovascular. En comparación con el tercil más bajo del puntaje de

riesgo genético, los individuos en el tercil superior presentaban un riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayor (RR 1,22, 95% IC 1,02 a 1,45), pero la diferencia del riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular a los 10 años en el tercil superior y en el inferior fue pequeña (3,7% frente a 3,0%). A diferencia de los antecedentes familiares (que incluyen el riesgo hereditario general), el puntaje de riesgo genético no se asoció en forma significativa con eventos cardiovasculares luego del ajuste a los factores de riesgo tradicionales. El agregado del puntaje de riesgo genético no produjo una mejora significativa ni en el estadístico C ni en la reclasificación neta.

Qi y colaboradores (31) llevaron a cabo un estudio de casos y controles con supervivientes de infarto de miocardio en Costa Rica. Analizaron los SNP asociados con el infarto de miocardio y la arteriopatía coronaria en al menos dos estudios anteriores de asociación de todo el genoma. De los 14 SNP identificados en la bibliografía, 7 presentaban asociaciones significativas con el riesgo de infarto de miocardio en la cohorte hispana. Estos se utilizaron para calcular un puntaje de riesgo genético basado en la suma de los alelos de riesgo. Demostraron que existe una relación de dosis, mediante la cual el riesgo de infarto de miocardio aumentó con un puntaje de riesgo genético mayor, y que este aumento persistió tras el ajuste según los factores de riesgo tradicionales, incluidos los antecedentes familiares. No obstante, la incorporación del puntaje de riesgo genético solo aumentó el estadístico C de 0,67 a 0,68.

Al igual que en el estudio previo de Paynter y colaboradores, (30) Thanassoulis y colaboradores (32) calcularon dos puntajes de riesgo genético diferentes: un puntaje más restrictivo, derivado de 13 SNP asociados previamente con la enfermedad coronaria o con el infarto de miocardio, y un puntaje menos restrictivo que incluyó 89 SNP adicionales, asociados con fenotipos intermedios. En ambos enfoques se utilizaron además un conteo simple y otro ponderado de los alelos de riesgo. Por último, se recalculó el puntaje restrictivo agregando otros 16 SNP recientemente identificados. Los puntajes de riesgo genético se aplicaron a la cohorte de Framingham Offspring. El puntaje restrictivo de riesgo genético dio mejores resultados que el menos restrictivo y fue un indicador independiente de la enfermedad coronaria y de los eventos cardiovasculares. De todos modos, no mejoró la discriminación ni la clasificación, incluso después de agregar el SNP adicional.

Estos estudios demuestran en forma consistente que, aun cuando la información genotípica se resume en un puntaje de riesgo general, no mejora el rendimiento de los puntajes de riesgo existentes y, por lo tanto, no tienen actualmente ninguna utilidad clínica obvia a la hora de seleccionar individuos de mediana edad para las intervenciones. Serán necesarias más investigaciones para explorar si los puntajes de riesgo genético desempeñan algún papel en la identificación del subgrupo de personas jóvenes que tienen más probabilidades de alcanzar una calificación de riesgo alto

en el futuro y, de ser así, los costos, riesgos y beneficios de aplicar en este subgrupo, en una etapa más temprana, intervenciones preventivas como la educación.

PUNTAJES DE RIESGO PARA LOS PROCEDIMIENTOS

Recientemente, Farooq y colaboradores (33, 34) analizaron la utilización de puntajes de riesgo para pacientes sometidos a revascularización coronaria. Los puntajes de riesgo clínico, como PARSONNET (Puntaje predictivo para la cirugía cardíaca adquirida en adultos: modelos aditivos de regresión logística) y EuroSCORE (Sistema europeo de evaluación del riesgo de la cirugía cardíaca), han sido ampliamente adoptados en la práctica clínica para los pacientes sometidos a revascularización coronaria. Se han desarrollado puntajes de riesgo que no incluyen información clínica y están basados en datos anatómicos derivados 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 los puntajes de riesgo clínico en los pacientes sometidos a cirugía. Por otro lado, la gravedad, la longitud y la distribución de la estenosis son cuestiones críticas para la selección y los resultados de los pacientes sometidos a ICP. Los puntajes de riesgo basados en la anatomía, como SYNTAX (Sinergia entre la ICP con Taxus y la cirugía cardíaca), han demostrado que tienen valor predictivo en los resultados clínicos tras la ICP, pero la interpretación visual de los angiogramas coronarios está sujeta a las variaciones entre observadores. Por consiguiente, los puntajes funcionales basados en la anatomía, que incorporan información objetiva de la reserva fraccional de flujo o la angiografía coronaria cuantitativa, tienen mejor capacidad pronóstica.

