



Revista Argentina de Cardiología

ISSN: 0034-7000

revista@sac.org.ar

Sociedad Argentina de Cardiología
Argentina

Boissonnet, Carlos; Bluro, Ignacio M.

¿Los factores de riesgo clásicos son suficientes o se requieren estudios no invasivos?

Revista Argentina de Cardiología, vol. 78, núm. 1, enero-febrero, 2010, pp. 46-52

Sociedad Argentina de Cardiología

Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305326908011>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

¿Los factores de riesgo clásicos son suficientes o se requieren estudios no invasivos?

Agonista

CARLOS BOISSONNET^{MTSAC, 1}

En el área de la prevención y la epidemiología cardiovascular ha habido en las últimas décadas una profusión de información. El campo se ha tornado complejo y las opiniones son diversas.

En este contexto, quienes practicamos cardiología clínica en esta era de la medicina basada en la evidencia estamos en figurillas para aprehender la información existente y nos vemos obligados a comprender conceptos complejos de epidemiología y estadística, so pena de aceptar como correctas y como definitivas conclusiones que quizás disten de serlo. Esto, para muchos de nosotros, puede parecer árido y críptico.

La buena noticia para los cardiólogos clínicos de la segunda mitad del siglo XX y del siglo XXI es que ya sabemos de epidemiología bastante más de lo que imaginamos. Nos cabe la expresión de Sir Richard Doll, hace más de 20 años: “Aun sin saberlo, los interesados en la prevención de las enfermedades seguramente han practicado epidemiología”. (1)

Hecha esta introducción, me enfocaré en el tema. La pregunta es: ¿qué utilidad podrían prestar, en la práctica, los “nuevos” estudios no invasivos por sobre los factores de riesgo “clásicos”? Consideraré como factores de riesgo “clásicos” a aquellos incluidos en las ecuaciones de riesgo de uso universal (2) y como “nuevos” estudios a los restantes marcadores, dentro de los cuales se encuentran dos grandes grupos:

- a) Los humorales, donde se destaca la proteína C reactiva cuantitativa de alta sensibilidad.
- b) Los de imágenes, cuyos representantes más difundidos son la ecografía carotídea para medición del espesor miointimal y detección de placa y la tomografía coronaria multicorte para determinación de calcio coronario y detección de placa.

A continuación mostraré sucintamente que no hay razones para recomendar el uso de ninguno de los “nuevos” estudios no invasivos, para lo cual haré obligadamente varias aclaraciones y disquisiciones epidemiológicas (que no resultarán tan ajenas a los colegas lectores, así es que Sir Doll tenía razón!).

PRESUNCIÓN DE CAUSALIDAD Y SUS IMPLICACIONES. EL PELIGRO DEL “REFLEJO RIESGO-TERAPÉUTICO”

Desde el estudio Framingham se describieron diversos “factores de riesgo”, considerando como tal a cual-

quier elemento asociado con la aparición de enfermedad cardiovascular de modo estadísticamente independiente.

Sin embargo, esta generalización del término factor de riesgo es peligrosa, porque ha llevado con frecuencia a creer que la asociación estadística independiente de una exposición con un evento justifica de modo casi automático implementar tratamientos contra dicha exposición, considerando que ella es causa de la enfermedad. Esto es una falacia, que me permitirá nominar “reflejo riesgo-terapéutico”. Este “reflejo” puede llevar a importantes decisiones erróneas, como recientemente el Dr. Tajer reflejara en una de sus Cartas del Director. (3)

Austin Bradford Hill, en sus ya clásicos postulados, (4) aclaró que la fortaleza de una asociación exposición-evento (es decir, la magnitud de su riesgo relativo, *hazard ratio* u *odds ratio*) es sólo uno de los criterios para inferir una relación causa-efecto y los restantes son: consistencia (entre distintos estudios), especificidad, temporalidad (la exposición debe ser previa a la enfermedad), gradiente biológico (a mayor exposición, mayor daño), plausibilidad (existencia de teorías explicativas), coherencia (entre estudios epidemiológicos y de laboratorio), reversibilidad (experimental) y analogía (noxas similares, daños del mismo tipo). Ninguno de estos criterios es excluyente, pero el propio Hill indicó que el mayor soporte para la hipótesis de causalidad surge de la reversibilidad experimental: la reversión del efecto nocivo de un factor mediante una intervención experimental apropiada permite inferir (en casi todos los casos) que dicho factor cumple un papel activo, es decir, está en la cadena causal de la enfermedad, y no es una mera característica asociada.

