

MÓDULO 1 LECCIÓN 5

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo y son responsables de aproximadamente **16,7 millones de muertes al año**, la mayoría de **infarto de miocardio y accidente cerebrovascular**. Si las tendencias actuales continuaran, para el 2020 se espera que las muertes alcancen aproximadamente 25 millones por año. Si tenemos en cuenta las manifestaciones de la enfermedad cardiovascular asintomática (como por ejemplo el daño cardíaco en hipertensión) se estima que **128 millones** de personas estarían involucradas (figura 1). La mayor carga de las enfermedades cardiovasculares es atribuible no tanto a la mortalidad, sino a los eventos cardiovasculares no fatales y sus consecuencias a largo plazo¹. El crecimiento en la incidencia de estas enfermedades está relacionado principalmente con el aumento de la mediana de supervivencia y la aparición de factores de riesgo en los países en desarrollo.

La mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular está relacionada con el aumento de factores de riesgo individuales. La **hipertensión**, que fue identificada por la Organización Mundial de la Salud como una de las principales causas prevenibles de muerte prematura, estaba presente en cerca de **972 millones de personas en todo el mundo en el año 2000** y se espera que llegará a involucrar a **1.560 millones de personas para el año 2025**². Se estima que habrá un incremento similar también por la alta prevalencia de diabetes.

Los tres principales factores determinantes de muerte en los países industrializados son la **hipertensión, el tabaquismo y la hipercolesterolemia**, y una tendencia similar está surgiendo incluso en países en desarrollo

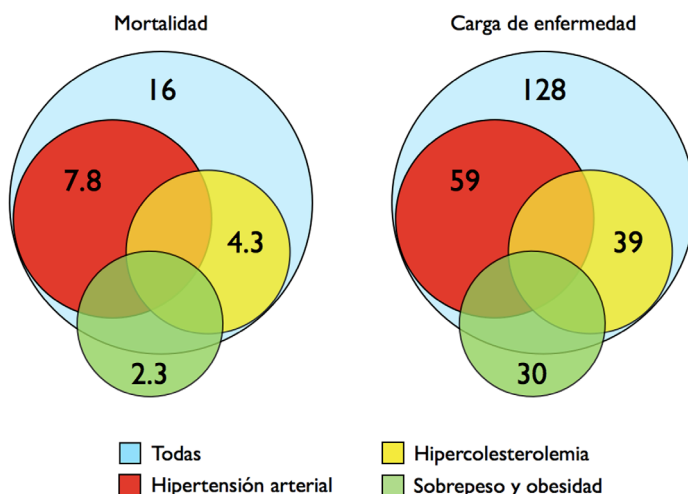


Figura 1. Mortalidad y carga de enfermedad debida a enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo mayores por sujetos > 30 años. Los números de muertes (a la izquierda) o de carga de enfermedad (a la derecha) se presentan en millones (modificada de Dahlöf)¹.

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

económico (la prevalencia de la obesidad y la hipercolesterolemia han demostrado tener una correlación significativa con el aumento del producto interior bruto). No sólo está aumentando la prevalencia de factores de riesgo individuales, sino también de aquellos que se presentan de forma simultánea. La prevalencia del síndrome metabólico, un conjunto de factores de riesgo relacionados con la obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia y resistencia a la insulina, aumentó en un 34% en los últimos 10 años.

Se demostró que los factores de riesgo, si están presentes juntos, aumentan la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular mucho más que la suma de los resultados. Ya que interactúan entre ellos, una reducción moderada de varios factores de riesgo reduce el riesgo cardiovascular más que el control óptimo de uno solo de ellos. Este concepto ha sido confirmado por los resultados del estudio COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation). Este estudio, realizado en pacientes con angina estable e isquemia miocárdica, mostró que el tratamiento farmacológico combinado con la intervención del estilo de vida es tan eficaz en la reducción de los eventos cardiovasculares combinados (muerte, infarto de miocardio, ictus) como la revascularización percutánea; es decir, que corregir los factores de riesgo cardiovasculares tiene la misma eficacia pronóstica que el tratamiento endovascular en una arteria³. También se ha observado que la mayoría de los eventos cardiovasculares no aparecen en el número limitado de personas con alto riesgo (que generalmente se identifican y se tratan con mayor facilidad), sino en los que tienen riesgo intermedio, una categoría que a menudo los clínicos subestiman y tratan como si fuera de bajo riesgo.

Desde la publicación del tercer informe del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP III) en el año 2001⁴ y de otras guías, el cálculo del riesgo absoluto se sitúa en la base de las indicaciones para la elección del tratamiento. La predicción del riesgo ha asumido un papel central en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, porque permite cuantificar el daño de la coexistencia de múltiples factores de riesgo, identificar éstos y tratarlos en consecuencia, así como también aumentar el grado de concienciación y la motivación del paciente para cumplir el tratamiento y mantener un estilo de vida saludable. La capacidad de cuantificar el riesgo cardiovascular absoluto es un logro reciente determinado por el resultado de décadas de investigación sobre los factores de riesgo y por el desarrollo en los últimos años de nuevos métodos estadísticos.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

A principio del siglo XIX, cuando se descubrieron, la aterosclerosis y las enfermedades relacionadas con ella se consideraban el resultado inevitable del envejecimiento. Al final del siglo XIX se planteaba la hipótesis de que la hipertensión podía estar en relación con la aterosclerosis, pero no estaba claro si como causa o consecuencia. En la primera mitad del siglo XX los investigadores centraron su atención en el posible papel de la alimentación en el proceso aterosclerótico y, después de varias investigaciones en animales, surgió la idea de que una dieta rica en grasas saturadas podía acelerar el proceso de la aterosclerosis. Sin embargo, por otra parte se mostró claramente que las enfermedades cardiovasculares no podían estar relacionadas con un solo factor de riesgo y, como ya se había demostrado para otras enfermedades, era probablemente expresión de la coexistencia de varios factores de riesgo al mismo tiempo.

En aquellos tiempos, sin embargo, el conocimiento en el campo de la epidemiología cardiovascular se redujo a una serie de estudios sobre mortalidad o a ensayos clínicos en pacientes que ya tenían enfermedad cardiovascular. Poco o nada se sabía del carácter causal de la enfermedad cardiovascular, ni el papel que los factores como la hipertensión o el colesterol podían jugar.

Para tratar de paliar esta carencia, en 1920, un cardiólogo llamado Sir James Mackenzie comenzó lo que habría resultado ser un estudio epidemiológico de cohorte a largo plazo sobre toda la población de la ciudad de St. Andrews, Escocia. Sin embargo, Mackenzie cesó sus actividades unos años después del inicio del estudio, por lo que nunca fue terminado. Un estudio de este tipo tenía que seguir una población muy grande para un número significativo de años y era muy claro que todo esto no podía ser dejado en manos

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

de un solo investigador sino que necesitaba del apoyo en términos de organización y económicos de muchas entidades.

EL ESTUDIO DE FRAMINGHAM

En este espíritu, y con el creciente interés sobre las enfermedades crónicas, desde 1947 el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos comenzó a planear la ejecución de un estudio epidemiológico a largo plazo con el fin de comprender mejor la enfermedad hipertensiva y arteriosclerótica. La hipótesis era que en su fisiopatogenia no intervenía una sola causa, sino que eran el resultado de varios factores que cooperaban (negativamente) en el individuo. De ahí surgió la idea de estudiar a una población libre de signos de enfermedad cardiovascular y seguirla durante un período suficiente de tiempo en el cual se pudieran desarrollar eventos cardiovasculares y, por lo tanto, poder hacer una comparación entre los sujetos que desarrollaban la enfermedad y los que no. Aunque desde el punto de vista epidemiológico hubiese sido más correcto conducir el estudio en diferentes zonas del país al mismo tiempo para incrementar la diversidad y la representatividad de la población, desde el punto de vista logístico esto habría sido prácticamente imposible. Por esta razón, habiendo tenido participación anterior en un estudio de la comunidad sobre tuberculosis, fue elegida para el estudio la **ciudad de Framingham**, un pequeño pueblo al oeste de Boston, que en los años 1950 contaba con unos 28.000 habitantes. Gracias a un esfuerzo ejemplar de planificación y de organización, en el año **1948 comenzó el estudio**; se evaluaron **6600 individuos con edad entre 30 y 59 años**, cada uno de los cuales fue sometido a estudio detallado: **anamnesis, exploración física completa, análisis de sangre, radiografía de tórax y electrocardiograma de 12 derivaciones**. Al final se incluyeron en el estudio **5209 sujetos**. El diseño preveía examinar a cada paciente cada 2 años por un periodo que se esperaba sería llevado a 20 años de seguimiento. **Los resultados se publicaron en 1951**: aunque el seguimiento era todavía muy corto (sólo 4 años), **ya se hizo evidente que los eventos coronarios ocurrían el doble de frecuencia en los hombres más que en las mujeres y que se asociaban fuertemente con la hipertensión y la hipercolesterolemia; menos clara estaba la relación con el sobrepeso**⁵. Dos años más tarde se reveló la asociación con el hábito de fumar. Dawber introdujo en **1966** el concepto de **"factor de riesgo"**, que se refiere a las características que han demostrado estar fuertemente asociadas con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria, a decir la **hipercolesterolemia, la hipertensión, el sobrepeso, el sedentarismo, el tabaquismo y la diabetes**. Ya había sido observado que, cuando estos factores estaban presentes al mismo tiempo, la susceptibilidad del sujeto a presentar complicaciones coronarias era significativamente mayor. La posibilidad de modificar estos factores sugería que la enfermedad cardiovascular era un campo donde se podía actuar con fuerza en el sentido de la prevención primaria.

