

Mejorando la estratificación del riesgo cardiovascular en la población argentina: ¿Una tarea imposible o "lo imposible no existe"?

Improving Cardiovascular Risk Stratification in Argentina: an Impossible Task or "Impossible is Nothing"?

CARLOS G. SANTOS-GALLEGO, JUAN J. BADIMÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es causada principalmente por complicaciones de la aterosclerosis (1) y supone la primera causa de mortalidad en el mundo. (2) A pesar de que se están desarrollando nuevas terapias, (3) el 32,3% de la mortalidad en los Estados Unidos es todavía debida a ECV. (2) Para reducirla, se necesita una estrategia terapéutica que dependerá del riesgo cardiovascular (RCV) específico de cada paciente. No obstante, la estratificación correcta del RCV y la terapia requerida en cada nivel de RCV todavía son objeto de controversia.

ESTRATIFICACIÓN ACTUAL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

En 2001, el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) publicó sus terceras guías para la identificación y tratamiento de la dislipidemia, (4) que fueron actualizadas en 2004. (5) Estas guías se centraban en la identificación y cuantificación de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y aumentaba considerablemente el número de pacientes elegibles para medicación hipocolesterolemizante (no solo limitada a estatinas). En noviembre de 2013, el American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) publicaron unas nuevas guías sobre tratamiento de hipercolesterolemia, (6) que han generado un gran debate científico internacional debido a los cambios sustanciales que introducen respecto de las guías europeas y de las guías americanas previas. Estas guías suponen un cambio de paradigma que queda de manifiesto en los siguientes puntos.

1. La metodología

- Mientras que las guías de 2001 se focalizaban en enfermedad coronaria (muerte cardiovascular e IAM), las guías ACC/AHA 2013 amplían el espectro a toda la enfermedad cardiovascular, incluyendo además infarto cerebral y enfermedad arterial periférica (aparte de enfermedad coronaria).
- Las nuevas guías del ACC/AHA 2013 exclusivamente consideran evidencia de ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis de estos ensayos clí-

nicos, lo que promueve una visión predominantemente estatino-céntrica. Sin embargo, las guías de 2001 incluían evidencia de revisiones sistemáticas (aunque no fueran de ensayos clínicos), por lo que además consideraban otros fármacos.

- Ambas guías tienen objetivos diferentes. Las guías de 2001 eran un conjunto exhaustivo de recomendaciones para mediciones de laboratorio, diagnóstico clínico, cambios en el estilo de vida y farmacología. Sin embargo, las guías de 2013 se centran exclusivamente en responder dos preguntas: i) ¿Cuál es la evidencia para los objetivos terapéuticos de C-LDL tanto en prevención primaria como en prevención secundaria?; ii) ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los fármacos en el tratamiento de pacientes en prevención primaria y secundaria?

2. Modelo de evaluación del riesgo cardiovascular

Las guías de 2001 recomendaban usar el puntaje de riesgo de Framingham (PRF) para evaluar el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (mortalidad cardiovascular o IAM no mortal) en 10 años. Sin embargo, este puntaje no consideraba infartos cerebrales como punto final y carecía de variabilidad racial o geográfica en la muestra de derivación. Las guías ACC/AHA 2013 han desarrollado las "ecuaciones de cohortes agrupadas" (ECA) que analizan datos provenientes de cuatro estudios: CARDIA, CHS, ARIC y Framingham. Además, han incluido infarto cerebral como punto final y se han desarrollado modelos específicos para caucásicos y negros, lo que mejora la exactitud de la evaluación por raza. Finalmente, se ha añadido diabetes como FRCV en este modelo (aparte de los ya incluidos en el PRF, como edad, sexo, colesterol total, C-HDL, presión sistólica y tabaquismo).

3. Recomendaciones terapéuticas

Las guías ACC/AHA 2013 recomiendan el tratamiento con estatinas en los siguientes cuatro grupos:

- Prevención secundaria en pacientes con ECV aterosclerótica establecida.
- Prevención primaria en pacientes con niveles de C-LDL > 190 mg/dl.

- c. Prevención primaria en pacientes diabéticos con C-LDL entre 70 y 189 mg/dl.
- d. Prevención primaria en pacientes no diabéticos con C-LDL entre 70 y 189 mg/dl si el RCV estimado a los 10 años es superior al 7,5% según la nueva calculadora de ECA. Conviene destacar que para este cuarto grupo las guías recomiendan una decisión compartida entre el médico y el paciente tras una discusión en profundidad considerando el RCV, los efectos secundarios de las estatinas, cambios en el estilo de vida y, por supuesto, las preferencias del paciente.

Las guías sugieren asimismo que este tipo de pacientes con RCV entre 5% y 7,5% también pueden recibir estatinas si hay otros factores de riesgo adicionales que favorecen la reclasificación de los pacientes en otras categorías de mayor riesgo: C-LDL > 160 mg/dl o hipercolesterolemia familiar, antecedentes familiares de ECV, índice tobillo-brazo < 0,9, proteína C reactiva > 2 mg/L o el puntaje de calcio coronario (ya sea índice de Agatston > 300 o bien puntaje de calcio superior al percentil 75 para su edad, género y raza). No obstante, en este grupo con RCV entre 5% y 7,5%, el tratamiento con estatinas es una sugerencia potencial, no una recomendación.