Cabe agregar otro criterio putativo de causalidad, el de la “aleatorización mendeliana”. Consiste en analizar el riesgo del evento en cuestión en los sujetos con valores elevados de determinados marcadores a causa de variantes genéticas; se presume en estos casos que la exposición precede al evento (dado que el aumento del marcador ocurriría desde el nacimiento) y que la presencia o no de dicho polimorfismo genético se debe al “azar casi perfecto” del ordenamiento de los genes, (5) con lo cual se trataría de un modelo casi óptimo para analizar causalidad.

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología, CEMIC, Buenos Aires

FACTORES DE RIESGO: ¿CAUSALES O NO?

Siguiendo a Hill, han surgido enfoques conceptuales que nos protegen del “reflejo riesgo-terapéutico”. Estos enfoques parten de la citada premisa de que la relación causa-efecto entre una exposición y un evento no puede ser aceptada sólo sobre la base de estudios observacionales, sino que se requieren ensayos de intervención exitosos.

De dichos enfoques conceptuales tomaré el propuesto por Brotman y colaboradores. (6) Considera factor de riesgo a toda variable asociada de modo estadísticamente significativo con cierta evolución clínica (*outcome*), pero define que los factores de riesgo pueden ser independientes o no independientes (según si retienen o no su significación estadística cuando otros factores de riesgo conocidos se incluyen en el modelo) y causales o no causales (según si tienen o no una relación causal con la evolución clínica). A su vez, algunos factores de riesgo causales entran en la crucial categoría de “blanco terapéutico”, cuando pueden ser modificados a través de una intervención terapéutica exitosa y disponible para su aplicación. Estos autores consideran además la categoría de “marcador terapéutico”: aquella variable capaz de predecir una respuesta mayor o menor (en términos de riesgos relativos) a un tratamiento determinado.

Volviendo a los “nuevos” estudios no invasivos, cabe preguntar si alguno de ellos está midiendo un factor de riesgo causal o un blanco terapéutico. De ser así, estaría justificada su medición para indicar tratamiento específico. No tiene lógica aplicar esta pregunta a los métodos de imágenes (que no pretenden medir ningún elemento potencialmente causal, sino detectar directamente la presencia o no de enfermedad), pero sí a los estudios humorales, de los cuales sólo dos se han analizado en detalle bajo esta óptica: homocisteína y proteína C reactiva cuantitativa.

La homocisteína es claramente un factor de riesgo independiente, con un aumento esperable del riesgo de eventos coronarios proporcional al grado de aumento de homocisteína. (7) Sin embargo, diversos ensayos clínicos han descendido los valores de homocisteína mediante el tratamiento con folatos o vitaminas del complejo B, sin obtener reducción de los eventos vasculares. (8) Así, la homocisteína fue el primer candidato a factor de riesgo causal que fracasó, lo que indica que este aminoácido no se halla en la cadena causal de los eventos ateroscleróticos.

Se ha observado que las estatinas, eficaces para reducir el colesterol LDL y los eventos cardiovasculares, también reducen la proteína C reactiva. En función de esto, se ha planteado que, al menos en parte, las estatinas podrían obtener su beneficio clínico gracias a un efecto antiinflamatorio mediado por el descenso de dicho reactante de fase aguda. Sin embargo, esta hipótesis en el momento actual está en retroceso. Por un lado, un metaanálisis exhaustivo ha demostrado que el descenso de proteína C reactiva por estatinas se explica casi por completo por el des-

censo del colesterol LDL. (9) Este dato va fuertemente en contra de un papel activo de la proteína C reactiva, dado que el colesterol LDL cumple casi todos los postulados de Hill para ser considerado un factor de riesgo causal de enfermedad aterosclerótica. Por otro lado, en diversos estudios en sujetos con proteína C reactiva elevada debido a polimorfismos genéticos, realizados según el enfoque citado de “aleatorización mendeliana”, no se ha observado el aumento esperable de riesgo cardiovascular. (5)

Entonces, los “nuevos” marcadores humorales no califican para justificar su medición por este criterio: ninguno ha demostrado ser un factor de riesgo causal.