En **1971** se agregó una nueva cohorte (**el Estudio Offspring**) formada por **5124 varones (con sus cónyuges) descendientes de los miembros de la cohorte original**. El seguimiento de la primera y segunda cohortes arrojaron resultados de suma importancia sobre los principales factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular y sobre la historia natural de ésta. Si bien estaba clara la naturaleza multifactorial de la enfermedad, no se sabía como se interrelacionaban factores genéticos y ambientales. Por este motivo, en **2002 se formó una tercera cohorte de 4095 sujetos con los descendientes de la tercera generación (Third Generation Study)**, con el objetivo de continuar la búsqueda de factores de riesgo ambientales y genéticos relacionados con la enfermedad cardiovascular (y no sólo con ésta) en tres generaciones, y poner a disposición de la comunidad científica una base de datos genéticos y fenotípicos, así como el ADN de los sujetos de la tercera cohorte⁶. **Los sujetos de la tercera cohorte** fueron sometidos no sólo a historia clínica, exploración física y electrocardiograma, sino también a una serie de pruebas para la búsqueda de signos de aterosclerosis subclínica, en particular **ecocardiograma, tonometría arterial, evaluación de la función endotelial en arteria humeral y espirometría**. Un subgrupo también ha dado su consentimiento a ser sometido a tomografía computarizada (TC) para la valoración del **calcio coronario y de la aorta torácica y abdominal**. Una primera comparación entre las características de la tercera generación y las de la cohorte original demostró que los sujetos de la tercera generación tenían menos hábito de fumar, menor presión arterial (con una proporción mayor de

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

personas en tratamiento), niveles menores de colesterol y mayor masa corporal, especialmente entre los hombres.

EL PROYECTO NORTH-KARELIA (FINRISK)

En finales de los años 1960 Finlandia era el país con la mayor tasa de mortalidad coronaria en el mundo. Para tratar de explicar este fenómeno y realizar una campaña de prevención (sobre la base de lo que ya había descubierto el Estudio de Framingham) se inició en 1972 un proyecto piloto en la región de Karelia del Norte. Parte del proyecto incluía un estudio epidemiológico exhaustivo sobre la población. Después de un período inicial de cinco años (1972-1977), el trabajo de prevención había sido implantado gradualmente a nivel nacional⁷. La población se evaluaba cada cinco años, en un principio para supervisar los efectos del proyecto de prevención. Posteriormente, el estudio pasó a formar parte del proyecto de la Organización Mundial de la Salud denominado MONICA (Multinational mONitoring of trends and determinants In CARDiovascular disease – 1982-1992) y fue nombrado Estudio Nacional FINRISK, con el objetivo de controlar la evolución de los factores de riesgo a nivel nacional (1997-2002).

El proyecto North-Karelia fue una amplia intervención basada en acciones sobre la comunidad y apoyo a los cambios higiénico-dietéticos. El objetivo principal fue la prevención del riesgo cardiovascular reduciendo colesterol total, presión arterial y tabaquismo. Las intervenciones puestas en marcha requirieron la colaboración de los servicios de salud pública, de organizaciones no gubernamentales, de la industria y de los medios de comunicación; el resultado fue la reducción hasta un 80% del riesgo coronario. Más de la mitad de la disminución sustancial de la mortalidad y de la incidencia del primer evento coronario en Finlandia se debe a la reducción importante de los factores de riesgo, en particular de los niveles de colesterol total. Los resultados de este esfuerzo de salud pública han confirmado la importancia del cambio del estilo de vida antes de la terapia médica, proporcionando la base para la aplicación de campañas de salud pública a nivel mundial.

EL PROYECTO MONICA

En el otoño de 1979 se celebró en Bethesda una conferencia del National Heart, Lung and Blood Institute estadounidense centrada en la reducción de la tasa de mortalidad de la enfermedad coronaria. Al parecer, en los últimos 10-15 años la epidemia había comenzado a declinar. Pocos datos había para explicar este fenómeno. Estaban implicados la prevención primaria mediante la reducción de factores de riesgo, en especial el tabaquismo y el colesterol, gracias a las intervenciones de salud pública; la mejora de la gestión hospitalaria del síndrome coronario agudo; una mejor prevención secundaria a través de maniobras de revascularización y de terapia médica. Sin embargo, había pocos datos para cuantificar el peso de cada uno de estos factores en la reducción de la mortalidad cardiovascular. Para responder a esta pregunta, y para disipar la sospecha de que la supuesta reducción de la mortalidad cardiovascular era en realidad debida a errores en las definiciones en los registros de mortalidad, entre 1979 y 1982 la Organización Mundial de la Salud elaboró un protocolo denominado MONICA antes aludido, con el objetivo de medir durante 10 años en poblaciones definidas la evolución de la tasa de eventos coronarios y su mortalidad, las tendencias de los factores de riesgo y las del tratamiento del síndrome coronario agudo⁸. Se recogieron datos de 38 poblaciones en 21 países de 4 continentes, con una población total observada de cerca 15 millones de personas de ambos sexos entre 25 y 64 años. Quedaron fuera del estudio los países que no podían garantizar las herramientas de diagnóstico y la organización adecuada (por lo tanto los resultados del proyecto MONICA no son generalizables a nivel mundial). Los datos de la conclusión final del seguimiento mostraron que la disminución de la mortalidad cardiovascular al actuar sobre los factores de riesgo y cambios en el estilo de vida era altamente significativa, pero no estaba clara la existencia de otras causas o factores de riesgo suficientemente fuertes para justificar un descenso hasta el 70% de mortalidad en 20-30 años. El proyecto MONICA no pudo dar una explicación definitiva de estos datos; incluso se publicó un análisis en el que parecía haber poca relación entre la reducción de la mortalidad y la tendencia de los factores de riesgo. Estudios posteriores en varias poblaciones mostraron que

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

aproximadamente la mitad se debía a la reducción de los factores de riesgo y la otra mitad al uso de nuevas terapias (prevención secundaria, tratamiento agudo del infarto del miocardio o de la angina inestable, insuficiencia cardíaca, revascularización y otros). El porcentaje restante de mejoría en la supervivencia no explicada por los modelos utilizados hasta ahora deja espacio para el concepto de que hay otros factores (genéticos o ambientales) no reconocidos todavía. En segundo lugar, varios análisis a largo plazo de las tendencias de los factores de riesgo han demostrado que, aunque se ha conseguido reducir los valores de presión arterial, colesterol y tabaquismo (éste solo en los hombres), la proporción de sobrepeso y obesidad y el consumo del alcohol están aumentando en todo el mundo. Este hecho puede haber comprometido el potencial beneficio proporcionado por un mejor control de los factores de riesgo tradicionales^{7,9}.

Los grandes estudios de población que hemos presentado aquí (y otros más pequeños) tuvieron enorme importancia para poder definir los principales determinantes de las enfermedades cardiovasculares. También mostraron que las medidas de prevención primaria pueden reducir significativamente la mortalidad y la morbilidad asociadas a éstas. El siguiente paso consistió en formular algoritmos para combinar estos conocimientos y desarrollar herramientas para los clínicos lo más simples y sencillas posible para identificar el perfil de riesgo del paciente y actuar eficazmente en términos de prevención primaria. Conocer las herramientas estadísticas sobre las que está basada la valoración de estos algoritmos es esencial para entender cómo funcionan, interpretarlos correctamente y también para leer críticamente lo que será publicado sobre la evaluación del riesgo cardiovascular.

HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS

Cuantificar la probabilidad de una enfermedad requiere de ciertas condiciones: primero, la disponibilidad de datos fiables que indican las tasas de incidencia de la enfermedad; segundo, el conocimiento de un número de factores de riesgo para evaluar su asociación con la incidencia de la enfermedad. Tercero, la disponibilidad de métodos estadísticos para cuantificar las mejoras que puede ofrecer un modelo de predicción en relación con otro. Por último, la utilidad de los algoritmos de predicción de riesgos debe ser valorada en el contexto clínico, teniendo en cuenta la extensión y la severidad de la enfermedad en estudio, la disponibilidad de tratamientos seguros y eficaces para prevenirla y la valoración de la rentabilidad clínica y económica de la aplicación de estas terapias a diferentes segmentos de la población. Sólo en los últimos años hemos llegado a disponer de todos estos elementos.

Cuando no se tenía la posibilidad de cuantificar el porcentaje del riesgo absoluto, las guías se basaban en el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular expresado por los niveles elevados de colesterol y presión arterial. El riesgo relativo estima la diferencia en el riesgo de un individuo con un factor de riesgo particular en comparación con otro sujeto sin ese factor. Un riesgo relativo de 2 indica que el portador del factor de riesgo particular tiene el doble de probabilidades de desarrollar la enfermedad en comparación con una persona sin ese factor de riesgo. Sin embargo, aunque aparentemente intuitivo, el concepto de riesgo relativo se presta a malentendidos: un valor bajo puede conducir a la subestimación del riesgo, pero si la incidencia de la enfermedad es muy alta también un riesgo relativo bajo puede ser muy importante. Por el contrario, un valor muy alto puede conducir a sobreestimar el riesgo real, si la enfermedad a que se refiere tiene baja incidencia.

Por esta razón, la atención de los investigadores se dirigió a la estimación del riesgo absoluto, que podía ser más fácil de entender tanto por los médicos como por los pacientes.

El riesgo absoluto, aunque es más directo, debe ser interpretado correctamente. Un riesgo de 9% a los 10 años significa que, sobre 100 pacientes con el mismo perfil de riesgo, 9 dentro de 10 años experimentarán un evento y los otros 91 no. La labor del terapeuta es comprender la base probabilística de la estimación de riesgo y del peso de otros factores como la obesidad o la presencia de daño orgánico subclínico, que puede ayudar a entender si al final de 10 años ese paciente será más fácilmente incluíble en el grupo de pacientes que hubieran desarrollado la enfermedad o en el grupo que no lo hizo. Estos factores adicionales no se han incorporado en la mayoría de los algoritmos para calcular el riesgo, porque no contribuyen de forma significativa a la mejora de la capacidad predictiva de los factores tradicionales. Al mismo tiempo, un riesgo

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

absoluto inferior al 5% a los 10 años (generalmente considerado de “bajo riesgo”) no es equivalente a 0 de riesgo, especialmente en el contexto de sujetos con alta esperanza de vida, en los que el riesgo con la edad podría aumentar considerablemente.

Demostrar que una puntuación de riesgo se asocia de manera estadísticamente significativa con el evento de interés es imprescindible, pero no suficiente para evaluar su utilidad. Hay varios métodos para evaluar la fiabilidad y utilidad de los modelos de estimación del riesgo.