En vez de recomendar niveles específicos de C-LDL que se deben conseguir, las nuevas guías únicamente hablan de intensidad del tratamiento con estatinas. Se trata del aspecto más polémico de las nuevas guías, pues las guías de 2001 establecían objetivos de niveles de C-LDL que había que conseguir (p. ej., < 70 mg/dl para prevención secundaria). En este sentido, las guías NICE británicas usan el mismo criterio que las nuevas guías americanas (pues se basan en el puntaje QRISK2, que incluye infarto cerebral y tampoco recomiendan niveles específicos de C-LDL).

MEJORANDO LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Estas guías ACC/AHA 2013 generan varios interrogantes, a los que el trabajo de Bozzo y colaboradores que se publica en este número de la *Revista Argentina de Cardiología* (7) aporta luz.

En primer lugar, existen diversos puntajes de RCV, lo cual significa que ninguno es óptimo y que todos tienen sus limitaciones. Los puntajes originales suelen calcular erróneamente el verdadero RCV al aplicarse de modo generalizado a poblaciones distintas (tanto genética como dietética e incluso culturalmente) de la que generó el puntaje original. Un ejemplo clásico es que el PRF (desarrollado en población anglosajona y con dieta occidental) sobrestima en casi tres veces el verdadero RCV (es decir, calibra mal) en la población española (de distinto origen genético y con dieta mediterránea), (8) por lo que se tuvo que calibrar específicamente a la población española (estudio REGICOR). (9) De hecho, un estudio previo de Masson y colaboradores (10) confirma la pobre concordancia de los diferentes

puntajes en la Argentina: los pacientes de riesgo alto suponían un 6% de la población si se usaba el PRF, un 9% si se usaba el EuroSCORE, un 2% si se usaba el puntaje de la OMS y un 33% si se usaban las guías ACC/AHA 2013. Asimismo, existía una pobre concordancia entre los tres puntajes ($\kappa = 0,14$), lo cual pone de relevancia la importancia de validar los puntajes y específicamente adaptarlos a cada país. (11) Bozzo y colaboradores (7) confirman estos hallazgos al reportar un 37% de pacientes en riesgo alto según las guías ACC/AHA 2013 (RCV > 7,5%), una cifra muy similar al 33% obtenido por Masson y colaboradores. (10) Por lo tanto, el estudio de Bozzo y colaboradores (7) aporta luz sobre la altísima prevalencia de pacientes con RCV alto dentro de la población argentina y supone un toque de alerta para iniciar estrategias de reducción del RCV.

Un segundo factor reseñable del estudio es la “validación” de las ECA a la población argentina. La limitación de estas ECA es que se generaron en poblaciones norteamericanas, muy diferentes de la población argentina, tanto genética como dietética o culturalmente. El trabajo de Bozzo y colaboradores (7) es importante, pues valida estas ecuaciones en la población argentina; aunque no miden directamente eventos cardiovasculares, sí comprueban que en la población argentina la prevalencia de placa carotídea (un punto final indirecto de futuros eventos cardiovasculares) aumenta a mayor RCV de los pacientes. Es decir, las ECA son útiles para detectar placa carotídea, lo que supone la “validación” de la utilidad de estas ecuaciones en la población argentina.

Un tercer aspecto sobre el que el estudio ofrece información es la selección de pacientes para iniciar tratamiento con estatinas. Según la paradoja de Rose, (12) aunque los pacientes con mayor riesgo relativo de experimentar eventos cardiovasculares son identificados por su RCV alto, el mayor número absoluto de eventos cardiovasculares ocurre en los pacientes en RCV bajo (porque, aunque su riesgo relativo es bajo, su número dentro de la población total es muy alto). Por ello, a veces se propone una estrategia poblacional (tratar a todos los individuos por encima de un umbral mínimo de RCV) en vez de una estrategia individualizada a cada paciente. La ventaja de esta estrategia de prevención poblacional sería ampliar el número de individuos tratados, pero sus desventajas son el tratar un gran número de individuos que no necesitarían tratamiento y el incremento de efectos secundarios debidos a la medicación aplicada.

Sin embargo, esta estrategia poblacional ignora la heterogeneidad de la ECV y es la antítesis de la medicina personalizada o individualizada. Podemos refinar este RCV reestratificando a la población usando pruebas adicionales o detectando directamente la presencia o la ausencia de ECV. La primera estrategia (pruebas diagnósticas adicionales) es la aplicada por las guías ACC/AHA 2013 cuando recomiendan que pacientes con RCV entre 5% y 7,5% tienen indicación potencial de estatinas si cumplen criterios de RCV adicionales (p. ej.,