LA ATRACTIVA IDEA DE LOS MARCADORES TERAPÉUTICOS

No sólo los factores de riesgo causales son útiles: dentro de la categoría de “marcador terapéutico” de Brotman se incluye cualquier variable que identifique un subgrupo que obtenga mayor reducción de riesgo relativo ante cierta medida terapéutica; (6) así, podría justificarse su tratamiento incluso con un riesgo absoluto de eventos menor.

Hipotéticamente, un marcador terapéutico es capaz de detectar casos con alguna característica distintiva histopatológica o fisiopatológica, que lo hace más sensible al efecto de un tratamiento determinado. Por ejemplo, la elevación de un marcador inflamatorio plasmático podría hablar de una cantidad mayor de LDL modificada dentro de las células espumosas, lo que podría generar una reducción mayor de eventos clínicos a una misma reducción de colesterol LDL plasmático. La cantidad de hipótesis que se pueden tejer al respecto es enorme.

Este enfoque es realmente tentador, pero dista de haber sido demostrado. Nuevamente, el método más estudiado al respecto es la proteína C reactiva. En un análisis *post hoc* del ensayo AFCAPS-TEXCAPS se observó que el beneficio de la pravastatina se limitó al subgrupo con proteína C reactiva por encima de la mediana, (10) y el estudio JUPITER mostró una reducción de riesgo relativo con rosuvastatina en sujetos con proteína C reactiva ≥ 2 mg/L que fue superior a la esperable para el descenso de colesterol LDL obtenido. (11) Estos datos sugieren un efecto beneficioso más intenso de las estatinas en el subgrupo con mayor proteína C reactiva (con lo cual ésta pasaría a ser un marcador terapéutico). Sin embargo, se necesita mayor confirmación de esta idea, que incluya replicabilidad en otros estudios, y la inclusión de un grupo control con proteína C reactiva baja.

“NUEVOS” FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES QUE PUEDAN MEJORAR LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA

Hay aún otra posibilidad. Las normativas de prevención cardiovascular ponen gran énfasis en la estima-

ción de riesgo y sobre la base de esa estratificación de riesgo se decide la indicación e intensidad del tratamiento. En este sentido, podría ser de utilidad cualquier elemento agregado que tenga capacidad de mejorar la predicción de riesgo, como podrían serlo distintos métodos que detectan aterosclerosis subclínica o marcadores humorales, que han demostrado ser factores de riesgo independientes.

Sin embargo, los enfoques metodológicos vigentes exigen a los “nuevos” factores de riesgo, candidatos a esta aplicación, bastante más que la demostración de un riesgo relativo aumentado de eventos independiente de los factores de riesgo “clásicos”. (12) La Fuerza de Tareas de los Servicios Preventivos de los Estados Unidos ha establecido criterios al respecto, que destacan que el “nuevo” factor de riesgo debe tener una prevalencia relativamente alta y un valor pronóstico importante en los sujetos de riesgo intermedio y debe desplazar un número significativo de ellos hacia la categoría de riesgo superior. (13) Otro encuadre metodológico ha sido el de exigir al “nuevo” factor de riesgo la capacidad de mejorar la discriminación de los puntajes (*scores*) de riesgo, medida por el índice C (área bajo la curva ROC), (12, 14) lo cual requiere que el factor de riesgo candidato tenga fuerte peso pronóstico (aproximadamente, un riesgo relativo no ajustado de 10,0). (15)

Mediante ambos enfoques, el centrado en la recategorización de los sujetos en riesgo intermedio y el enfocado en la discriminación del modelo estadístico, ninguno de los “nuevos” factores de riesgo y marcadores de aterosclerosis subclínica puede ser recomendado para este uso, ni siquiera muchos tan ampliamente publicitados como el espesor miointimal carotídeo, el índice tobillo-brazo, la tomografía multicorte coronaria para medición de puntajes de calcio o detección de placa, la homocisteína y la proteína C reactiva cuantitativa. (13, 14)