DISCRIMINACIÓN

La discriminación es la capacidad de un modelo estadístico de separar los sujetos que desarrollan un evento de los que no lo desarrollan. La medida de referencia de la discriminación suele ser la variable estadística “C”, similar al área bajo la curva utilizada en las pruebas de diagnóstico; es una función combinada de la sensibilidad y la especificidad del modelo. En el caso específico de la cuantificación del riesgo cardiovascular, el valor de C expresa la probabilidad de que una persona que desarrolla un evento cardiovascular (caso) tenga una probabilidad de riesgo superior a aquella estimada para una persona que no desarrolla eventos (no-caso). Un valor de C de 0,80 indica que un caso tiene 80% de probabilidad de tener mayor riesgo que un no-caso. El valor de C se puede situar entre 1,0 (discriminación perfecta) y 0,5 (equivalente a lanzar una moneda al aire); se consideran valores aceptables entre 0,70 y 0,80, óptimos entre 0,80 y 0,90. Un valor de C alto no es todavía suficiente para declarar el buen funcionamiento de un algoritmo. Muestra sólo que puede ordenar adecuadamente el rango de riesgo para los casos y los no-casos, pero no cuánto de grande es la diferencia entre los dos ni tampoco si la estimación prevista por el baremo es similar a la observada en la realidad.

Una característica del C-estadístico es que sólo puede aumentar mediante la introducción en el modelo de factores con riesgo relativo muy alto (> 9) o, alternativamente, las combinaciones de factores de riesgo independientes (como en efecto en todos los modelos validados de puntuación).

LA CALIBRACIÓN

La calibración mide cuánto está la estimación en relación con el riesgo observado. Al presentar el análisis de la calibración, la población se divide generalmente en cuartiles de pronóstico de riesgo y se compara con el número de eventos observados. La medida estadística utilizada para comprobar la calibración es la prueba de χ^2 de Hosmer-Lemeshow. Valores pequeños indican generalmente calibración buena; un valor de $p > 0,05$ indica escasa calibración. Cuando un modelo de riesgo muestra discriminación buena, pero al mismo tiempo subestima o sobrestima sistemáticamente el riesgo en la nueva población, puede ser recalibrado. A menudo este procedimiento es necesario cuando se intenta aplicar un baremo creado sobre una población específica a otra (por ejemplo la validación del baremo de Framingham en población europea o japonesa).

EL CRITERIO DE INFORMACIÓN DE BAYES

Otras pruebas, como el cociente de probabilidades y el Criterio de Información de Bayes se utilizan para determinar si el modelo predice el riesgo de incidencia de la enfermedad mejor que el caso y si, al mismo tiempo, la adición de nuevos factores de riesgo a un modelo base proporciona una mejor predicción del riesgo de que el modelo básico solo. El Criterio de Información de Bayes añade una sanción por el uso de múltiples variables en un modelo, por lo que la ventaja debida a la mejora en el poder de predicción será mayor que la desventaja debida a usar un modelo más complicado.

ANÁLISIS DE LA RECLASIFICACIÓN DEL RIESGO

Un análisis más reciente sobre los nuevos modelos es la medida de la proporción de individuos que pasan de una clase de riesgo (basada en el primer modelo) a otra (basada en el modelo que se está probando). Al-

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

gunas de estas reclasificaciones serán obviamente apropiadas, otras inapropiadas. Los parámetros estadísticos utilizados son la **mejora de reclasificación neta**, que indica con qué mayor frecuencia se producen **reclasificaciones apropiadas que inapropiadas**. Otro parámetro es el **índice de discriminación integrada**, que indica hasta qué punto una persona se mueve a lo largo del continuo de riesgo previsto. A menudo, los modelos tienen una reclasificación neta importante, pero si el índice de discriminación integrada está bajo significa que en promedio la diferencia en el riesgo estimado en el mismo sujeto entre el viejo y el nuevo método es baja. Esto significa que la reclasificación involucró sujetos que estaban en la frontera entre una clase de riesgo y la otra y que, en última instancia, depende en gran medida del punto de corte considerado.

La creación, validación y verificación de algoritmos para predecir el riesgo es muy compleja. Más allá de las consideraciones estadísticas, antes de ser adoptado un modelo debe demostrar su utilidad clínica, la eficacia en la mejora de resultados en la población y, en definitiva, su viabilidad en términos de costo-efectividad¹⁰.

ALGORITMOS PARA LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL

Los algoritmos de estimación de riesgo se han desarrollado en paralelo con el desarrollo de la ciencia estadística de los modelos de pronóstico. Los instrumentos presentados son medidas de la validez y exactitud de estos algoritmos.

BAREMO DE RIESGO DE FRAMINGHAM

El **algoritmo de Framingham** se basa en los datos del Framingham Heart Study; la población del estudio tenía entre 30 y 74 años de edad y una mediana de seguimiento de unos 12 años⁵.

El primer algoritmo de riesgo de Framingham fue propuesto en 1991¹¹. Se basa en datos de la cohorte original y en los de la cohorte de segunda generación (Framingham Offspring Study) recogidos hasta el año 1984. Quedaron excluidos de la ecuación los pacientes con historia de enfermedad cardiovascular y cáncer. Se desarrollaron ecuaciones diferentes para predecir el **riesgo absoluto a los 10 años de enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, muerte por cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular y muerte por enfermedad cardiovascular**. Los factores de riesgo considerados son **edad, sexo, colesterol total, HDL-colesterol, presión arterial y tabaquismo**. El algoritmo para predecir el riesgo de enfermedad coronaria (fatal y no fatal) es actualmente el más utilizado a nivel mundial y ha sido validado, con los ajustes de calibración necesarios, incluyendo el Mediterráneo y Asia. **Es el baremo recomendado en las directrices de práctica clínica estadounidenses para estratificar el riesgo del paciente y guiar el tratamiento de los factores de riesgo**. La precisión del algoritmo es aceptable en las poblaciones con incidencia de enfermedad coronaria similar a la de los EE.UU. (como Australia y Nueva Zelanda), mientras que tiende a sobreestimar el riesgo (en algunos casos significativamente) en poblaciones de bajo riesgo (como el sur de Europa). La proporción predicción/observado varía desde 0,43 (demasiado bajo) en poblaciones con alto riesgo hasta 2,87 (demasiado alto) en poblaciones de bajo riesgo. Esta fue la razón que llevó a los países de Europa (pero también en Asia) a desarrollar sus propios baremos de riesgo basados en cohortes de los pueblos de esas regiones.

En 2008 se desarrolló una nueva versión del baremo de Framingham con el objetivo de ofrecer una sola ecuación para la predicción del riesgo cardiovascular global¹². Un intento en esta dirección ya se había hecho por los autores del mismo grupo en 1976, pero el número de eventos era limitado y no se disponía de datos sobre el HDL-colesterol. **El nuevo algoritmo (presentado siempre como baremo) tiene en cuenta la edad, el HDL-colesterol, el colesterol total, la presión arterial sistólica (con puntuaciones diferentes en función del tratamiento de la misma o no), hábito de fumar y presencia de diabetes**. La estimación obtenida se refiere al **riesgo cardiovascular global, lo que significa el riesgo de enfermedad coronaria (fatal y no fatal), ictus, insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial periférica**; estos componentes se pueden calcular de forma individual,

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

multiplicando los factores de riesgo global por factores de calibración. No es posible, sin embargo, discriminar entre el riesgo de eventos fatales y no fatales. El nuevo algoritmo se basa en sujetos de la cohorte original del Framingham Heart Study que participaron en el primer ciclo de pruebas (entre 1968 y 1971, cuando se disponía la medición de HDL-colesterol) y los sujetos de la cohorte de la segunda generación que asistió al segundo (desde 1971 hasta 1975) o al tercero (1984 a 1987) ciclo de pruebas. En este segundo algoritmo se excluyeron sólo los pacientes que presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular, pero no los que tenían antecedentes de cáncer. El número de sujetos incluidos se incrementó entonces desde 5.573 en el algoritmo del 1991 hasta 8.491 en el del 2008.

Este nuevo baremo hasta ahora ha sido validado externamente sólo una vez en una población austriaca y ha mostrado tener un rendimiento significativamente mejor que el algoritmo antiguo¹³. Queda sin embargo la misma limitación atribuida al algoritmo antiguo respecto a la base de datos utilizada, que tiene al menos 20 años. Una nueva limitación es la necesidad de tener los datos de supervivencia, desglosados por sexos, a fin de calibrar el modelo en otras poblaciones, así como la imposibilidad de distinguir el riesgo entre los eventos fatales y no fatales.

EL PROYECTO SCORE

En las dos primeras versiones de las guías europeas para la prevención del riesgo coronario (respectivamente 1994 y 1998) se utilizó como referencia para el tratamiento de los factores de riesgo una tabla de riesgo basada en el algoritmo de Framingham. Una estimación del riesgo absoluto > 20% a los 10 años se utilizó como umbral para indicar tratamiento agresivo de los factores de riesgo. La utilización de esta tabla, sin embargo, presentaba una importante dificultad de aplicabilidad. Se había demostrado que el baremo de Framingham funcionaba bien en poblaciones con riesgo cardiovascular similar a los EE.UU., pero aplicado a los países europeos sobreestimaba el riesgo. A pesar de que teóricamente podría ser posible la adaptación del baremo a los países europeos, no había datos fiables para hacerlo.

El proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) se creó para proporcionar mejor predicción del riesgo de los pacientes europeos¹⁴. La base de datos utilizada consistió en más de 205.000 pacientes inscritos de 12 países europeos diferentes. La característica de este baremo de riesgo es que estima la probabilidad del primer evento coronario (infarto de miocardio) o no coronario (aneurisma de aorta, accidente cerebrovascular) fatal en 10 años. La decisión de no incluir eventos no mortales fue motivado por una parte por la heterogeneidad de las definiciones utilizadas para definir este tipo de eventos, y por otra parte porque se disponía de pocos datos sobre tales eventos. Además, era objetivo del proyecto SCORE crear un sistema aplicable en diferentes países europeos con diferente incidencia de enfermedad cardiovascular, pero no todos los países estaban en posesión de estudios de cohortes para aportar datos de incidencia, mientras todos tenían los datos de mortalidad nacional. Entonces, para los países que no tenían los datos de cohorte fue posible la realización de mapas de riesgo cardiovascular utilizando datos de mortalidad nacional aplicadas a las funciones del proyecto SCORE con los ajustes correspondientes.

Esta es una diferencia sustancial con el baremo de Framingham; las estimaciones, por lo tanto, no son directamente comparables (el riesgo estimado con el algoritmo de Framingham es aproximadamente tres veces mayor que el estimado por el proyecto SCORE).