C-LDL > 160, Agatston > 300, proteína C reactiva > 2 mg/L). Un estudio previo (13) ha demostrado que el puntaje de calcio es la técnica que permite reclasificar con más exactitud a estos individuos de RCV bajo, con la proteína C reactiva y la historia familiar de ECV, asimismo útiles pero a mayor distancia. Sin embargo, la segunda estrategia (detectar directamente ECV mediante ecografía carotídea) es la aplicada por Bozzo y colaboradores (7) y demuestra que reestratifica adecuadamente a los pacientes de RCV intermedio-bajo. Dado que la ECV en sus estadios iniciales es lentamente progresiva, la presencia o la ausencia de ECV en un paciente concreto es la mejor representación del RCV de ese paciente específico. De hecho, en el estudio de Yeboah y colaboradores (13) el mejor predictor de RCV es el puntaje de calcio, precisamente porque es una detección de la ECV real (de la aterosclerosis coronaria) de ese paciente. Una limitación de las ECA es que otorgan mucho más valor a la edad que a otros FRCV (la edad se pondera con un factor de 29,799, el doble que el C-HDL con 13,578 o cuatro veces más que el tabaquismo con 7,575); por ello, un individuo de 70 años presentará casi el mismo riesgo según estas ecuaciones que un individuo más joven fumador, con C-LDL alto y C-HDL bajo. Sin embargo, el estudio de Bozzo y colaboradores (7) aporta una solución: la mejor estimación de RCV de este individuo se obtiene realizando una ecografía carotídea para evaluar la presencia o la ausencia de placa, lo cual es una estimación de RCV muy superior a la ofrecida por las ecuaciones combinadas y mucho más barata que el puntaje de calcio sugerido por Yeboah y colaboradores. (13) Asimismo, la presencia de placa carotídea es mucho más sensible que otras técnicas diagnósticas de ECV; por ejemplo, se ha observado que hasta un 34% de los individuos de RCV bajo con puntaje de calcio de 0 presentaban placa carotídea, (14) lo que permitiría reclasificarlos en mayor RCV. Además, Bozzo y colaboradores (7) demuestran que, dentro de cada nivel de RCV, el riesgo de placa carotídea aumenta a mayor número de FRCV; por ello, si no se puede realizar ecografía carotídea, la evaluación del número absoluto de FRCV ofrece una reestratificación del riesgo de placa carotídea sin incurrir en ninguna sobrestimación del RCV debida a la edad. Es decir, ante un paciente de RCV entre 5% y 7,5% según las ecuaciones, la ecografía carotídea es el mejor instrumento de reestratificación de RCV; si la ecografía carotídea no fuera posible, el número absoluto de FRCV nos puede ayudar a decidir si tratarlo con estatinas o no (si tiene más de dos FRCV deberíamos tratarlo; si no tiene FRCV, probablemente su RCV sea debido a la sobrestimación causada por su edad y quizás las estatinas no sean necesarias).

En conclusión, el estudio de Bozzo y colaboradores (7) confirma la elevada prevalencia de pacientes de RCV alto en la Argentina y valida indirectamente las guías ACC/AHA 2013 para la detección de placa carotídea en la población argentina. Finalmente, demuestra que el uso de ecografía carotídea para diagnosticar directamente la ECV es una estrategia ideal en la evaluación

de la población con RCV entre 5% y 7,5% para decidir si iniciar estatinas (y en caso de no estar disponible la ecografía carotídea se podría usar el número absoluto de FRCV). En resumen, Bozzo y colaboradores (7) demuestran que es posible mejorar la estratificación del RCV mediante la aplicación de pruebas de imagen no invasivas, es decir, aplicando la medicina personalizada.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimon JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:401. <http://doi.org/bjh5>
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-322. <http://doi.org/bjh6>
3. Santos-Gallego CG. HDL: Quality or quantity? *Atherosclerosis* 2015;243:121-3. <http://doi.org/bjh6>
4. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39. <http://doi.org/cgzhw>
6. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S1-45. <http://doi.org/wwk>
7. Bozzo RA, Rey R, Manente D, Rostan M, Vitagliano L, Villamil A. Valor de la aterosclerosis subclínica en la determinación del riesgo cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:215-221.
8. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40-7. <http://doi.org/dxk72q>
9. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:634-8. <http://doi.org/brb9mg>
10. Masson W, Lobo M, Huerin M, Molinero G, Manente D, Pángaro M, et al. Estratificación del riesgo cardiovascular con diferentes puntajes de riesgo en prevención primaria y sus implicaciones en la indicación de estatinas. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:480-6. <http://doi.org/bc4r>
11. Santos-Gallego CG, Badimon JJ. ¿Podemos estratificar el riesgo cardiovascular en la población argentina? *Rev Argent Cardiol* 2014;82:473-5. <http://doi.org/bjh9>
12. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 2001;30:427-32. <http://doi.org/dkwc5q>
13. Yeboah J, Polonsky TS, Young R, McClelland RL, Delaney JC, Dawood F, et al. Utility of nontraditional risk markers in individuals ineligible for statin therapy according to the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guidelines. *Circulation* 2015;132:916-22. <http://doi.org/bjjb>
14. Lester SJ, Eleid MF, Khandheria BK, Hurst RT. Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2009;84:229-33. <http://doi.org/fqzkc4>