Predicción del riesgo cardiovascular: ¿realidad o ficción?, ¿tratar al paciente de riesgo o a la población en riesgo?

Cardiovascular Risk Prediction: Fact or Fiction? Treat the Patient at Risk or the Population at Risk?

Podrán cortar todas las flores, pero
no podrán detener la primavera.

PABLO NERUDA

INTRODUCCIÓN

Predicción es el acto de anunciar algo que va a suceder indefectiblemente, como afirma en sus versos Pablo Neruda.

Desde sus comienzos, la medicina compartió con los augurios de los hechiceros la capacidad de poder anunciar qué nos va a pasar en el futuro; en los médicos significaba predecir el curso que seguirá una enfermedad o hacer su pronóstico.

Para los cardiólogos actuales, como para los médicos generales, la predicción del riesgo de que una persona sana desarrolle una enfermedad cardiovascular en un tiempo dado asumió un papel clave en las últimas décadas con el desarrollo de algoritmos, cada vez más refinados, para evaluar el riesgo futuro y permitir prevenirlo con cambios en el modo de vida o el tratamiento farmacológico específico.

Una revisión básica de la comprensión de la historia y los principios de la predicción del riesgo, algo de su base estadística y fundamentalmente sus implicaciones clínicas, podría ayudar a los médicos a tomar decisiones aparentemente simples que son realmente complejas.

La estimación del riesgo cardiovascular por medio de sus factores de riesgo (FR) cumple tres funciones básicas: 1) promover el reconocimiento poblacional de las enfermedades cardiovasculares que causan una carga significativa de morbilidad y mortalidad en la sociedad actual, 2) comunicar el conocimiento de ese riesgo a grupos e individuos, 3) motivar la adherencia a los cambios en el modo de vida o la terapéutica. (1)

En la práctica clínica, los algoritmos de la predicción del riesgo se han utilizado directamente para intentar identificar a los individuos con riesgo alto de desarrollar enfermedad cardiovascular a corto plazo, para así seleccionarlos a una intervención preventiva, asumiendo que la intensidad del tratamiento en la reducción de los FR debería equipararse a los niveles crecientes de riesgo absoluto. Para ello se utilizan umbrales de corte arbitrarios en ese continuo para establecer, en la mayoría de los algoritmos, tres categorías de riesgo: bajo, intermedio y alto.

Si bien todos conocemos individuos que parecen tener una probabilidad alta de desarrollar y aun de morir por enfermedad cardiovascular, quizás por pertenecer a una familia de riesgo alto, y otros que parecen destinados a vivir una larga vida sin enfermedades cardiovasculares con óptimos parámetros de sus FR, trasladar esa simple observación a una probabilidad cuantitativa de enfermedad requiere que se cumpla una serie de condiciones que enumeraremos.

1) Debemos tener a disposición datos confiables de la incidencia de enfermedad cardiovascular de una cohorte de personas durante un determinado número de años, como sucedió con el seguimiento inicial de un grupo de personas de la ciudad de Framingham en los Estados Unidos; 2) debemos tener un determinado número de marcadores de riesgo disponibles para evaluar la asociación con la futura incidencia de la enfermedad; 3) se deben haber desarrollado los métodos estadísticos que permitan cuantificar la asociación prospectiva entre los marcadores de riesgo y la ocurrencia de la enfermedad; además, cuantificar la mejora potencial de un modelo de riesgo sobre otro y el valor del agregado de otro FR en el modelo original, y lo más importante, conocer cómo se comporta realmente en el medio clínico que se utiliza según las características de la población, la carga y la gravedad de la enfermedad; 4) la existencia de intervenciones efectivas y seguras como las estatinas; 5) las evaluación de su costo-beneficio favorable al aplicarla a diferentes segmentos de la población.

Un FR (que puede ser causal o no causal) tiene que estar muy fuertemente asociado con la enfermedad para ser seriamente considerado como una posible prueba de rastreo (*screening*). Por ejemplo, la relación de riesgo [riesgo relativo (RR) u *odds ratio* (OR)] entre el 20% de la población más alto y más bajo necesita ser de 50 veces o más.

Prácticamente no existe ningún FR aislado con un OR (o RR) lo suficientemente alto para calificarlo como predictor de enfermedad cardiovascular y utilizarlo como prueba de rastreo; este hecho real no es ampliamente reconocido. (2)

Aun FR de importancia etiológica tales como la presión arterial y el colesterol sérico (o la apolipoproteína B), que son sin duda causas importantes de enfermedad cardiovascular, tienen OR demasiado bajos para ser de mucho valor para predecir aisladamente la enfermedad cardiovascular.