Más recientemente se desarrolló una serie de puntajes de riesgo que combinan la información clínica y la anatómica. (36-42) El puntaje Euro-Heart se crea a partir de 12 características clínicas y 4 características de la lesión. Se desarrolló y se validó en los 46.064 pacientes reclutados por 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 0,90. (36) El puntaje SYNTAX Clínico (CSS, en inglés) combina la información anatómica del puntaje SYNTAX con una versión modificada del puntaje clínico ACEF (edad, creatinina y fracción de eyección). Los pacientes en el tercil superior del CSS presentaban tasas más altas de revascularización repetida (21%) y de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares graves (MACCE, en inglés) (32%) en un período de un año a partir de la ICP, con evidencia de una relación directamente proporcional en todos los terciles. (37) El CSS presentó un estadístico C mayor para la predicción de MACCE y de la muerte por cualquier causa que el puntaje SYNTAX y el puntaje ACEF utilizados en forma aislada. (37) Capodanno y

colaboradores (38) compararon dos puntajes combinados de riesgo clínico y anatómico (la Clasificación de Riesgo Global [GRC, en inglés] y el SYNTAX Clínico), dos puntajes de riesgo clínico (ACEF y Euro-SCORE) y un puntaje de riesgo basado en la anatomía (SYNTAX) en pacientes con estenosis del tronco coronario izquierdo que fueron sometidos a una ICP o a una cirugía de revascularización coronaria. Las mejores características predictivas se obtuvieron mediante un puntaje de riesgo clínico (ACEF) para pacientes quirúrgicos, en comparación con un puntaje combinado de riesgo clínico y anatómico (GRC) para la ICP. Del mismo modo, Chen y colaboradores (39) compararon el puntaje combinado de riesgo clínico y anatómico NERS (Puntaje de Estratificación de Nuevo Riesgo) con el CSS en cuanto a la predicción de riesgo de MACCE durante 6 meses de seguimiento en pacientes sometidos a implante de *stent* coronario por estenosis del tronco coronario izquierdo. El puntaje combinado mostró una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con el puntaje clínico. (39) Chakravarty y colaboradores (40) también analizaron pacientes con enfermedad del tronco coronario izquierdo tratados con cirugía o ICP. Compararon el rendimiento de un puntaje de riesgo combinado, a partir de la combinación de los puntajes PARSONNET y SYNTAX, con el rendimiento de este último en forma aislada, un puntaje de riesgo anatómico. Se efectuó un seguimiento a los pacientes durante una media de 3 años. El estudio sugiere que la utilización de la información anatómica en forma aislada no predijo resultados tras la cirugía. Por otro lado, el puntaje de riesgo SYNTAX fue predictivo en pacientes sometidos a ICP, pero podría mejorarse con el agregado de información clínica.

Muchos de los puntajes de riesgo desarrollados para pacientes sometidos a revascularización coronaria son anteriores a la adopción generalizada de los *stents* liberadores de fármacos y, por consiguiente, el rendimiento es inferior con estos pacientes que con aquellos sometidos a angioplastia con balón. Recientemente, Stolker y colaboradores (43) desarrollaron y validaron un puntaje de riesgo que combinaba información clínica, anatómica y procedimental utilizando el registro EVENT (Evaluación de *stents* liberadores de fármacos y accidentes isquémicos), y evaluaron su capacidad para predecir la revascularización de la lesión diana a un año de seguimiento. Este puntaje, relativamente simple, se compone únicamente de seis variables: edad, ICP previa, ICP del tronco coronario izquierdo, ubicación de los injertos en la vena safena, diámetro mínimo del *stent* y longitud total del *stent*. Los investigadores comprobaron que existe una diferencia tres veces mayor en la revascularización de la lesión diana entre el grupo de riesgo más alto y el de riesgo más bajo (7,5% frente a 2,2%).

CONCLUSIÓN

Los puntajes de riesgo cardiovascular existen desde hace muchos años, pero aún siguen siendo objeto de