Los factores de riesgo incluidos en el algoritmo score son edad, sexo, colesterol total, cociente colesterol total/HDL-colesterol, presión sistólica, hábito de fumar y recientemente en las nuevas guías Europeas sobre el manejo de dislipemias, los niveles de HDL-Colesterol¹⁵. Para la población general la introducción del HDL-Colesterol representa una modesta mejora de la valoración del riesgo cardiovascular. Los niveles de HDL-Colesterol son particularmente importantes cuando el riesgo medido por la escala SCORE está justo por encima del límite del 5% que marca la diferencia con los pacientes de alto riesgo. Su medición también representa una medida útil de estratificación del riesgo en mujeres de países de alto riesgo de enfermedad cardiovascular y cuando los niveles de HDL-Colesterol son inusualmente altos o bajos¹⁶. En las figuras 2 y 3 se aprecia la modificación del riesgo estimado al incluir el valor de HDL-Colesterol.

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

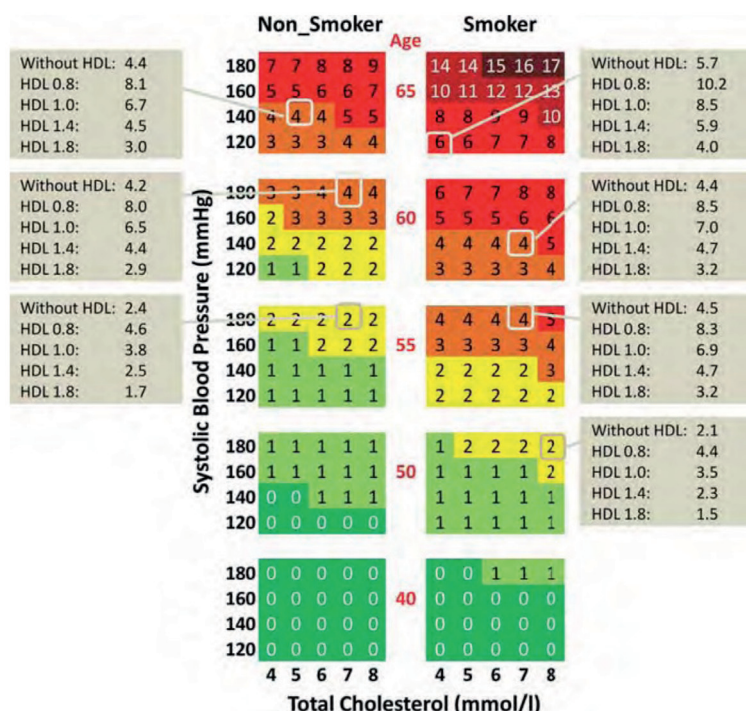
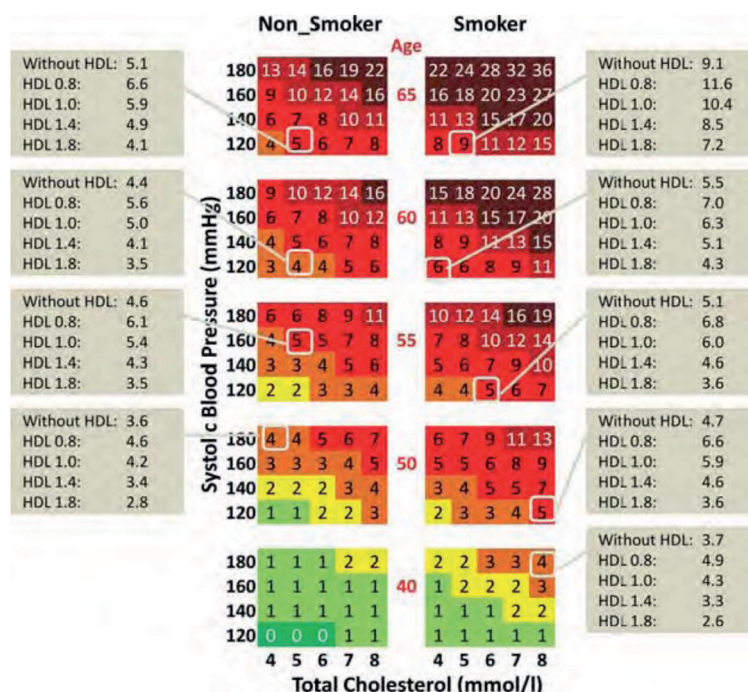


Figura 2. Escala de riesgo SCORE para mujeres en poblaciones de alto riesgo de enfermedad cardiovascular con ejemplos del riesgo correspondiente estimado en función de los diferentes niveles de HDL-C.¹⁶

Figura 3. Escala de riesgo para varones en poblaciones de alto riesgo de enfermedad cardiovascular con ejemplos del riesgo correspondiente estimado en función de los diferentes niveles de HDL-C.¹⁶



EL BAREMO DE RIESGO DE REYNOLDS

Este baremo se desarrolló originalmente con la intención de crear un algoritmo para calcular el riesgo de manera más eficaz en las mujeres. La idea surgió de la observación que hasta un 20% de las mujeres que desarrollaban eventos cardiovasculares no exhibían factores de riesgo tradicionales, mientras la mayoría de

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

las mujeres que sí los tenían no desarrollaban eventos. Al mismo tiempo, el descubrimiento del papel de la inflamación y de la disfunción endotelial en el mecanismo aterosclerótico había puesto a disposición nuevos marcadores bioquímicos posiblemente útiles en un algoritmo para la prevención de riesgos. El baremo de riesgo de Reynolds se desarrolló sobre una base de datos de casi 25.000 mujeres americanas (trabajadoras en el sector de la salud) con un seguimiento medio de 10,2 años. Todas fueron evaluadas según los marcadores de riesgo tradicionales y nuevos marcadores bioquímicos de riesgo. Se desarrollaron dos algoritmos, el más simplificado tomó el nombre de “baremo de riesgo de Reynolds”, incluyendo la edad, la presión arterial sistólica, la glucohemoglobina (para las pacientes diabéticas), el tabaquismo, el colesterol total y HDL, la proteína C-reactiva ultrasensible y la historia de antecedentes familiares de infarto de miocardio antes de los 60 años¹⁷. El baremo de riesgo de Reynolds proporciona una estimación del riesgo cardiovascular en 10 años de sufrir infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, revascularización coronaria o muerte cardiovascular. La aplicación de esta clasificación para el grupo en estudio permitió la reclasificación en una categoría de riesgo más alta o más baja de casi el 50% de las mujeres en situación de riesgo intermedio por el algoritmo de Framingham, con mayor exactitud.

Dos grandes limitaciones en la creación original del algoritmo fueron que los datos acerca de la presión arterial y del peso fueron reportados por las pacientes y en realidad no se midieron (hecho que puede haber reducido su utilidad como predictores, dejando la oportunidad de añadir valor predictivo a otras covariables); además la población de validación fue la misma. El baremo de riesgo de Reynolds, sin embargo, ha sido recientemente validado en una muestra de 10.724 hombres sanos no diabéticos seguidos en promedio 10,8 años. En comparación con el baremo de Framingham, la inclusión de los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular en menores de 60 años y de la proteína C-reactiva ultrasensible mostró una vez más tener mejor precisión y discriminación, reclasificando en grupos de mayor o menor riesgo casi al 18% de los sujetos tradicionalmente clasificados en clase de riesgo intermedio. La limitación de esta segunda validación es que la población pertenecía a un estudio (el “Physicians Health Study II”), que incluía sólo a sujetos con más de 50 años de edad, por lo que la aplicabilidad de este baremo a los sujetos más jóvenes (así como de diferentes grupos étnicos, para los que aún no existe una validación) aún no se ha verificado.

EL BAREMO PROCAM

El “Munster Heart Study” (o estudio PROCAM) es un estudio epidemiológico prospectivo alemán comenzado en el año 1978 con el objetivo de determinar la prevalencia de los factores de riesgo de enfermedad coronaria en la población alemana¹⁸. El estudio reclutó a más de 30.000 individuos entre 16 y 65 años sin antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. A partir de los resultados de 10 años de seguimiento se obtuvo un algoritmo para calcular el riesgo de infarto de miocardio o muerte coronaria basado en edad, colesterol LDL y HDL, triglicéridos, tabaquismo, presencia de diabetes, antecedentes familiares de infarto de miocardio y presión arterial sistólica. Este baremo demostró tener mejor rendimiento en términos de discriminación y calibración en comparación con el de Framingham; esto era esperable, ya que la comparación se hizo sobre la misma población de la que se derivó el baremo PROCAM. Faltan hasta hoy estudios de validación externa.

EL BAREMO ASSIGN

Está demostrado que vivir en el estatus socioeconómico bajo se relaciona con mayor incidencia de eventos cardiovasculares, y no tener cuenta esto en la cuantificación del riesgo puede conducir a tratar insuficientemente a una población que, de hecho, tiene mayor riesgo¹⁹. Todavía no está clara la relación causal entre el estatus social y el riesgo cardiovascular; el nivel de educación se considera sólo parcialmente conectado al perfil de los factores de riesgo tradicionales. En vista de eso, se propuso la creación de un nuevo baremo de riesgo que incorpora también la evaluación de la situación social. Este baremo, denominado ASSIGN, se creó a partir de la base de datos de la Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC), que incluye a habitantes

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

en Escocia de 30 a 74 años sin antecedentes de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio; los pacientes fueron seguidos durante 10 años²⁰. Los eventos considerados fueron la muerte cardiovascular o el alta hospitalaria con diagnóstico de enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular o intervencionismo coronario. El estatus social se evaluó mediante una escala llamada "Scottish Index of Multiple Deprivation".

El algoritmo desarrollado mostró sin embargo sólo una mejora marginal comparada con el baremo de Framingham, lo que no justifica el uso de un modelo mucho más complejo. La diferencia fundamental fue la capacidad de estratificar mejor a los pacientes dentro de las diferentes clases sociales, con número mayor de pacientes de clase social baja estratificados en el grupo de riesgo mayor.