La paradoja de que importantes FR causales son pobres predictores de la enfermedad que causan se debe a que habitualmente están diseminados en nuestra

sociedad, por lo que casi todos están expuestos a estas causas, aunque no todos sucumben al efecto clínico de la exposición. Por ejemplo, en la sociedad que vivimos, en casi todos se incrementa la presión arterial a lo largo de la vida debido al consumo alto de sal en la dieta; sin embargo, la mayoría de la gente no sufre un accidente cerebrovascular (ACV), a pesar de que existe un riesgo probable de ACV mucho más alto en gente con presión más alta. (3)

Por ello, un individuo particular no tiene la incertidumbre expresada en una probabilidad de padecer la enfermedad; un individuo concreto la padece o no la padece. De modo que decirle que tiene un 6% de probabilidad de riesgo es inapropiado y además sin sentido. La forma correcta de decirlo, ya que es una probabilidad, es ejemplificarlo con un grupo de referencia y decirle que dados 100 individuos similares (solamente en los FR tomados en consideración), se espera que 6 de ellos experimenten un evento cardiovascular en los próximos 10 años. Pero en su caso particular, la tarea del médico es considerar si tiene otras características clínicas, como antecedentes familiares o un índice de masa corporal aumentado, ya que en esa situación, en esa persona particular, la posibilidad será significativamente más alta.

Dado que FR con un RR (u OR) extremadamente alto no se observan en la práctica clínica, se deben combinar múltiples marcadores de riesgo independientes, como se utilizó en el puntaje (*score*) de riesgo de Framingham u otros similares, que tienen un RR (u OR) de entre 1,3 y 4,0 y una curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) o estadístico C en un rango de entre 0,75 y 0,80 (Tabla 1).

En los marcadores de riesgo continuo, el OR o el RR se pueden calcular entre el quintil (20%) mayor y menor, o cómo difiere en 2 desviaciones estándar (DE) mayor y menor, como hace el Women's Health Study. (4)

Se piensa intuitivamente que la combinación de FR moderadamente fuertes pueden mejorar en forma sustancial el desempeño del rastreo. Sin embargo, la mayoría de los FR que se usan para predecir los eventos cardiovasculares, como el colesterol sérico, la presión arterial y otros, tienen un desempeño modesto.

El agregado de cada FR va disminuyendo el poder de discriminación que se asocia al riesgo, debido a que con el incremento de los FR también se incrementa la desviación estándar (DE), contrarrestando, en parte, el efecto de la separación de las medias. (5) Obsérvese en la Tabla 1 que cada adición de un FR disminuye la discriminación a la mitad (en el estadístico C o curva ROC).

Tabla 1. Contribución de los factores de riesgo en el Women's Health Study

Variable	RR por 2 DE	ROC
Edad	4,0	0,70
Edad + PAS	2,5	0,74
Edad + PAS + TBQ	–	0,76
Edad + PAS + TBQ + LDL	1,4	0,77

RR: Riesgo relativo. DE: Desviación estándar. ROC: *Receiver Operating Characteristic*. PAS: Presión arterial sistólica. TBQ: Tabaquismo. LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

CÓMO SE EVALÚA LA UTILIDAD DE LAS ECUACIONES DE PREDICCIÓN DE RIESGO ABSOLUTO

Si bien es necesario que los puntajes de riesgo tengan una asociación estadísticamente significativa (p. ej., en una regresión logística), ello es, sin embargo, groseramente insuficiente para evaluar su utilidad. En general, los modelos de predicción de riesgo tienen que tener capacidad para *discriminar* los futuros casos de los no casos (evaluados con la curva ROC o estadístico C), tienen que poder *calibrar* adecuadamente, o sea, el valor calculado tiene que ser similar a lo que ocurre en la realidad (utilizando la prueba de Hosmer-Lemeshow), y además evaluar la adecuación e información del modelo.

La curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) o el estadístico C

La medida de *discriminación* del modelo más ampliamente publicada para la predicción del riesgo cardiovascular es la curva ROC o el estadístico C, que es función tanto de la sensibilidad como de la especificidad (en realidad, 1- especificidad) del modelo a lo largo de todos sus valores. Indica la posibilidad de que una persona seleccionada de manera aleatoria tenga un puntaje más alto de desarrollar la enfermedad (caso) que para una persona de selección aleatoria como no caso.

Una curva ROC de 0,75 implicaría que la selección de forma aleatoria de los casos tendrá un puntaje más alto que la selección aleatoria de los no casos, en 75 de cada 100 veces. El estadístico C varía de 1,0 (discriminación perfecta) a 0,5 (chance aleatoria; significa que el puntaje aplicado no es mejor que tirar la moneda para elegir entre caso y no caso) (Figura 1).

El estadístico C tiene falencias; por ejemplo, describe cuán bien el modelo puede ordenar casos y no casos, pero no cuánto más grande es el riesgo estimado entre los casos y los no casos seleccionados. En una situación hipotética en que el modelo le asigna a todos los casos un valor de 0,52 y a todos los no casos un valor de 0,51 existiría una discriminación perfecta, aunque la probabilidad que les asigna no sea de ninguna ayuda clínica.

Medidas de calibración

Las medidas de calibración evalúan la capacidad de que el riesgo que predice el modelo refleje con seguridad el nivel absoluto de riesgo en la población aplicada. La calibración se puede visualizar en una representación gráfica de la población dividida en deciles (10%) con columnas apareadas con el riesgo calculado confrontado con el riesgo real. La prueba más utilizada para la calibración de riesgo del modelo es la prueba de χ^2 de Hosmer-Lemeshow, en la cual un valor de $p < 0,05$ indicaría una pobre calibración del modelo para la población en la que se aplica.