CONCLUYENDO SOBRE EL PRESENTE E INTENTANDO ANTICIPAR EL FUTURO

Con la información actual, entonces, no puede sostenerse el uso de “nuevos” métodos no invasivos en prevención cardiovascular, en cualquiera de las tres situaciones teóricas de posible utilidad:

- Ninguno de ellos es un factor de riesgo causal que pueda ser tratado.
- Ninguno de ellos es un marcador terapéutico capaz de detectar subgrupos con mayor reducción de riesgo relativo ante algún tratamiento preventivo.
- Ninguno de ellos es un factor de riesgo independiente lo suficientemente fuerte como para guiar la estratificación de riesgo cuando se agrega a los elementos existentes.

El desarrollo en esta área es tan notorio que en el futuro mediano podemos esperar el conocimiento de

nuevos factores de riesgo que devengan en blancos terapéuticos, el desarrollo de herramientas de estratificación de riesgo que superen a las vigentes y, en particular, la detección de fascinantes marcadores terapéuticos que algún día muestren que la aterosclerosis es una enfermedad con múltiples subtipos diferentes, candidatos a tratamientos preventivos diferentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doll R. Preface. En: Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL, editors. Epidemiology in medicine. 1st ed. Boston/Toronto. USA/Canada: Little, Brown and Company; 1987. p. xi-xii.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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.
3. Tajer CD. Prevención de riesgos y riesgos de la prevención. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:242-9.
4. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
5. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008;359:1897-908.
6. Brotman DJ, Walker E, Lauer MS, O'Brien RG. In search of fewer independent risk factors. *Arch Intern Med* 2005;165:138-45.
7. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1203-12.
8. Mei W, Rong Y, Jinming L, Yongjun L, Hui Z. Effect of homocysteine intervention on the risk of cardiocerebrovascular events: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2009. [Epub ahead of print]
9. Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2003-9.
10. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
12. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2006;145:35-42.
13. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: A summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:496-507.
14. Scott IA. Evaluating cardiovascular risk assessment for asymptomatic people. *BMJ* 2009;338:a2844.
15. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004;159:882-90.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

Antagonista

IGNACIO M. BLURO¹

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en la Argentina y en el mundo, con aproximadamente un tercio de todos los decesos. Asimismo, las posibilidades de sufrir un evento cardiovascular a lo largo de la vida son del 50% para un hombre de 40 años y del 30% para una mujer de similar edad. (1) Por ello resulta de capital importancia identificar a los individuos de mayor riesgo a fin de implementar medidas terapéuticas de comprobada eficacia.

La estrategia más difundida en la actualidad es la estimación del riesgo global de sufrir un evento sobre la base de modelos estadísticos multifactoriales como el puntaje (*score*) de Framingham, entre otros. Sin embargo, estos instrumentos de predicción distan de ser perfectos y fueron diseñados con el propósito de determinar el riesgo global de una población más que el de un individuo particular.

En 1998 se publicó el puntaje de riesgo multifactorial más difundido, el puntaje de Framingham. (2) Se construyó a partir de factores de riesgo conocidos como el sexo y la edad del paciente, la presión arterial, los niveles de colesterol y los antecedentes de tabaquismo y diabetes. Analicemos brevemente cada una de las variables que dan lugar al puntaje de Framingham.

Presión arterial y colesterol: al comparar el grupo de los individuos sanos con los enfermos, vemos que la media de estas variables es diferente en cada uno de los grupos. Los enfermos (como grupo) son más hipertensos y más dislipidémicos que los sanos. Pero si tomáramos un valor al azar y quisiéramos decir con relativa certeza si ese valor corresponde a un individuo sano o enfermo no podríamos hacerlo y esto se debe a que, si bien las medias de los grupos difieren, existe una gran superposición en la distribución de las variables.

Tabaquismo: esta variable, a fin de simplificar, se ingresa en el modelo como dicotómica, fuma o no fuma. El costo de esta simplificación es la pérdida de información acerca de su intensidad, es decir, cuánto fuma. Por otra parte, la tasa de tabaquismo varía ampliamente en diferentes poblaciones. Al variar la prevalencia de un rasgo determinado, su relación con el evento se modifica. A modo de ejemplo, imaginemos una población en la que todos los individuos fuman y queremos determinar la relación del cigarrillo con el cáncer de pulmón. El factor de exposición (cigarrillo) está tan difundido entre los sanos como entre los controles; por lo tanto, daría la falsa impresión de que no hubiese asociación entre el cigarrillo y el cáncer.