nuevas e interesantes investigaciones. Cada vez con mayor frecuencia se aplican a otras enfermedades además de la enfermedad coronaria, como la diabetes tipo 2 y la insuficiencia cardíaca, que son cada vez más importantes para la salud pública. Se han identificado nuevos biomarcadores que mejoran la discriminación pero, inevitablemente, el beneficio marginal disminuye con cada predictor adicional. Asimismo, la mejora de la discriminación debe ponderarse respecto del aumento del costo y la complejidad, especialmente cuando los puntajes de riesgo se aplican a la población general. Tal como se destaca en un reciente editorial de la revista *Heart*, la facilidad de uso impacta de forma significativa en la implementación de puntajes de riesgo. (3) Las investigaciones recientes se han centrado en identificar nuevos biomarcadores y evaluar su eficacia, pero faltan investigaciones centradas en el costo-efectividad y en la cobertura sanitaria. Es necesario abordar este tema. Las conclusiones obtenidas pueden variar según dónde se miden los puntajes de riesgo y según el subgrupo de la población al que se aplican. Hasta el presente no hay evidencia de que los marcadores genéticos mejoren la predicción del riesgo cuando se emplean en poblaciones de mediana edad. Si tienen alguna utilidad, posiblemente sea en las personas más jóvenes, en las que los puntajes de riesgo tradicionales tienen poco valor. Otro enfoque para identificar a los individuos en riesgo a edades más tempranas es el riesgo de por vida. Independientemente de cuál sea el enfoque adoptado, el costo-efectividad de la detección temprana y la intervención debe ser evaluado en forma adecuada.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkes G. Using risk scores with patients. *BMJ* 2010;340:c3327. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c3327>.
2. Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson J, 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. <http://doi.org/dh4b65>
4. De la Iglesia B, Potter JF, Poulter NR, Robins MM, Skinner J. Performance of the ASSIGN cardiovascular disease risk score on a UK cohort of patients from general practice. *Heart* 2011;97:491-9. <http://doi.org/bd9hqw>
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. <http://doi.org/b2sq2g>
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. <http://doi.org/bxm9vk>
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. <http://doi.org/cn6s6x>
8. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Brindle P. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QRisk database. *BMJ* 2010;341:c6624. <http://doi.org/fm9kh3>
9. Bueno H, Fernandez-Aviles F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart* 2012;98:162-8. <http://doi.org/b5qgh9>
10. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA; GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of acute coronary events, 1999 to 2009 - GRACE. *Heart* 2010;96:1095-101. <http://doi.org/d5b32j>
11. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clare RM, Ellis SJ, 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. <http://doi.org/ftn4z6>
12. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Albert NM, Hernandez AF, Peterson ED, 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. <http://doi.org/dpv3cd>
13. van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, Peelen LM, Rutten GE, Woodward M, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart* 2012;98:360-9. <http://doi.org/fxzxxc>
14. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engström G, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009;302:49-57. <http://doi.org/dcgh8j>
15. Rana JS, Cote M, Després JP, Sandhu MS, Talmud PJ, Ninio E, et al. Inflammatory biomarkers and the prediction of coronary events among people at intermediate risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2009;95:1682-7. <http://doi.org/cv4pv4>
16. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom 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;358:2107-16. <http://doi.org/ftws2k>
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. <http://doi.org/ftws2k>
18. Lorgis L, Cottin Y, Danchin N, Mock L, Sicard P, Buffet P, et al, RICO survey working group. 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. <http://doi.org/d95qw3>
19. Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, Lip GY, 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. <http://doi.org/dd3vz6>
20. Damman P, Beijk MA, Kuijt WJ, Verouden NJ, van Geloven N, Henriques JP, 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. <http://doi.org/fb5pss>
21. Brugts JJ, Akin S, Helming AM, Loonstra S, van den Bos EJ, Kofflard MJ, 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. <http://doi.org/dpjr3k>
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. <http://doi.org/d97qdk>
23. Gustav Smith J, Newton-Cheh C, Almgren P, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, 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. <http://doi.org/br94w5>
24. Ketchum ES, Levy WC. Multivariate risk scores and patient out-

comes in advanced heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;17:205-12. <http://doi.org/frm69g>

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. <http://doi.org/bm3f24>

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. <http://doi.org/fvp3wv>

27. Xie W, Liang L, Zhao L, Shi P, Yang Y, Xie G, et al. Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events. *Heart* 2011;97:1326-31. <http://doi.org/cbk326>

28. Henriksson M, Palmer S, Chen R, Damant J, Fitzpatrick NK, Abrams K, 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. <http://doi.org/d9cjr>

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. <http://doi.org/d5369t>

30. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP, et al. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA* 2010;303:631-7. <http://doi.org/c962vm>

31. Qi L, Ma J, Qi Q, Hartiala J, Allayee H, Campos H, et al. Genetic risk score and risk of myocardial infarction in Hispanics. *Circulation* 2011;123:374-80. <http://doi.org/dfgjgd>

32. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, Hoffmann U, Fox CS, Cupples LA, 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. <http://doi.org/fzf25d>

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. <http://doi.org/b49dnb>

34. Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW. Contemporary and evolving risk scoring algorithms for percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011;97:1902-13. <http://doi.org/fgz2bx>

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. <http://doi.org/cg3n4m>

36. de Mulder M, Gitt A, van Domburg R, Hochadel M, Seabra-Gomes R, Serruys PW, et al. EuroHeart score for the evaluation of in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32:1398-408. <http://doi.org/cqw93b>

37. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, Girasis C, Wykrzykowska J, Dawkins KD, 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. <http://doi.org/hjc3f4>

38. Capodanno D, Caggegi A, Miano M, Cincotta G, Dipasqua F, Giacchi G, 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 revascularization. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011;4:287-97. <http://doi.org/brfb58>

39. Chen SL, Chen JP, Mintz G, Xu B, Kan J, Ye F, 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. <http://doi.org/c952b8>

40. Chakravarty T, Buch MH, Naik H, White AJ, Doctor N, Schapira J, 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. <http://doi.org/dbj7bg>

41. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, Brennan JM, Singh M, Rao SV, et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1923-32. <http://doi.org/dbj7bg>

42. Singh M, Holmes DR, Lennon RJ, Rihal CS. 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. <http://doi.org/bskrvx>

43. Stolker JM, Kennedy KF, Lindsey JB, Marso SP, Pencina MJ, Cutlip DE, 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. <http://doi.org/fv56k3>