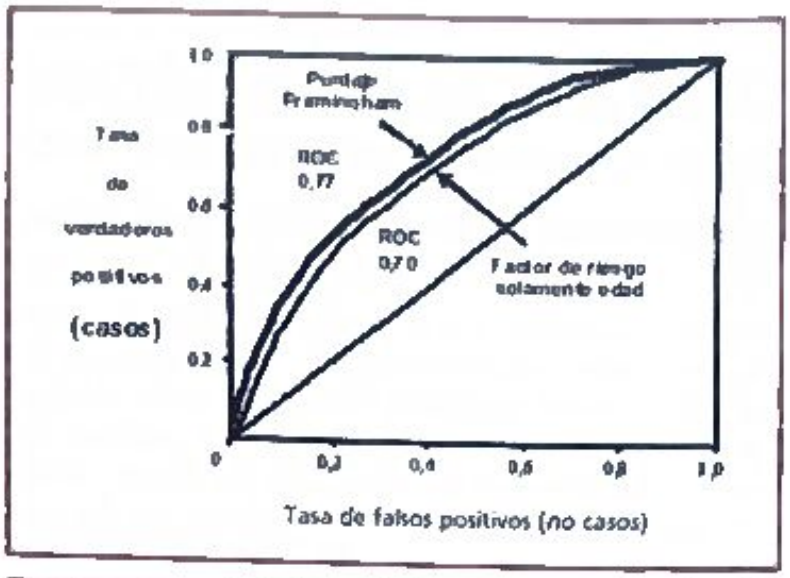


Fig. 1. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Medidas de adecuación e información del modelo

Medidas como el *likelihood ratio* y el criterio de información bayesiana podrían indicar si la adición de nuevos factores al modelo permite una mejor predicción de riesgo que solo el modelo base.

Análisis de reclasificación de riesgo

Uno de los paradigmas más nuevos para evaluar la utilidad de los modelos de predicción del riesgo son las mediciones de la proporción de individuos que pueden ser reclasificados de un estrato de riesgo (basado en el riesgo estimado con el primer modelo) a un diferente estrato de riesgo (basado en un modelo con adición de variables al modelo anterior). Como algunas de las reclasificaciones pueden ser correctas y apropiadas y otras pueden ser incorrectas o inapropiadas, se utilizan dos índices que consideran esta situación, la "mejoría neta de la reclasificación" y el "índice de discriminación integral", para intentar cuantificar lo apropiado y la cantidad de la reclasificación.

El significado clínico de tales movimientos de reclasificaciones, usualmente pequeños, depende mucho de los umbrales seleccionados.

Intentos de mejorar la predicción del riesgo sumando nuevos marcadores o utilizando nuevos predictores

Esencialmente, todos los marcadores adicionales estudiados han producido un beneficio clínico adicional muy pequeño (si se puede demostrar) cuando se consideran a través de todo el espectro de riesgo. Dado que la mayoría de los nuevos marcadores están correlacionados con los FR tradicionales, no tienen por lo tanto un OR (o RR) independiente excesivamente alto para cambiar sustancialmente el estadístico C cuando se agregan a los modelos tradicionales de riesgo.

Esto sucede con diferentes biomarcadores, incluida la PCR, el puntaje de calcio o las imágenes vasculares. Los modelos de predicción del riesgo que se utilizan estiman el riesgo a corto plazo, no más allá de 10 años. La mayoría están basados en ecuaciones de regresión multivariada derivadas de la cohorte de Framingham.

Si bien las ecuaciones basadas en el Framingham son las utilizadas más ampliamente en la práctica clínica, existen otros modelos similares, como el EuroSCORE (European Systematic COronary Risk Evaluation) que estima únicamente muerte de origen cardíaco y vascular, el PROCAM (PROspective CArdiovascular Munster model) que estima enfermedad coronaria dura (muerte coronaria e infarto no mortal), el estimador del ATP III (2001) que predice enfermedad coronaria dura, el QRISK inglés que estima enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, ACV y ataque isquémico transitorio), el puntaje de riesgo de Reynolds que estima enfermedad cardiovascular global (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ACV y revascularización) y, finalmente, el nuevo puntaje de la AHA/ACC de 2013 que estima enfermedad cardiovascular.

LIMITACIONES DE LOS MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO A 10 AÑOS. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DURANTE EL CURSO DE LA VIDA

Si bien el poder tener una guía de la estimación de riesgo a 10 años representa una mejora sustancial sobre el juicio clínico, que es subjetivo y variable, presenta, no obstante, limitaciones reconocidas.

Un ejemplo es que la edad es la variable de mayor peso en los modelos de riesgo de 10 años. Considerando solamente la edad, a partir de los 55 años se detectaría el 86% de las personas que desarrollarían eventos. Para detectar la misma cantidad con el puntaje de Framingham realizado cada 5 años debería utilizarse un punto de corte del puntaje < 8%. (6)

Debido al efecto de la edad en el riesgo, los adultos más jóvenes (hombres < 45 años y mujeres < 65 años) con elevaciones modestas en los FR tienen muy poco efecto sobre el riesgo a 10 años (bien por debajo del 10% y aun del 5%), aunque el riesgo remanente a lo largo de su vida puede exceder el 50% con esos mismos FR. (1) No se debe a una predicción incorrecta de los puntajes a 10 años, sino por el corto horizonte y porque los umbrales impuestos para tomar decisiones no alcanzan los umbrales recomendados para realizar la prevención.