Diabetes: al ingresar en el modelo como dicotómica sacrificamos información acerca de la intensidad y el tiempo de exposición a la variable.

Edad: es la única variable que se incorpora al modelo como continua; por lo tanto, el coeficiente β de la edad aumenta linealmente con la edad. Esto refleja el incremento de eventos cuanto mayor es la carga aterosclerótica y más tiempo estuvo expuesto el árbol arterial a todos los factores de riesgo. Sin embargo, el modelo le otorga a la edad un gran peso como factor de riesgo, lo que determina que otras variables pierdan importancia relativa. Así, el modelo predice que un hombre de 30 años diabético, dislipidémico y tabaquista tiene un riesgo menor que un hombre sano de 70 años. (3)

Sexo: el modelo ajusta de un modo diferente en hombres y mujeres; mientras que un hombre de 65 años sólo por tener la presión arterial en el límite superior de lo normal se clasifica de riesgo alto, una mujer de igual edad con una presión arterial sistólica de 200 mm Hg sería de riesgo moderado. (3)

Otros factores de riesgo: existen factores de riesgo como la obesidad, el sedentarismo, los antecedentes familiares de enfermedad aterosclerótica precoz y el estrés emocional, entre otros, que no son contemplados en la mayoría de los modelos de predicción de riesgo. En estos casos, cuando el determinante de riesgo clínicamente más trascendente no es tenido en cuenta o ponderado en la forma correcta, es esperable que el riesgo se subestime y se deba recurrir a otros medios de predicción.

Otro factor para tener en cuenta es la incidencia. Analicemos lo sucedido en el Women's Health Study: la tasa de eventos cardiovasculares a los 10 años fue del 1,4% en las mujeres de riesgo muy bajo, del 7,6% en las de riesgo bajo, del 14,7% en las de riesgo moderado y del 30,5% en las de riesgo alto. Es decir, la tasa de eventos observada se ajustó bien a la predicha por el instrumento de predicción. Sin embargo, el 68% de los eventos ocurrieron en la población de riesgo bajo. Esto se debe a que, al ser la mayoría de la población de riesgo bajo o moderado, incluso una incidencia de eventos baja determina una cantidad mayor de eventos en términos absolutos. (4) En tal sentido, Khot y colaboradores publicaron un análisis de más de 120.000 pacientes en el que cerca del 50% de los que sufrieron un evento cardiovascular presentaban un factor de riesgo o ninguno. (5) Por lo tanto, la mayor carga de enfermedad en términos absolutos está "oculta" en individuos en los cuales no se implementarían medidas de prevención.

¹Médico de Planta del Hospital Italiano de Buenos Aires

Estas consideraciones no pretenden de ninguna manera desacreditar la utilidad ni la importancia de los instrumentos basados en la presencia de factores de riesgo, sólo marcan algunas de sus limitaciones a fin de entender por qué su desempeño en el plano individual no es tan bueno como a nivel poblacional.

Por lo tanto, parece claro que necesitamos mejorar de algún modo nuestra capacidad de detectar precozmente a los individuos con mayores chances de sufrir un evento y así implementar medidas de probada eficacia en su prevención.

Para tal fin se ha propuesto determinar el riesgo de los pacientes no sólo sobre la base de la presencia de factores de riesgo, sino también en función de la detección precoz de aterosclerosis. (6, 7)

De este modo, la estrategia inicial para la estratificación de riesgo recae sobre los factores de riesgo tradicionales (sexo, edad, presión arterial, colesterol, diabetes y tabaquismo). Con la inclusión de estos factores de riesgo dentro de un modelo multifactorial de predicción como el puntaje de Framingham se pueden establecer diferentes grupos de riesgo. Un primer grupo de riesgo bajo constituido por los individuos con un riesgo a los 10 años menor del 10% de padecer un evento cardiovascular, sin factores de riesgo identificables ni antecedentes familiares de aterosclerosis precoz y un índice de masa corporal menor de 25. A estos pacientes no habría necesidad de realizarles estudios adicionales en los siguientes 5 años, al cabo de los cuales se debería reevaluar su condición. En el otro extremo de los pacientes asintomáticos situamos a los individuos con un riesgo de eventos a los 10 años mayor del 20% o que sean diabéticos, en los que deberían iniciarse medidas terapéuticas acordes con las guías de práctica clínica.