EL BAREMO QRISK Y QRISK2

En Gran Bretaña, el baremo de riesgo más utilizado es el algoritmo de Framingham (sugerido también para las guías de la Institution for Health and Clinical Excellence - NICE). Sin embargo, se ha desarrollado recientemente un nuevo baremo con el objetivo de superar las limitaciones del algoritmo de Framingham respecto a la aplicación a una población diferente y al valor de calibración deficiente. Este nuevo baremo (llamado QRISK) se diferencia de otros algoritmos en que no se basa en una población derivada de un ensayo clínico, sino de una amplia base de datos electrónica (el QResearch) que se refiere a los datos de 10 millones de pacientes recogidos a través de más de 17 años por 500 médicos generales (alrededor del 7% de la población de Gran Bretaña)²¹. Esta población tenía una edad comprendida entre 35 y 74 años y no tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular o diabetes. Los eventos considerados fueron infarto de miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio. El algoritmo derivado (validado antes internamente y luego externamente en otra población de Inglaterra) contiene los factores de riesgo tradicionales que se incluyen en el baremo de Framingham, más estatus social, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, el índice de masa corporal y el efecto del eventual tratamiento antihipertensivo.

La población de referencia del QRISK es al mismo tiempo la fuerza y la debilidad de este algoritmo: por un lado hay una mayor población, alrededor de 250 veces más grande que la usada por el algoritmo de Framingham, los datos son más "modernos" y es ciertamente reflejo de la población británica. Además, un algoritmo basado en una base de datos en continua evolución tiene la oportunidad de ser actualizado periódicamente para adaptarse a los cambios en la incidencia de la enfermedad cardiovascular. Por otro lado, el diseño "abierto" del estudio, que permite a cualquier paciente ser incluido en cualquier momento, significa que no todos los pacientes considerados van a contribuir a los 10 años de seguimiento, cuyo promedio es relativamente más corto en comparación con la población utilizada para el baremo de Framingham. Esto puede llevar a errores en la estimación de riesgo a los 10 años. Además, los pacientes pueden haber empezado tratamiento para los diferentes factores de riesgo durante el periodo de seguimiento; y finalmente, en la base de datos faltan bastantes de ellos, en particular respecto a la concentración del colesterol total.

Estas limitaciones han puesto en peligro el uso de este baremo en Gran Bretaña, aunque se ha demostrado a través de un estudio de validación independiente (siempre en población británica), que el QRISK en dicha población tiene mejor rendimiento que el algoritmo de Framingham.

Más recientemente, los mismos autores han desarrollado una versión más completa y compleja del QRISK (llamada QRISK2), que incluye la etnia y la presencia de condiciones asociadas con el riesgo cardiovascular (diabetes mellitus de tipo 2, tratamiento de la hipertensión, artritis reumatoide, enfermedad renal, fibrilación auricular)²². El QRISK2 ha sido objeto recientemente de una validación externa sobre la población del Reino Unido y ha demostrado su superioridad en términos de discriminación y calibración en comparación con el baremo de Framingham (modificada según lo recomendado por el NICE). La diferencia entre QRISK2 y QRISK1 no es significativa.

A pesar de la disponibilidad de numerosos baremos de riesgo (los mencionados son los principales, pero hay otros), su uso es aún relativamente limitado entre los médicos, tanto generales como especialistas. El resultado es, en la mayoría de los casos, una subestimación significativa del perfil de riesgo y el tratamiento insuficiente de pacientes que estarían, en realidad, en grados de alto riesgo.

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

Un segundo problema se relaciona con el hecho de que todos estos índices implican un análisis bioquímico del paciente. Si bien esto no es un problema en los países desarrollados, el costo y la limitada disponibilidad de laboratorios en los países en desarrollo (donde se concentra el 80% de los eventos) pueden impedir al médico la realización de una evaluación adecuada del riesgo. Para superar este problema se probaron unos algoritmos modificados desde el Framingham y el SCORE europeo, en el que **las evaluaciones de laboratorio de lípidos han sido sustituidas por el índice de masa corporal o la circunferencia de la cintura**. Los dos nuevos algoritmos han demostrado tener una validez comparable a las originales. Sin embargo, más allá de los beneficios económicos y de disponibilidad, no se sabe si la falta de datos de laboratorio sobre el perfil lipídico pone en peligro una evaluación precisa del paciente y, potencialmente, su seguridad. El objetivo de la estratificación del riesgo para los países en desarrollo no debería ser el desarrollo de algoritmos simplificados, sino el acceso universal a las evaluaciones bioquímicas básicas para que se puedan aplicar los mismos algoritmos utilizados y comprobados en todo el mundo²³.

LIMITACIONES ACTUALES DE LA PREDICCIÓN DEL RIESGO

EL PROBLEMA DEL TIEMPO

La disponibilidad de métodos para la estimación del riesgo ha cambiado sustancialmente el manejo de pacientes en prevención primaria. Sin embargo, **todos los algoritmos adolecen de la misma limitación: la estimación del riesgo es a 10 años, es decir, a corto plazo**. Esto es útil para identificar en qué individuos el tratamiento debe ser especialmente agresivo, **pero conduce a estratificar a la mayoría de los pacientes jóvenes y de edad mediana como de "bajo riesgo"**. Esto sucede porque la **edad** en estos algoritmos es el factor que más pesa en la determinación del nivel de riesgo estimado. Además, los **factores de riesgo tradicionales generalmente aparecen entre la cuarta y la quinta década de la vida**, cuando la esperanza de vida, al menos en los países occidentales, es por lo menos otras 4 o 5 décadas. **Estimar únicamente el riesgo cardiovascular a 10 años podría entonces dar a los pacientes la falsa impresión de tener riesgo bajo, cuando esto podría no ser verdad si se considera una perspectiva a largo plazo**. Por eso, ya en el año 2001 quedó subrayada la importancia de considerar el riesgo a largo plazo en las guías del National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III⁴.

Los estudios pensados para definir el **riesgo a largo plazo** comenzaron a aparecer después de los años 1990, cuando el seguimiento de la cohorte original del Framingham Heart Study había pasado a ser suficientemente importante para permitir este tipo de evaluaciones. La primera publicación respecto a este tema mostró que, en promedio, a los 40 años de edad un hombre tiene un riesgo de eventos coronarios en la vida de poco menos del 50% y una mujer un poco más del 30%. Después se demostró que el valor de colesterol total se correlacionaba con mayor riesgo coronario a largo plazo. Finalmente, en el 2006 fue publicado un estudio donde se estratificó el riesgo a largo plazo según la presencia o ausencia de diversos factores de riesgo y se cuantificó cómo el número de factores de riesgo presentes a los 50 años influía sobre el riesgo observado a largo plazo. **La ausencia de factores de riesgo tradicionales a los 50 años se asocia con un riesgo bajo de enfermedad cardiovascular y una supervivencia significativamente más larga**²⁴. La propuesta actual (de hecho ya anticipada por las guías del ATP III) es **utilizar de manera complementaria las estimaciones del riesgo a corto y a largo plazo**. Se pueden identificar tres grupos: **bajo riesgo a corto plazo (<10%) / bajo riesgo a largo plazo (<39%), bajo riesgo a corto plazo (<10%) / alto riesgo a largo plazo (> 39%) y alto riesgo a corto plazo (> 10%)**. Un estudio realizado en el año 2009 mostró que **los pacientes con riesgo bajo a corto plazo pero alto a largo plazo mostraban un grado de daño aterosclerótico subclínico significativamente mayor que los pacientes con bajo riesgo a corto y largo plazo**. En particular, estos pacientes tenían un índice íntima-media carotídeo mayor, mayor prevalencia de calcio coronario (estimada por TC coronaria) y mayor incidencia de progresión del daño coronario²⁵. **Este hallazgo es particularmente importante dado que, según un reciente estudio sobre más de 6.300 sujetos sin enfermedad coronaria, las dos terceras partes de los clasificados como de bajo riesgo a corto plazo tenían alto riesgo a largo plazo**.

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

En el momento actual, la cuantificación del riesgo a largo plazo sólo es posible para poblaciones en función del número de factores de riesgo presentes en el momento de la observación. Sin embargo, recientemente se ha creado un nuevo algoritmo (basado en la cohorte original del Estudio de Framingham) que puede estimar el riesgo absoluto individual de enfermedad cardiovascular en 30 años²⁶. Este baremo, que aún no ha sido validado externamente en otras cohortes fuera de los EE.UU., está diseñado para acompañar la estimación del riesgo a corto plazo. El uso de este enfoque en clínica permite reclasificar a un gran número de personas, especialmente a mujeres y a la población de edad joven, evitando así la evaluación a corto plazo.

Las consideraciones sobre el posible inicio de tratamiento farmacológico en estos pacientes es uno de los principales puntos que deberán cumplir las futuras directrices sobre las modificaciones de los factores de riesgo, a nivel individual y global.

EL RIESGO MODERADO

El estudio de Framingham y otros estudios de observación han permitido reconocer, antes de los años 1980, los factores de riesgo principales para la enfermedad cardiovascular, dando margen para el desarrollo de una estrategia de medicina preventiva que, como hemos visto, ha dado importantes resultados en los años siguientes. Sin embargo, los factores de riesgo tradicionales no explican por completo la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares; por su parte, los algoritmos que se desarrollaron para calcular el riesgo tienen valores de discriminación bastante modestos. La mayoría de las personas que desarrollan eventos, de hecho, se ponen en la categoría de "riesgo moderado", una banda de riesgo numéricamente mucho mayor que la de los de alto riesgo o bajo riesgo. Para esta zona de riesgo, sin embargo, no existen datos epidemiológicos suficientemente sólidos para justificar un tratamiento agresivo como en el rango de alto riesgo. El objetivo de la investigación en el desarrollo de baremos de riesgo era, en la última década, tratar de mejorar la predicción de los algoritmos utilizando los nuevos marcadores (bioquímicos o instrumentales) que la investigación había descubierto en la fisiopatología de esta enfermedad, con la intención de aumentar la capacidad de discriminación y reclasificación y disminuir la proporción de pacientes con "riesgo moderado" reubicándolos en otras categorías.

MÁS ALLÁ DE LAS TRADICIONALES PUNTUACIONES DE RIESGO

LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS

A partir de los años 1990, la investigación sobre la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular ha puesto de relieve la importancia de la cascada inflamatoria. La inflamación desempeña un papel clave en la patogenia de todas las etapas de la aterosclerosis, desde el desarrollo de la infiltración inicial de lípidos hasta la rotura de placa y la trombosis aguda de la misma²⁷. Se identificaron después varios posibles marcadores de inflamación que podrían predecir el riesgo cardiovascular. Aquí vamos a tratar sólo aquellos que actualmente tienen mayor validez en la mejora de la predicción del riesgo.