Una solución para este problema con los individuos jóvenes podría ser umbrales más bajos, pero, como veremos, no discrimina en esa población a aquellos que tendrían mayor riesgo de los que no lo tendrían. Otra alternativa que se propuso es cambiar el horizonte de la estimación del riesgo y realizar una estimación del riesgo a largo plazo o durante el curso de la vida para los puntos finales cardiovasculares.

Los métodos que estiman el riesgo a lo largo de toda la vida toman en cuenta el riesgo competitivo (muertes de causas no cardiovasculares, que se vuelven relevantes en un seguimiento largo) y por lo tanto suministran una predicción de riesgo en la vida real durante el largo plazo.

En el Framingham Heart Study se estimó el riesgo en el curso de la vida en más de 8.000 personas de 50 años libres de enfermedad cardiovascular hasta los 95

años de edad. El desarrollo de enfermedad cardiovascular en los hombres fue del 51,7% (IC 95% 49,3-54,2) y en las mujeres, del 39,2% (IC 95% 37,0-41,4).

Los participantes fueron estratificados en cinco categorías mutuamente excluyentes, según los valores de los FR (óptimos, no óptimos, elevados, 1 FR mayor, ≥ 2 FR mayores) (Tabla 2).

Comparado con los participantes con ≥ 2 FR mayores, aquellos con niveles óptimos a los 50 años tienen sustancialmente menos riesgo a lo largo de su vida: 5% *versus* 69% en hombres y 8% *versus* 50% en mujeres. También tienen una mediana de sobrevida marcadamente mayor, más de 11 años los hombres y 8 años las mujeres.

Sobre la base de las recomendaciones habituales, la mayor parte de las personas con algún FR elevado con estimaciones de un riesgo en el curso de su vida del 40% al 69%, no están siendo recomendadas para recibir estatinas.

El concepto de identificar individuos más jóvenes con riesgo bajo en los puntajes a corto plazo (10 años) pero de riesgo alto durante el curso de la vida se ha validado con los datos de aterosclerosis subclínica en las imágenes del Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDIA) y el Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). (8) Más del 90% de los participantes de 37 a 50 años tenían un riesgo en el puntaje de Framingham < 10% a 10 años. Sin embargo, en este grupo aproximadamente la mitad tenían un riesgo alto durante el curso de su vida (del 39% al 69%). Esto se corroboraba porque este grupo de riesgo alto a largo plazo tenía una mayor carga del espesor íntima-media carotídeo y de calcificación de la arteria coronaria (CAC); en el CARDIA, del 6,8% al 19,5%, también se observó mayor progresión de la CAC. Estos hallazgos, tomados en conjunto, suministran una explicación fisiopatológica de la marcada diferencia en el riesgo a lo largo de la vida de una población etiquetada de riesgo bajo a corto plazo, y puede tener implicaciones potenciales para la clínica y la salud pública.

La encuesta de 2003 a 2006 del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) reveló que la mayoría (82%) de los 87 millones de estadounidenses adultos (20 a 79 años) tienen un riesgo bajo, de < 10%, a 10 años en el cálculo de Framingham.

Pero de ese 82% de riesgo bajo a corto plazo, más de 2 de cada 3 (55,5% *vs.* 26,5%) tendrán riesgo alto a largo plazo. Finalmente, utilizando ambas ecuaciones de riesgo, la mayoría de la población de los Estados Unidos (73,5%) tiene riesgo alto de enfermedad cardiovascular, ya sea a corto o a largo plazos.

Recientemente, Pencina y colaboradores publicaron una ecuación para predecir el riesgo cardiovascular a 30 años. (10) Siguieron en forma prospectiva 4.506 participantes de la cohorte de descendientes de Framingham de 20 a 59 años y libres de enfermedad cardiovascular y cáncer, durante 35 años de rigurosa vigilancia. La *discriminación* fue muy buena, estadístico C 0,803 (IC 95% 0,772-0,820), como también la *calibración* ($\chi^2 = 3,98$; p = 0,913).

Como señala Sniderman, (11) los estudios con un seguimiento más corto pierden casos que se detectarían si la duración fuera extendida; se comportan como falsos negativos y así "restringen nuestra apreciación de la verdadera importancia de los factores modificables que causan la enfermedad cardiovascular".

ENTENDER LA PARADOJA DE LA EDAD: ¿UN FACTOR DE RIESGO MODIFICABLE?

Hemos demostrado anteriormente que, aparte de la edad (y también el sexo), los factores modificables clásicos y causales de la enfermedad cardiovascular (como el C-LDL, la presión arterial y el cigarrillo) parecen afectar poco el riesgo individual de la enfermedad clínica si se miden con la estadística matemática del índice de discriminación del estadístico C. Sin embargo, tenemos la incontrovertible evidencia de los ensayos clínicos controlados que demuestran un sustancial beneficio con los antihipertensivos y las estatinas, por lo cual es irracional pensar que tienen poca o ninguna importancia. Tener más claro el efecto de la edad, es decir, el paso del tiempo, resolverá esta paradoja.