Entre estos dos extremos encontramos un gran número de pacientes (alrededor del 40% de la población) con un riesgo global de eventos a los 10 años de entre el 10% y el 20%. Todos estos pacientes con uno o más factores de riesgo no controlados deben recibir indicaciones acerca de la modificación de hábitos higiénico-dietéticos. No obstante estos cuidados, y sin llegar a ser pacientes de "riesgo alto", muchos de los individuos de este grupo sufrirán un evento cardiovascular. Por lo tanto, detectar la presencia de aterosclerosis subclínica en esta población ayuda a reestratificar el riesgo de muchos individuos, establecer nuevos objetivos terapéuticos y así reducir la incidencia de futuros eventos.

ÍNDICE TOBILLO-BRAZO

Es el cociente entre la presión arterial a nivel de la arteria humeral y de las arterias tibial anterior y posterior. Un índice tobillo-brazo (ITB) < 0,9 es un fuerte indicador de enfermedad vascular periférica (EVP). La EVP se asocia con enfermedad coronaria y su sola presencia determina un riesgo de muerte cardiovascular del 3% al año, riesgo similar al de los pacien-

tes con angina crónica estable. (8) Recientemente se publicó un metaanálisis que incluyó 24.955 hombres y 23.339 mujeres, en el cual un ITB < 0,9 se asoció con el doble de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y eventos coronarios mayores que en el grupo con ITB normal independientemente del puntaje de Framingham. La inclusión del ITB en la estratificación de riesgo determinó una recategorización del riesgo y, por lo tanto, una modificación en las recomendaciones terapéuticas en el 19% de los hombres y en el 36% de las mujeres. (9)

La medición del ITB posibilita, mediante un método sencillo, económico y reproducible, la detección de un grupo de pacientes de riesgo alto que habitualmente se encuentran subdiagnosticados. El mejor desempeño de este método se encuentra en pacientes mayores de 60 años, especialmente si presentan antecedentes de tabaquismo y cualquier tipo de dificultad en la marcha o molestia en los miembros inferiores, dado que la sintomatología típica de claudicación se presenta en sólo el 11% de los casos y que muchas veces los síntomas están enmascarados por la incapacidad de realizar ejercicio.

ESPESOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA

Al analizar los numerosos estudios epidemiológicos que estudiaron la relación entre el espesor íntima-media carotídea (EIM) y los eventos cardiovasculares encontramos que existe una gran heterogeneidad tanto entre la metodología de medición utilizada como en la forma de presentar los resultados, lo cual dificulta la comparación entre los diferentes estudios. No obstante, de todos los estudios se desprende que a mayor EIM aumenta el riesgo cardiovascular. Sin embargo, la pregunta correcta sería: al aumentar el EIM, ¿el riesgo de eventos cardiovasculares aumenta en forma independiente de los factores de riesgo tradicionales tanto como para situar a un individuo en un estrato de riesgo diferente que amerite un cambio en la conducta terapéutica? La respuesta a esta pregunta se desprende del Cardiovascular Health Study, en el que la tasa de infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV) ajustada por sexo, edad, presión arterial sistólica y diastólica, tabaquismo, fibrilación auricular y diabetes supera el 2% por año cuando el EIM es mayor de 1,4 mm. (10)

Un metaanálisis de ocho estudios epidemiológicos mostró que el riesgo relativo de IAM aumenta el 10% y el de ACV el 13% por cada 0,1 mm de incremento del EIM independientemente del sexo, la edad, el índice de masa corporal, la presión arterial sistólica y diastólica, el colesterol LDL, el tabaquismo y la diabetes. (11)

Esto significa que dentro de un estrato de riesgo intermedio de eventos cardiovasculares sobre la base de los factores de riesgo tradicionales existen individuos con diferentes EIM y que aquellos con EIM mayor de 1,4 mm tienen un riesgo de eventos superior al 2% anual.