Proteína C-reactiva

La proteína C-reactiva (PCR) fue descubierta originalmente en 1930; es una proteína de fase aguda producida por el hígado en respuesta a varias citoquinas inflamatorias. Sus valores pueden aumentar hasta 10 mil veces debido a las infecciones u otros problemas médicos significativos, pero se ha sugerido que valores alto dentro del rango normal se relacionan con mayor riesgo cardiovascular y pueden tener valor pronóstico. El término "proteína C-reactiva ultrasensible" se refiere a una medición en suero o plasma por métodos inmunohistoquímicos con la sensibilidad suficiente para cuantificar la PCR dentro de su rango normal; varios estudios han demostrado con mediciones seriadas que su variabilidad es comparable a la observada para la

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

presión arterial o el colesterol. Un metanálisis publicado en el año 2000 concluía que los sujetos con valores de PCR en el tercio superior de la normalidad tenían un riesgo relativo de enfermedad coronaria de 2 en comparación con sujetos con PCR en el tercio inferior de la normalidad²⁸. Estos datos fueron tan convincentes que en el año 2003 la American Heart Association actualizó las recomendaciones para el cálculo del riesgo cardiovascular sugiriendo medir la PCR ultrasensible en los pacientes clasificados como de riesgo intermedio para guiar con mayor precisión las maniobras diagnósticas o terapéuticas²⁹. Sin embargo, no estaba claro en qué magnitud se habría beneficiado el subgrupo de pacientes identificados con este nuevo marcador de un tratamiento médico activo. Ya se habían publicado los resultados de un estudio sobre la terapia con estatinas en prevención primaria, donde se demostró beneficio de este tratamiento en pacientes con elevación de la PCR³⁰. Sin embargo, este fue el resultado de un análisis a posteriori y el estudio se refería a una población relativamente pequeña. Por esta razón en 2003 se presentó el diseño de un gran estudio multicéntrico (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin - JUPITER) que tenía como objetivo principal determinar si el tratamiento a largo plazo con 20 mg de rosuvastatina podía reducir las complicaciones cardiovasculares graves (muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina inestable, revascularización) en un grupo de individuos caracterizados por bajos niveles de colesterol LDL (< 130 mg/dl) y altos niveles de PCR ultrasensible (> 2 mg/L)³¹. El estudio, que incluyó 17.802 pacientes con una edad media de 66 años, se detuvo tempranamente, dada la gran diferencia en el número de eventos cardiovasculares observados entre el grupo tratado con rosuvastatina y el tratado con placebo. La publicación de los resultados del estudio en el año 2008 y los análisis publicados en los años siguientes abrieron un gran debate a nivel internacional. Las críticas al diseño del estudio fueron limitadas y se centraron principalmente en las características de la población (preponderancia de varones, prevalencia de sobrepeso y de síndrome metabólico); además no estaba incluido en el estudio un grupo de control con bajo nivel de colesterol LDL y bajos niveles de PCR sometidos a tratamiento con estatinas³². Sin embargo, la principal duda actualmente en aceptar los resultados del estudio JUPITER es que, utilizando el mismo criterio de selección, sólo en los Estados Unidos serían más de 11 millones de personas las elegibles para el tratamiento con estatinas, a decir el 80% de la población de edad media. La idea de tratar a una población tan grande de sujetos asintomáticos plantea una comprensible inquietud sobre la rentabilidad de tal medida y sobre todo el perfil de seguridad a largo plazo de estos medicamentos.

El debate es aún más complejo teniendo en cuenta que la literatura ha comenzado recientemente a discutir la validez de la PCR como marcador de riesgo cardiovascular. Ya en el 2004, Danesh et al³³ publicaron la actualización de un metanálisis (del año 2000 de los mismos autores) sobre este tema donde se reducía de manera importante el riesgo relativo, debido a PCR elevada, de 2 a 1,5. Además, en comparación con los factores de riesgo tradicionales, la PCR demostraba ser un predictor de riesgo relativamente modesto y su contribución a la predicción del riesgo sustancialmente limitada. Los autores concluían que estos resultados debían conducir a una revisión de las recomendaciones formuladas en 2003 por la American Heart Association²⁹. Otra duda aparece al evaluar el baremo de riesgo de Reynolds, que incluye la PCR en su algoritmo, el cual permite la reclasificación de no más del 20% de las personas de riesgo moderado, identificadas por el Framingham, mientras que la proporción esperada a la luz de los resultados del estudio JUPITER debería ser mayor³⁰. Además, el baremo de Reynolds tiene en cuenta también la historia familiar de enfermedad cardiovascular junto con la diabetes, elementos que pueden reducir aún más la contribución de la PCR a la mejora de la capacidad de discriminación del algoritmo de Reynolds comparado con el de Framingham. Otros estudios posteriores han demostrado que la PCR sola no mejora significativamente la capacidad de predicción del riesgo cardiovascular; además, la reclasificación derivada de la aplicación de este marcador ocurre sobre todo en el sentido de mover los sujetos a clases de riesgo inferiores, sin mejorar la capacidad del algoritmo de identificar pacientes de alto riesgo, que son los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento médico³⁴.

En el 2007 nació en la Universidad de Cambridge una iniciativa llamada "Emerging Risk Factors Collaboration" (ERFC) con el objetivo de recoger y analizar los datos de 104 cohortes de varios estudios (en su mayoría europeos y americanos) para un total de más de 1,1 millones de personas con casi 70.000 eventos cardiovasculares no fatales y fatales registrados³⁵. Esta base de datos tiene la particularidad de contener los datos individuales de cada sujeto y no sólo los resultados publicados en cada estudio. Esto hace posible

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

volver a analizar la asociación entre factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en diferentes circunstancias (edad, sexo, factores de riesgo compartido) y ajustar los posibles factores de incongruencia. Los objetivos declarados de la ERFC son principalmente evaluar, en pacientes sin patología cardiovascular en la valoración inicial, las asociaciones que tienen los lípidos (incluidos apolipoproteína-A1 y B y lipoproteína a) y los factores de inflamación (PCR, albúmina y recuento de leucocitos) en relación con el primer infarto de miocardio fatal o no fatal o muerte coronaria; determinar cuánto de estas asociaciones son en verdad independientes de factores de contaminación y evaluar cualquier posible efecto combinado; determinar el valor predictivo potencial de estos marcadores, ya sea solos o en combinación, más allá de lo proporcionado por los factores de riesgo tradicionales y permitir la investigación de posibles fuentes de heterogeneidad para cada marcador, incluyendo características de la cohorte (métodos de medición, tipo de diseño experimental, ubicación geográfica) y características personales (edad, sexo, niveles de varios factores de riesgo tradicionales).

A principios del 2010, la ERFC ha publicado un metanálisis con el objetivo de valorar la PCR como factor de riesgo³⁶. Los resultados mostraron que la PCR está asociada a muerte cardiovascular, pero también a muerte de origen no cardiovascular (sobre todo cáncer o enfermedad pulmonar) y con la misma proporción. El ajuste para los factores de riesgo tradicionales y el fibrinógeno reduce de forma significativa la asociación de la PCR con la enfermedad cardiovascular y la hipótesis de una relación causal entre las dos parece ser débil. Esto confirma los resultados de varios estudios publicados en los últimos años que han aplicado una metodología genética para investigar si hay una relación causal entre PCR y enfermedad cardiovascular. Este metodología se llama "aleatorización mendeliana" y fue diseñada para dar respuesta a las posibles relaciones causales entre los factores de riesgo potenciales y enfermedades que no pueden deducirse desde estudios observacionales y, por razones éticas, no pueden ser investigados en ensayos aleatorizados³⁷. El concepto sobre el cual se basa viene determinado por la asignación aleatoria de alelos en el momento de la formación de los gametos. Así como la aleatorización del tratamiento en un ensayo clínico hace que sea improbable la existencia de factores de contaminación, también una variante genética no debe estar asociada con factores de contaminación conocidos o desconocidos. Si el factor intermedio estudiado (en este caso la PCR) tuviera una relación causal con la enfermedad, las variantes genéticas que influyen en dicho factor deberían influir también en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Esta metodología debería estar libre de la influencia de los contaminantes ambientales y del fenómeno de "causalidad inversa", es decir, lo que sucede cuando es la enfermedad misma la que influye en los niveles del factor intermedio y no al revés. Los estudios sobre la asociación entre la PCR y el riesgo cardiovascular no han encontrado relación entre los niveles de PCR y los eventos cardiovasculares desarrollados por los pacientes, poniendo significativamente en duda la posibilidad de que la PCR desempeñe un papel activo en la génesis de la enfermedad aterosclerótica³⁸. Descubrir si la PCR es sólo un marcador de riesgo y no un factor causal es crucial para entender si los niveles de PCR se pueden utilizar como dianas terapéuticas, especialmente a la luz de los resultados del ensayo JUPITER.

El valor efectivo de la PCR se ha puesto en duda también en la prevención secundaria. Un grupo de epidemiólogos británicos revisó recientemente la calidad científica de los estudios sobre el valor pronóstico de la PCR en la prevención secundaria y concluyó que la cantidad de errores de diseño, de análisis y de presentación de los datos no permite actualmente hacer ningún tipo de recomendación con respecto al uso de la PCR en la práctica clínica³⁹.

Las nuevas guías europeas de prevención de enfermedad cardiovascular del 2012 reconocen el papel de la PCR como marcador de riesgo cardiovascular integrado junto con otros factores de riesgo metabólicos y otros factores inflamatorios⁴⁰. A pesar de esto revisan los puntos débiles de este biomarcador para su uso como método de evaluación del riesgo que son fundamentalmente: la presencia de múltiples factores de confusión en los estudios realizados hasta el momento sobre su influencia en el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular (los factores de riesgo clásicos), la baja precisión que representa su medición (estrecha ventana del nivel de PCR y el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular) y su baja especificidad (los niveles elevados de PCR representan un riesgo similar para el desarrollo de enfermedades no cardiovasculares). Otro problema añadido para su uso habitual es el alto coste del test para determinar los niveles de PCR comparado con el coste en la medición de los factores de riesgo tradicionales.

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

Lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) es químicamente similar a las LDL, se sintetizada en el hígado y se caracteriza por una molécula de apolipoproteína B100 ligada covalentemente a una glicoproteína grande llamada apolipoproteína a⁴¹. La lipoproteína (a) ha demostrado tener una importante relación con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular por su influencia sobre el desarrollo de las placas de aterosclerosis debido a su papel dentro del proceso inflamatorio de la aterogénesis y por su actuación sobre la coagulación al favorecer un estado protrombótico e inhibidor de la fibrinólisis.