Es obvio que así como un C-LDL más alto posee más riesgo que un C-LDL más bajo, sería esperable que la exposición durante 30 años a una determinada concentración de C-LDL cause más enfermedad cardiovascular que la misma exposición en 3 años, posiblemente 10 veces más. Por lo tanto, el análisis convencional no distingue entre el cambio biológico por el paso de los años de edad debido a los FR causales (ellos sí modi-

Tabla 2. Cinco estratos de los factores de riesgo y estimación del riesgo en el curso de la vida a los 50 años

Factor de riesgo	FR óptimos	≥ 1 FR no óptimo	≥ 1 FR elevado	1 FR mayor	≥ 2 FR mayores
PAS/PAD, mm Hg	< 120/80	120-139/80-89	140-159/90-99	≥ 160/≥ 100*	≥ 160/≥ 100*
Colesterol total, mg/dl	< 180	180-199	200-239	≥ 240*	≥ 240*
Diabetes mellitus	No	No	No	Sí	Sí
Fumador	No	No	No	Sí	Sí
Riesgo curso/vida (♂), %	5%	36%	46%	50%	69%
Riesgo curso/vida (♀), %	8%	27%	39%	39%	50%

* Indica que si no tienen esos valores pero están "tratados", hay que considerarlo factor de riesgo mayor. FR: Factor de riesgo. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica.

ficables) y los verdaderos efectos de la desintegración de los tejidos por el paso de los años, que son propios del envejecimiento y son inmodificables.

En el InterHeart Study, nueve FR modificables dan cuenta del 90% del riesgo atribuible a la población, en el cual la relación de la apolipoproteína B/apolipoproteína A-I es responsable del 50% de ese riesgo. En el estudio Amoris (12) se comparó esa relación aterogénica (apo B/apo A-I) entre el decil (10%) más bajo y el decil (10%) más alto y se evaluó el riesgo de infarto de miocardio a 16 años; se observó una diferencia del 80%, que sería atribuible al factor aterogénico modificable; solo un 20% podría adjudicarse a verdadera destrucción de tejidos debido al envejecimiento.

Además de esta evidencia, también existen otras donde se utilizó la *aleatorización mendeliana* para estimar el efecto de una exposición más baja al C-LDL que comienza temprano y a lo largo de toda la vida sobre el riesgo de enfermedad coronaria.

Para ello se realizó un metaanálisis con *aleatorización mendeliana* para determinar el impacto de 9 polimorfismos en 6 diferentes genes en un grupo de personas con menor C-LDL desde el nacimiento y se comparó con el beneficio clínico asociado con la misma magnitud de reducción de C-LDL durante el tratamiento con estatinas. (13) Los 9 polimorfismos no mostraron evidencia de heterogeneidad en el efecto; de los 312.321 participantes, los naturalmente asignados en forma aleatoria a una exposición a largo plazo a un C-LDL más bajo estaban asociados con un 54,5% (IC 95% 48,8-59,5%) de reducción en el riesgo de enfermedad coronaria. Esto representa una reducción 3 veces mayor de enfermedad coronaria con una disminución de 1 mmol/L (38,7 mg/dl) de C-LDL. El trabajo concluye que la exposición prolongada a un C-LDL más bajo temprano, desde el comienzo de la vida, está asociado con una reducción sustancialmente mayor que el logrado con la práctica actual de disminuir el C-LDL comenzando más tarde en la vida.

El C-LDL, así como la hipertensión y el cigarrillo no son entonces meros marcadores, sino elementos causales de la enfermedad vascular.

Sniderman y Furberg (11) concluyen que "la historia natural de la enfermedad coronaria se asemeja a una tragedia de tres actos. El primer acto presenta y desarrolla los personajes principales, a saber, la dislipoproteinemia aterogénica, la hipertensión y el cigarrillo, que aparecen a medida que maduramos y, a menos que algo se haga, persisten durante nuestro tiempo de vida. Durante el segundo acto, que toma lugar por décadas, estos villanos atacan incesantemente y deforman progresivamente la inocente pared arterial. Finalmente, el tercer acto, el cual puede ser trágicamente breve: en un instante la placa se rompe, la arteria se trombosa y el héroe o la heroína mueren; frecuentemente todos desconocen el drama que fue representado dentro de sus arterias. ¿Cuál es la diferencia, se pregunta? En el drama de la enfermedad coronaria, el final no está determinado; si algunos de los personajes son echados de la escena tan rápido como aparecen, el tercer acto falta porque nunca tiene lugar".

Dado que el riesgo clínico no puede incrementarse hasta que se encuentre presente una enfermedad vascular intramural extensa y avanzada, la mayoría de las personas que resultarán elegibles para prevención con estatinas en base a los distintos cálculos de riesgo a 10 años tendrán, por lo menos, una aterosclerosis difusa moderadamente avanzada. Por lo tanto, tiene sentido identificar y tratar las causas conocidas de enfermedad vascular más precozmente.