Al ser la medición del EIM un estudio sencillo de realizar, relativamente económico y reproducible, es aceptable su utilización para la reestratificación de riesgo en individuos con riesgo intermedio de enfermedad cardiovascular mayores de 50 años, ya que en individuos menores la evidencia es menos firme.

PUNTAJE DE CALCIO

La detección tomográfica de calcio a nivel de las coronarias se correlaciona con el grado de enfermedad aterosclerótica observada en autopsias y se considera un indicador de la carga aterosclerótica. Asimismo, diversos estudios epidemiológicos mostraron que a mayor cantidad de calcio a nivel coronario, mayor es el riesgo de eventos cardiovasculares independientemente de los factores de riesgo tradicionales. Incluso demostró que tiene la capacidad de reclasificar a los pacientes de riesgo moderado por puntaje de Framingham en riesgo bajo o alto. (12)

Sin embargo, existen importantes reservas acerca de la conveniencia de utilizar esta tecnología como método de rastreo en pacientes asintomáticos, ya que la radiación que requiere no es despreciable. Al mismo tiempo, se desconoce si una terapéutica guiada por la detección de calcio a nivel coronario implicaría una reducción de eventos. Incluso existe el riesgo de que la sola presencia de calcificaciones coronarias deriven en procedimientos invasivos innecesarios. (13)

CONSIDERACIONES FINALES

Tradicionalmente, la forma de evaluar la capacidad de discriminación de una prueba diagnóstica fue el área bajo la curva ROC. Si bien existe evidencia de que la detección de aterosclerosis subclínica mediante los métodos comentados aumenta en forma estadísticamente significativa el área bajo la curva ROC, es probable que tal aumento no sea de impacto clínico, dado que para ver un aumento sustancial en la capacidad de discriminación de un método mediante la curva ROC el *odds ratio* de la variable de interés entre el grupo de sanos y enfermos debería ser mayor de 50 y esa magnitud de diferencia no es de observación frecuente en la población general. (14) Por lo tanto, recientemente se plantearon nuevas formas de determinar la capacidad de discriminación de un método, como la mejora de reclasificación global (*net reclassification improvement*) y la mejora de discriminación integral (*integrated discrimination improvement*). (15) Diferentes trabajos demostraron, aplicando estas medidas, que el uso del EMI, el ITB y el puntaje de calcio contribuyen a determinar de un modo más preciso el riesgo de eventos cardiovasculares. (9, 12, 16)

Podemos decir entonces que la detección de aterosclerosis subclínica aporta información sustancial agregada a los factores de riesgo tradicionales. La detección precoz de enfermedad indica que ese indivi-

duo tiene un riesgo mayor de eventos en forma independiente de los factores de riesgo tradicionales. Sin embargo, desconocemos, aún, si indicar un tratamiento más agresivo sobre la base de la detección precoz de aterosclerosis conlleva una reducción de los eventos y menos aún si esta estrategia es costo-efectiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89-92.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
3. Cavanaugh-Hussey MW, Berry JD, Lloyd-Jones DM. Who exceeds ATP-III risk thresholds? Systematic examination of the effect of varying age and risk factor levels in the ATP-III risk assessment tool. *Prev Med* 2008;47:619-23.
4. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
5. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904.
6. Greenland P, Smith SC Jr, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: Role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001;104:1863-7.
7. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al; SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient—Part III: Executive summary of the screening for heart attack prevention and education (SHAPE) task force report. *Am J Cardiol* 2006;98:2H-15H.
8. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, et al; REACH Registry Investigators. One year cardiovascular event rates in outpatient with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-206.
9. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality. *JAMA* 2008;300:197-208.
10. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
11. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Thickness: A systematic review and meta-analysis prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media. *Circulation* 2007;115:459-67.
12. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: The St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:158-65.
13. Bonow RO. Clinical practice. Should coronary calcium screening be used in cardiovascular prevention strategies? *N Engl J Med* 2009;361:990-7.
14. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004;159:882-90.
15. Cook N, Ridker P. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: The role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009;150:795-802.