A pesar de que los últimos estudios realizados sobre el papel de la lipoproteína (a) como factor de riesgo cardiovascular muestran una importante relación de los niveles de ésta para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, la ausencia de estudios randomizados sobre su influencia en el riesgo de desarrollo de la enfermedad cardiovascular impiden que aún esté reconocida su medición como método de screening en la población general⁴². Dos recientes metanálisis han confirmado la asociación continua de la lipoproteína (a) con la enfermedad cardiovascular⁴³. Un metanálisis publicado para la ERFC ha demostrado que, aunque todavía no está clara cuál podría ser su contribución en la estimación del riesgo absoluto, la lipoproteína (a) es un factor de riesgo independiente más fuerte que otros marcadores de inflamación y, sobre todo, parece muy específico como marcador de enfermedad cardiovascular (a diferencia de lo que pasa con la PCR).

Otros marcadores biológicos

Se han propuesto numerosos marcadores bioquímicos para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular. Se publicó recientemente un importante estudio basado en dos cohortes europeas que investigó 30 posibles marcadores asociados con la enfermedad cardiovascular, incluidos marcadores de inflamación, sobrecarga oxidativa, necrosis, coagulación, función renal y metabolismo³⁴. De estos 30, solo PCR, NT-proBNP y tropoina I (medidas con métodos ultrasensibles) mostraron asociación significativa con el riesgo cardiovascular. Ninguno de los tres tiene de forma individual la capacidad de mejorar el perfil de riesgo determinado por los factores tradicionales, pero en combinación parecen mejorar significativamente la capacidad de discriminación. Este estudio concuerda (con excepción de la asociación de la cistatina-C) con los datos publicados en otro estudio importante que evaluó los mismos marcadores en una población con diferentes sujetos (hombres, edad media 71 años)⁴⁴. La aplicación clínica de este panel de tres biomarcadores aún necesita una validación adicional en otras poblaciones. Lamentablemente, en ninguno de los dos estudios citados se incluyó la lipoproteína (a).

Un creciente interés se centra en la relación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo cardiovascular. La relativa facilidad (en términos de ética y seguridad) de su administración ha permitido el desarrollo de un ensayo de intervención para evaluar el posible impacto que tendría la suplementación con vitamina D en los eventos cardiovasculares. Un reciente metanálisis ha concluido que el aporte de vitamina D podría reducir el riesgo cardiovascular (mientras que los suplementos de calcio no parecen tener prácticamente ningún efecto)⁴⁵. Sin embargo, ningún estudio ha evaluado aún el impacto en la predicción de riesgo cardiovascular de la concentración de vitamina D.

En las nuevas guías de prevención cardiovascular se valoran la homocisteína y la lipoproteína asociada a la fosforilasa 2 como "mediadores trombóticos"⁴⁰. La homocisteína se ha identificado como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular independiente si bien el efecto de su reducción como factor protector de enfermedad cardiovascular es modesto. Además sus niveles están influenciados por factores nutricionales y metabólicos lo que disminuye la fiabilidad de su medición. La lipoproteína asociada a la fosforilasa 2 es un nuevo factor de riesgo relacionado con la ruptura de la placa de colesterol y eventos aterotrombóticos. La magnitud de su efecto sobre el riesgo cardiovascular es modesta y su determinación implica la realización de costosos tests lo que limita su utilidad en la práctica diaria. Tanto la homocisteína como la lipoproteína asociada a la fosforilasa 2 son factores de riesgo de enfermedad cardiovascular de "segunda línea" debido a la poca rentabilidad en términos de prevención en enfermedad cardiovascular que implica su control y el coste de su medición por los tests disponibles en la actualidad.

En conclusión, actualmente no hay evidencias suficientes para justificar la medición rutinaria de estos marcadores bioquímicos para predecir el riesgo cardiovascular. Un trabajo publicado recientemente ha exa-

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

minado la calidad de 79 estudios publicados entre el 1998 y el 2009 con el objetivo de evaluar el impacto de la inclusión de nuevos parámetros para mejorar la estimación del riesgo del algoritmo tradicional de Framingham⁴⁶. La mayoría de los estudios que afirmaban haber obtenido mejoras significativas en la estimación del riesgo tenían debilidades importantes en el diseño experimental, en el análisis estadístico y en la presentación de datos, tanto que generan dudas importantes sobre la fiabilidad de los resultados declarados. Curiosamente, los estudios que no tienen estas limitaciones no muestran en promedio mejora significativa en la predicción del riesgo.

La importancia clínica, social y económica de la estimación del riesgo cardiovascular exige rigor científico extremo, sobre todo en el uso correcto y completo de los métodos estadísticos modernos para la evaluación de parámetros de riesgos nuevos. Para tratar de establecer este concepto y normalizar en la mejor medida posible los métodos de investigación y valoración en futuras publicaciones, la American Heart Association ha publicado en el año 2009 una declaración específica¹⁰.

MÉTODOS INSTRUMENTALES PARA MEJORAR LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO

Índice tobillo-brazo

La **medición del índice tobillo-brazo (ITB)** es una prueba diagnóstica específica y sensible para el diagnóstico de enfermedad arterial periférica; se consideran anormales valores por debajo de 0,9 y se asocia con mayor riesgo de eventos cardiovasculares. El reconocimiento de la enfermedad periférica asintomática parece conferir un riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular similar al adjudicado si la enfermedad es sintomática. Un metanálisis de 16 cohortes ha mostrado que un ITB bajo se asocia con un riesgo relativo a 10 años de 2 para mortalidad total, mortalidad cardiovascular y eventos coronarios mayores. Además parece permitir la reestratificación a alto riesgo de un porcentaje significativo de pacientes clasificado como de riesgo intermedio por los factores tradicionales, especialmente en las mujeres⁴⁷. Estos datos no son definitivos y requieren confirmación en otras poblaciones. La alta disponibilidad, la facilidad de ejecución y la excelente rentabilidad hacen del ITB un candidato ideal para ser incluido en la estratificación rutinaria del riesgo cardiovascular⁴⁸. También en pacientes con enfermedad coronaria establecida, el hallazgo de un ITB patológico permite identificar pacientes de mayor riesgo, como se ha demostrado en el estudio PAMISCA sobre más de 1000 pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo (SCA), de los cuales el 40% tenían un ITB < 0,9; en estos pacientes fue mayor el porcentaje de enfermedad multivaso y la aparición de complicaciones⁴⁹. En este mismo estudio, la presencia de ITB < 0,9 predijo el riesgo cardiovascular en la misma magnitud que la presencia de diabetes, y la asociación de ambas patologías (enfermedad arterial periférica y diabetes) en el contexto de un SCA se comportó como una poderosa herramienta en la predicción de eventos clínicos adversos⁵⁰.

El grosor íntima-media carotídeo

El **grosor íntima-media carotídeo (GIM)** es el método más simple para la evaluación y la visualización directa del daño aterosclerótico subclínico. Numerosos estudios han demostrado su asociación con la enfermedad cardiovascular. Un **GIM > 0.9 mm se considera anormal** haciendo que personas sin enfermedad cardiovascular conocida presenten un mayor riesgo de ictus o eventos cardiovasculares. Un importante metanálisis realizado sobre más de 37.000 sujetos ha demostrado que **por cada 0,1 mm de GIM el riesgo de infarto de miocardio se eleva desde 10 hasta 15% y el riesgo de accidente cerebrovascular desde 13 hasta 18%**⁵¹. La importancia de la asociación fue confirmada recientemente en el estudio Hoorn⁵². Al mismo tiempo se demostró que la acción de los tratamientos para corregir los factores de riesgo tradicionales se refleja en estabilización y regresión del GIM⁵³.

Varios estudios han puesto de manifiesto la elevada prevalencia de lesiones subclínicas en las personas identificadas con bajo riesgo por los factores tradicionales. Se intentó también evaluar el impacto del GIM en la estratificación del riesgo cardiovascular, pero limitaciones estadísticas han impedido alcanzar resulta-

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

dos definitivos. Esto, sumado al hecho de que las diferencias entre las metodologías de evaluación del GIM hacen difícil comparar los estudios (las directrices de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y Ecografía Vascular salieron en el 2008), determinó la no inclusión del GIM en las recomendaciones americanas para la evaluación del riesgo cardiovascular^{54,55}. Tras la publicación de estas recomendaciones, se publicó un análisis del impacto del GIM en la población del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities)⁵⁶. El estudio se basó en una cohorte de más de 15.000 norteamericanos entre 45 y 64 años reclutados entre los años 1987 y 1989 a quienes se practicó un estudio de ecografía carotídea. El análisis estadístico se realizó con el fin de verificar con los métodos estadísticos actuales el impacto del GIM en la estimación del riesgo. En comparación con la evaluación tradicional realizada con el baremo de Framingham, el GIM y la valoración de la placa han permitido la reclasificación del 23% de los pacientes que antes se consideraban de riesgo moderado, aunque en su mayoría la reclasificación fue hacia la clase inferior de riesgo.

Estas cifras contrastan con la publicación reciente de los resultados del estudio CAPS (Carotid Atherosclerosis Progression Study), estudio hecho sobre una población de 4.904 alemanes en el contexto de prevención primaria. Aunque se confirmó la asociación entre el GIM y las enfermedades cardiovasculares, el porcentaje de las reclasificaciones fue sólo del 8% y fue correcto sólo en un tercio de los casos; el índice de mejoría de reclasificación neta y la diferencia de discriminación no resultaron significativos⁵⁷.

Se requieren más estudios para aclarar el papel del GIM en la estratificación del riesgo. Si los datos se confirmaran, todavía tendría que demostrarse la significación clínica real en términos de reducción de eventos cardiovasculares con la adopción de un nuevo algoritmo de riesgo para la estratificación⁵⁸. Esto sería también importante para valorar la rentabilidad, uno de los parámetros considerados necesarios por las recomendaciones americanas sobre la evaluación de nuevos marcadores de riesgo¹⁰. Así todo, la medición del grosor íntima-media carotídeo (GIM) como parámetro de evaluación del riesgo cardiovascular está reconocido por la Sociedad Europea de Cardiología para pacientes asintomáticos con riesgo moderado según los factores de riesgo tradicionales (indicación IIaB)⁴⁰.