El "paradigma de exposición causal", propuesto por Sniderman y colaboradores (14) tiene por objetivo prevenir la enfermedad avanzada evaluando las causas tratables de enfermedad vascular y proyectando sus consecuencias a 30 años (de los 40 a los 70 años) y aun al resto de su vida, de manera de poder identificar a aquellos que más ganarían con una intervención farmacológica precoz. "Probar las estrategias de prevención basadas en el paradigma de exposición causal proporcionaría más información acerca de los umbrales con los cuales es beneficioso el tratamiento de los factores de riesgo." (14)

¿TRATAR CON ESTATINAS SOLAMENTE A LOS INDIVIDUOS DE RIESGO ALTO O A LA POBLACIÓN SEGÚN EDAD PARA PREVENIR LA EPIDEMIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

Geoffrey Rose, ya en la década de los ochenta, desarrolló el provocativo concepto de la "paradoja de la prevención", (15) donde *"un gran número de gente expuesta a un riesgo pequeño puede generar muchos más casos (de enfermedad cardiovascular) que un pequeño número expuesto a un riesgo alto"*. La paradoja ocurre porque los factores causales de riesgo (colesterol, presión arterial y cigarrillo) son un continuo. Cada FR cardiovascular exhibe una asociación logarítmica-lineal con ausencia de umbrales de seguridad, mientras que la exposición a esos mismos FR sigue una distribución normal en la población.

Como consecuencia, la distribución del colesterol y la presión arterial se superpone francamente entre aquellos que desarrollarán o no desarrollarán eventos vasculares.

Por lo tanto, podría ocurrir que, enfocándose exclusivamente en la población de riesgo absoluto calculado alto, podríamos pasar por alto la carga de eventos que se producirán en la mayoría promedio de la población, o sea, una sensibilidad baja para detectar a los que tendrán eventos.

En una muestra hipotética de la población de 500.000 personas de 0 a 89 años de edad se estimó la sensibilidad del índice de riesgo de Framingham comparado con la utilización solamente de la edad como rastreo poblacional. (16) Utilizando cada 5 años el índice de Framingham con un umbral de 20% a 10 años detectaría al 66% de la población, y usando como criterio solamente los de 55 años se detectaría el 86%

y se necesitaría bajar el umbral del Framingham a 8% para detectar un número similar; con el corte a los 50 años se detectaría el 91% y para una efectividad similar se debería bajar el Framingham a 5%.

En la vida real, los algoritmos de riesgo a 10 años funcionan aún peor. En un estudio caso-control *anidado* (252 casos de infarto de miocardio y 499 controles) tomado de 45.735 personas del Copenhagen City Heart Study y del Copenhagen General Population Study, el riesgo de Framingham basal, calculado dentro de los 4 años previo del evento, solo clasificó de riesgo alto al 38% de los que presentaron infarto de miocardio, el 13% de las mujeres y el 50% de los hombres. (17)

En una cohorte de 355 pacientes consecutivos de infarto agudo de miocardio con elevación del ST, el cálculo de riesgo de Framingham y cinco algoritmos conocidos más, solo presentaban riesgo alto el 41% del EuroSCORE, el 28% del QRISK, el 25% del PROCAM, el 16% del Reynolds, el 8% del ASIGN y el 6% del Framingham. O sea que mucho más del 50% estarían identificados como de riesgo bajo por seis puntajes diferentes y no serían pasibles de ser elegidos para recibir estatinas en prevención primaria. (18)

Como Tunstall-Pedoe manifiesta, "sería equivocado, sin embargo, sugerir que la estrategia de riesgo alto pueda prevenir más que una porción de la enfermedad cardiovascular. La mitad o más de la enfermedad ocurre en aquellos no etiquetados de riesgo alto". (19)

No se debería olvidar que las estatinas son tan efectivas en personas en las cuales el riesgo cardiovascular es principalmente influido por la presión arterial, el cigarrillo y la diabetes como entre aquellas en las cuales la concentración del colesterol es el determinante de mayor importancia del riesgo. (20)

Hingorani y Hemingway concluyen: "En una era de estatinas genéricas baratas y seguras, donde los nuevos métodos de evaluación del riesgo discriminan pobremente los casos de enfermedad cardiovascular, el balance de la evidencia parece actualmente favorecer la más amplia elegibilidad de las estatinas, como una parte de un esfuerzo más vasto basado en la población, para reducir el riesgo cardiovascular." (20)

Aun si se utilizara el umbral de 7,5% a 10 años del nuevo calculador de riesgo de la guía del American College of Cardiology y la American Heart Association, se demostraría que el 90% de los hombres y más del 50% de las mujeres de más de 60 años tendrían indicación de recibir estatinas. (21)

El interrogante crítico para extender las estatinas a la población de riesgo bajo está en conocer su eficacia y seguridad. En el nuevo metaanálisis Cochrane 2013 de 18 ensayos clínicos de prevención primaria y 56.934 participantes, (22) las estatinas reducen significativamente la mortalidad por todas las causas (-14%), enfermedad cardiovascular mortal y no mortal (-22%), enfermedad cardíaca coronaria (-27%), ACV (-22%) y la revascularización coronaria (-38%). Estos beneficios de la reducción de riesgos ocurrieron en ausencia de cualquier riesgo aumentado de cáncer, mialgia, rabdomiólisis, elevación de enzimas hepáticas, disfunción renal o artritis. Y lo que es aún más importante, los participantes tratados con estatinas no discontinuaron el tratamiento más que el grupo placebo (12% en ambos grupos). Esto significa que los efectos adversos fueron realmente similares en ambos grupos (estatinas y placebo) y no un artefacto porque aquellos con efectos adversos hubieran discontinuado más las estatinas.