16. Bard RL, Kalsi H, Rubenfire M, Wakefield T, Fex B, Rajagopalan S, et al. Effect of carotid atherosclerosis screening on risk stratification during primary cardiovascular disease prevention. *Am J Cardiol* 2004;93:1030-2.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

RÉPLICA DEL AGONISTA

Coincido con el Dr. Bluro cuando expresa que la predicción pronóstica basada en los factores de riesgo “clásicos” es imperfecta y cuando indica en su párrafo final que no hay evidencia de que la detección de la aterosclerosis subclínica sea efectiva para guiar el tratamiento preventivo.

Sin embargo, surgen diferencias cuando hace su enfoque principal en uno de los aspectos centrales sobre los que me explayé en mi exposición. Me refiero al interrogante de si los “nuevos” métodos no invasivos son capaces, o no, de mejorar la estratificación pronóstica en un punto tal que con su aplicación se pueda reclasificar a un número significativo de sujetos. Para sostener su argumento a favor de dicha aplicación de estos métodos, cita publicaciones que indican cómo ellos son predictores pronósticos independientes y cómo en algunos casos mejoran la capacidad discriminativa en agregado a los puntajes de riesgo habituales.

Lo llamativo del caso es que estas referencias bibliográficas utilizadas por el Dr. Bluro están incluidas (junto con muchas otras) dentro de los artículos citados por las revisiones de la Fuerza de Tareas de los Servicios Preventivos de los Estados Unidos (13) y del Dr. Scott, (14) que incluí en mi ponencia, las que concluyen exactamente lo contrario: no puede preconizarse el uso de ninguno de los “nuevos” métodos no invasivos con este fin.

Esta diferencia de opinión probablemente surja de un diferente grado de exigencia metodológica. En otras palabras: bajo el escrutinio de examinadores estrictos, que no tengan conflictos de intereses significativos, y considerando toda la información disponible, no puede recomendarse el uso de estos métodos en el momento actual. Quizás este abordaje pueda parecernos demasiado severo, pero es el que corresponde, si nuestra intención es practicar medicina basada en la evidencia.

Dr. Carlos Boissonnet

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

Coincido con el minucioso análisis realizado por el Dr. Boissonnet acerca de que ni los marcadores humorales ni los “nuevos factores de riesgo” han mostrado que agreguen un valor sustancial a la predicción de riesgo cardiovascular. Sin embargo, el planteo realizado no reside en el valor de nuevos factores de riesgo, sino más bien en la detección de la enfermedad aterosclerótica en sus estadios iniciales.

La mera presencia de factores de riesgo no es un determinante de enfermedad, ni su ausencia excluye la posibilidad de su existencia. Por lo tanto, restringir el análisis a si los factores de riesgo son causales o no limita nuestra capacidad de detectar individuos con daño vascular. Es probable que en individuos de riesgo bajo no sea posible detectar enfermedad, mientras que la tasa de daño vascular sea elevada entre los de riesgo alto. Sin embargo, la presencia de aterosclerosis subclínica en individuos de riesgo moderado tiene la capacidad de reestratificar el riesgo de eventos cardiovasculares y así ajustar el tratamiento. La cuestión fundamental reside en elegir adecuadamente el grupo de interés y el método mediante el cual se recategorizará el riesgo. Respecto del método a utilizar, debe estar validado, estandarizado, ser reproducible y, sobre todo, no entrañar riesgos reales ni potenciales. Respecto del individuo, debe existir una duda real acerca de cuál es la conducta apropiada a seguir.

En un enfoque amplio se podría plantear la determinación de la presencia de aterosclerosis subclínica en todos los individuos de riesgo intermedio. Probablemente este enfoque sea demasiado abarcador y no resulte costo-efectivo. Un enfoque más restrictivo y razonable a mi parecer sería buscar enfermedad silente en los individuos de riesgo intermedio que presenten un factor de riesgo alterado en forma muy significativa o que presenten uno o más factores de riesgo no contemplados en los puntajes de riesgo tradicionales. Sin embargo, como ya se comentó, aún debe determinarse si regir las indicaciones y los objetivos terapéuticos por la presencia de aterosclerosis subclínica resulta, en primer lugar, efectivo y en segundo lugar costo-efectivo.

Dr. Ignacio M. Bluro