El metaanálisis a nivel individual del Cholesterol Treatment Trialist (CTT) de 2012 (23) con 27 ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria y 174.149 participantes confirmó la reducción significativa del riesgo de eventos vasculares mayores (-21%), tanto como de la mortalidad total (-12%), por la terapia con estatinas con independencia de la edad, sexo, C-LDL basal o enfermedad vascular previa.

Una observación importante es que se encontró una reducción mayor en el RR de los eventos vasculares mayores (que incluyen la revascularización) en aquellos con riesgo más bajo de 10% que en aquellos con riesgo más alto de 10% a los 5 años.

No se observó incremento de la incidencia ni de la mortalidad por cáncer a cualquier nivel de riesgo de eventos vasculares mayores.

No quedan dudas de que las estatinas son eficaces y seguras cuando se utilizan en la prevención primaria.

Faltaría conocer si es costo-efectivo tratar a toda la población con el criterio de la edad o solamente a los que presentan riesgo alto.

Macchia y colaboradores (24) realizaron un estudio de cohorte basado en la población de la región italiana de Puglia, utilizando los datos administrativos de 920.067 personas de 40 a 65 años consideradas de riesgo bajo, por no presentar enfermedad cardiovascular, cáncer o no estar en tratamiento con estatinas, antihipertensivos o antidiabéticos. Durante un seguimiento de 6 años identificaron 14.849 eventos cardiovasculares, que da una incidencia aproximada del 2,7% a 10 años (27,3 por 10.000 personas-año).

La provisión universal de estatinas disminuiría significativamente el riesgo de 27,3 a 17,5 por 10.000 personas-año (estimado del metaanálisis Cholesterol Treatment Trial y del Heart Protection Study). El estudio de costo (considerando el precio real de internación y de la droga) demuestra que la provisión universal de 20 mg de simvastatina al precio del Indicador Internacional de Precio de las Drogas (€ 0,021 por pastilla) no solo es clínicamente efectivo, sino que también ahorra costos en hombres mayores de 44 años, no así en mujeres, con respecto a la estrategia de tratar solamente a los pacientes de riesgo alto.

CONCLUSIONES

Todas las guías de prevención cardiovascular, aun las más recientes, recomiendan que, excepto para las personas con diabetes o con C-LDL extremadamente alto, la decisión de comenzar con las estatinas se debe basar en el riesgo calculado de eventos cardiovasculares en los

próximos 10 años. Sin embargo, hemos visto que son malos predictores de los eventos reales que ocurrirán a corto y a largo plazos.

Queda la edad, que es el predictor más fuerte de riesgo cardiovascular. Pero no porque la edad en sí misma cause los eventos cardiovasculares, sino porque la lesión progresiva e incesante sobre la pared arterial en el tiempo del C-LDL, de la presión arterial y del cigarrillo causa las lesiones ateroscleróticas complejas que anticipan y son precursoras de los eventos cardiovasculares, que se incrementarán exponencialmente a partir de los 60 años.

Esta limitación de la utilización del riesgo a 10 años llevó a reconocer la alta incidencia de eventos alejados a 30 años o durante el curso de vida, a partir de los 50 años, a menos que existan valores óptimos o no elevados del C-LDL y de presión arterial, no fumen ni presenten diabetes (que ocurre en un porcentaje ínfimo de la población); el resto de la población va a presentar un riesgo cardiovascular a lo largo de su vida de entre el 40% y el 69%.

La aleatorización mendeliana con polimorfismos genéticos que decrece el C-LDL demostró que disminuye los eventos cardiovasculares 3 veces más que igual descenso con estatinas, confirmando que el inicio del comienzo está retrasado o la extensión del tratamiento no es suficiente.

Ante el peligro de un gasto en salud que no se pueda soportar, si se extiende la provisión de estatinas genéricas a la población según la edad, los estudios demuestran que podría ahorrar costos debido a la disminución de las internaciones por enfermedades cardiovasculares.

El argumento que se debe tener en cuenta es la posible medicalización de la población, pero algunos autores argumentan que recibir estatinas luego de una evaluación de riesgo, aunque no sea una enfermedad, el que la recibe se siente enfermo comparado con el resto de la gente. Además, si toda la población la recibiera como un gesto preventivo general, similar a las vacunas, no se consideraría como una enfermedad. Esta discusión debería zanjarse con una experimentación controlada que nos diera respuesta.

Aunque el paradigma de la exposición causal a los FR es intuitivamente atractivo, en una población actual que su promedio pone a la mayoría en riesgo, ya que prevenir la enfermedad avanzada que produce los eventos clínicos sería una estrategia de prevención más efectiva. Sin embargo, esta estrategia no ha sido investigada en ensayos clínicos controlados, y dado el largo tiempo que se requeriría para demostrar el beneficio clínico, estas evidencias no estarían disponibles en un corto tiempo, si lo estuvieran alguna vez. Es posible que, por ahora, se necesiten estudios de dimensiones poblaciones, con observaciones múltiples lo mejor controladas posible.

Si bien el beneficio de intervenciones poblacionales más precoces puede estimarse imperfectamente, podríamos definir más concretamente cómo iniciar el tratamiento de los FR no óptimos o elevados, aun cuando el riesgo a 10 años sea bajo, ya que tenemos evidencia suficiente de que inciden en los eventos cardiovasculares alejados. El razonamiento y el juicio clínico deberían ser esenciales en este proceso.

Debemos hacer un esfuerzo para poner a prueba las estrategias de prevención basadas en el paradigma de la exposición causal, para que suministre información acerca de los umbrales reales, si existieran, a los cuales el tratamiento de los FR sería beneficioso.

Dr. Hernán C. Doval[MTSAC]
Director de la Revista Argentina de Cardiología

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction. Basic concepts, current status, and future directions. Circulation 2010;121:1768-77. http://doi.org/cbsvj2
2. Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can risk factor be used as a worthwhile screening test? BMJ 1999;319:1562-5. http://doi.org/b7b79x
3. Wald NJ, Morris JK. Assessing risk factors as potential screening tests. A simple assessment tool. Arch Intern Med 2011;171:286-91. http://doi.org/fbjhsx
4. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. Circulation 2007;115:928935. http://doi.org/dt58nk
5. Wald NJ, Morris JK, Rish S. The efficacy of combining several risk factors as a screening test. J Med Screen 2005;12:197-201. http://doi.org/fktkdv
6. Wald NJ, Simmonds M, Morris JK. Screening for future cardiovascular disease using age alone compared with multiple risk factors and age. PloS ONE 2011;6:e18742. http://doi.org/czwcj2
7. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PWF, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. Circulation 2006;113:791-8. http://doi.org/cbvmv6
8. Berry JD, Liu K, Folsom AR, Lewis CE, Carr JJ, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study and Multi-ethnic study of atherosclerosis. Circulation 2009;119:382-9. http://doi.org/bqwcc9
9. Marma AK, Berry JD, Ning H, Persell SD, Loyd-Jones DM. Distribution of 10-year and lifetime predicted risks for cardiovascular disease in US adults. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2006. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:8-14. http://doi.org/bh4d2s
10. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. Circulation 2009;119:3078-84. http://doi.org/d3fkkf
11. Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. Lancet 2008;371:1547-9. http://doi.org/c3g3p8
12. Sniderman AD, Holme I, Aastveist AA, Furberg CD, Walldius G, Jungner I. Relation of age, the apob/apoA-I ratio and the risk of fatal myocardial infarction: implications for primary prevention of cardiovascular disease. Am J Cardiol 2007;100:217-21. http://doi.org/cbc8dp
13. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease. J Am Coll Cardiol 2012;60:2631-9. http://doi.org/f2k9n2
14. Sniderman AD, Toth PP, Thanassoulis G, Pencina MJ, Furberg CD. Taking a longer term view of cardiovascular risk: the causal exposure paradigm. BMJ 2014;348:g3047. http://doi.org/7qq

15. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. BMJ 1981;282:1847-51. http://doi.org/bbspxx
16. Wald NJ, Simmonds M, Morris JK. Screening for future cardiovascular disease using age alone compared with multiple risk factors and age. PloS ONE 2011;6;e18742. http://doi.org/czwcj2
17. Nordestgaard BG, Adourian AS, Freiberg JJ, Guo Y, Mutendam P, Falk E. Risk factors for near-term myocardial infarction in apparently healthy men and women. Clin Chem 2010;56:559-67. http://doi.org/d3qw9m
18. Sposito AC, Alvarenga BF, Alexandre AS, Araújo AL, Santos SN, Andrade JM, et al. Most of the patients presenting myocardial infarction would not be eligible for intensive lipid-lowering based on clinical algorithms or plasma C-reactive protein. Atherosclerosis 2011;214:148-50. http://doi.org/c42p3g
19. Tunstall-Pedoe H. Starting statins for primary prevention of cardiovascular disease. Heart 2013;99:1547-8. http://doi.org/7qr
20. Hingorani A, Hemingway H. How should we balance individual and population benefits of statins for preventing cardiovascular disease? BMJ 2011;342:c6244. http://doi.org/c3czkz
21. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, 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. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45. http://doi.org/wwk
22. Taylor FC, Huffman M, Ebrahim S. Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. JAMA 2013;310:2451-2. http://doi.org/7qt
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581-90. http://doi.org/f2n8wp
24. Macchia A, Mariani J, Romero M, Robusto F, Lepore V, Dettorre A, et al. On the hypothetical universal use of statins in primary prevention: an observational analysis on low-risk patients and economic consequences of a potential wide prescription rate. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:449-59. http://doi.org/7qs