Puntuación de calcio-coronario

La TC se puede utilizar para cuantificar el grado de calcificación de las arterias. En varios estudios se ha demostrado la asociación entre la cantidad de calcio coronario y el riesgo cardiovascular. Sin embargo, la metodología de estos estudios y su precisión estadística han sido discutidas⁵⁹. Otros estudios recientes, que parecen demostrar la utilidad de este índice combinado con los factores tradicionales en la estratificación del riesgo, tienen deficiencias en el diseño y en la metodología que impiden llegar a conclusiones definitivas. Por último, tiene mucho peso el problema relacionado con la rentabilidad económica y la seguridad de la aplicación de la TC en una amplia escala; la evidencia del beneficio clínico debe ser muy fuerte para preferir este método a otros más baratos y más seguros (como el ITB o el GIM). En conjunto, todas estas cuestiones no permiten de sugerir la adopción del contenido de calcio coronario en la estratificación rutinaria del riesgo⁵⁰.

Lesión subclínica hipertensiva

En los últimos años ha habido muchas demostraciones de la fuerte asociación entre la lesión subclínica debida a hipertensión arterial y riesgo cardiovascular. En este sentido el papel principal se adjudica a la hipertrofia ventricular izquierda⁶⁰⁻⁶¹ y a la lesión renal inicial. Las guías europeas para el tratamiento de la hipertensión reconocen como otros índices de lesión orgánica subclínica el GIM carotídea o la presencia de placa, el aumento de la velocidad de la onda pulsátil carótida-femoral y la reducción del ITB⁶². Las guías subrayan la importancia de buscar y reconocer los primeros signos de daño hipertensivo que, si están presentes, ponen al paciente en una clase de mayor riesgo y, por consiguiente, se precisará una actitud terapéutica más agresiva (figura 4)⁶². Sin embargo, en la actualidad falta información precisa sobre la aplicación clínica de la búsqueda de daño subclínico, así como estudios que valoren su contribución real en la prevención de los eventos cardiovascular. Como ya se ha mencionado para el GIM, este tipo de estudios es esencial para entender la rentabilidad en términos clínicos y económicos del uso extenso de estos marcadores.

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

Otros factores de riesgo, LO o enfermedad	Presión arterial (mmHg)				
	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HT grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HT grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HT grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros factores de riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto
1-2 factores de riesgo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional muy alto
3 o más factores de riesgo, SM, LO o diabetes	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto
Enfermedad cardiovascular o renal establecida	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto

Figura 4. Estratificación del riesgo cardiovascular según las guías europeas para el tratamiento de la hipertensión arterial. CV: cardiovascular; HT: hipertensión; LO: lesión subclínica de órganos; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico⁵⁸.

NUEVAS CUESTIONES EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

PREDICCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Aunque la mayor parte del interés en la predicción del riesgo cardiovascular tiene el objetivo de mejorar la eficiencia de la prevención primaria, la predicción del riesgo de recidiva de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida es también importante. Gran parte de los esfuerzos en esta dirección han ido dirigidos a identificar los patrones clínicos e instrumentales de laboratorio para guiar al médico a reconocer, gestionar y profundizar el diagnóstico del síndrome coronario agudo. La aplicación de algoritmos para evaluar el riesgo de síndrome coronario agudo parece ser útil para mejorar la estratificación del riesgo y facilitar la elección adecuada de la terapia en pacientes con alto riesgo⁶³. Se han propuesto varios baremos de riesgo, que en su mayoría incluyen entre otros factores la edad, la desviación del segmento ST, los marcadores biológicos de necrosis y los indicadores clínicos de insuficiencia cardíaca. Se ha demostrado, sin embargo, que modelos mucho más sencillos con edad, presión arterial, frecuencia cardíaca y signos de deterioro hemodinámico llegaban al 86% de la capacidad de pronóstico de modelos más complejos⁶⁴.

Si bien existen muchos algoritmos para evaluar el riesgo de evento cardiovascular en el contexto de una situación de emergencia, pocos han sido estudiados en la enfermedad coronaria crónica. Un ejemplo es el subestudio del ensayo **LIPID** publicado en el año 2001, para evaluar el riesgo residual a 5 años en los pacientes tratados con estatinas que sobrevivieron a un síndrome coronario agudo⁶⁵. El escaso desarrollo de este tipo de estimación se debe principalmente al bajo nivel de impacto clínico y terapéutico de la estimación del riesgo en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular que, por definición, están en el grupo

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

de alto riesgo. Sin embargo, el problema del riesgo residual en estos pacientes es muy importante y es concebible que, con la confirmación de la evidencia de mejores resultados con dosis crecientes de estatinas más allá de los niveles de colesterol, **la predicción del riesgo residual en la prevención secundaria pueda adquirir una importancia completamente diferente**⁶⁶.

EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

La prevalencia de factores de riesgo tradicionales en los niños y adolescentes está en aumento en relación con la **epidemia de obesidad** en todo el mundo. Se ha demostrado que la presencia de estos factores condiciona el riesgo en caso de daño aterosclerótico subclínico a una edad temprana. Estos datos ofrecen la perspectiva de un aumento gradual en la incidencia de enfermedad cardiovascular en adultos jóvenes. Actualmente la estrategia de prevención primaria se basa únicamente en la evaluación de los factores de riesgo de acuerdo con el punto de corte establecido en estudios epidemiológicos que contienen complicaciones demasiado escasas para generar un algoritmo de predicción. Por esta razón, la atención en niños y adolescentes va dirigida al uso de métodos no invasivos para la búsqueda de daño subclínico⁶⁷.

Otro segmento de población resultante de alto riesgo es la de los supervivientes de cáncer en edad infantil. La población de niños tratados con antraciclinas y radioterapia en los años 1970 ha crecido hasta convertirse en una población de adultos jóvenes que tienden a tener un perfil de riesgo mayor y más facilidad para desarrollar infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular y enfermedad pericárdica⁶⁸. Esta población está aumentando y, dadas las mejoras en el tratamiento de la patología oncológica en niños, será de gran importancia en los próximos años. Los datos son todavía insuficientes para producir recomendaciones en términos de seguimiento de estos pacientes, y tampoco se conoce el beneficio real de seguirles periódicamente con ecocardiografía u otras pruebas. Tampoco se cuenta actualmente con datos a largo plazo relacionados con los nuevos tratamientos quimioterápicos que se usaron en los años 1980 y 1990 en niños. La prevención del riesgo cardiovascular en esta población se convertirá gradualmente en uno de los objetivos de la investigación en los próximos años⁶⁹.

CONCLUSIONES

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo. A partir de los años 1950 amplios estudios de cohortes descubrieron los factores más importantes en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. En paralelo, empezaron intervenciones en sanidad pública que consiguieron bajar la incidencia de complicaciones cardiovasculares reduciendo estos factores de riesgo en la población general, demostrando entonces el **papel determinante del estilo de vida en la prevención de la enfermedad cardiovascular**.

Se observó que los pacientes que tenían más de un factor de riesgo desarrollaban eventos con más frecuencia de lo esperado. Por valorar este riesgo global y ayudar a clínicos a reconocer a los sujetos que más se habrían beneficiado de un tratamiento médico agresivo, a partir de los años 1990 se desarrollaron varios algoritmos capacitados para estimar el riesgo cardiovascular individual absoluto a 10 años.

Todos estos algoritmos presentan los mismos problemas: la discriminación no es óptima; la mayoría de la población se clasifica en la clase de riesgo intermedio, incluidos algunos sujetos que deberían estar en la clase de riesgo más alta; el riesgo estimado es a corto plazo y no reconoce a los pacientes que tienen un riesgo elevado a largo plazo (la mayoría de los sujetos adultos). Nuevos parámetros bioquímicos y nuevas técnicas instrumentales han intentado mejorar los algoritmos tradicionales, pero actualmente ningún parámetro o examen instrumental ha dejado evidencias contundentes con respecto a su utilidad.

En el futuro esperamos resultados concluyentes de estudios prospectivos y de intervención que aclaren la utilidad de nuevos parámetros en la reducción de los eventos cardiovasculares. En este sentido la investigación genética, ahora todavía en fase inicial, tendrá un papel cada vez más importante en la determinación del riesgo individual y en la planificación de la terapia preventiva más eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. DAHLÖF B. *Cardiovascular disease risk factors: Epidemiology and risk assessment*. Am J Cardiol 2010;105 (1 Suppl):3A-9A.
2. JACKSON R, LAWES CM, BENNETT DA, MILNE RJ, RODGERS A. *Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk*. Lancet 2005;365:434-41.
3. BODEN WE, O'ROURKE RA, TEO KK, HARTIGAN PM, MARON DJ, KOSTUK WJ, ET AL. *Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease*. N Engl J Med 2007;356:1503-16.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the 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). JAMA. 2001; 285: 2486-2497.
5. DAWBER TR, MEADORS GF, MOORE FE. *Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study*. Am J Public Health Nations Health 1951, 41:279-81.
6. SPLANSKY GL, COREY D, YANG Q, ATWOOD LD, CUPPLES LA, BENJAMIN EJ, ET AL. *The third generation cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: Design, recruitment, and initial examination*. Am J Epidemiol 2007;165:1328-35.
7. VARTIAINEN E, LAATIKAINEN T, PELTONEN M, JUOLEVI A, MÄNNISTÖ S, SUNDVALL J, ET AL. *Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland*. Int J Epidemiol 2010;39:504-18.
8. KUULASMAA K, TUNSTALL-PEDOE H, DOBSON A, FORTMANN S, SANS S, TOLONEN H, ET AL. *Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA project populations*. Lancet 2000;355:675-87.
9. FLEGAL KM, CARROLL MD, OGDEN CL, CURTIN LR. *Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008*. JAMA 2010;303:235-41.
10. HLATKY MA, GREENLAND P, ARNETT DK, BALLANTYNE CM, CRIQUI MH, ELKIND MS, ET AL. *Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: A scientific statement from the American Heart Association*. Circulation 2009;119:2408-16.
11. ANDERSON KM, ODELL PM, WILSON PW, KANNEL WB. *Cardiovascular disease risk profiles*. Am Heart J 1991;121(1 Pt 2):293-8.
12. D'AGOSTINO RB, VASAN RS, PENCINA MJ, WOLF PA, COBAIN M, MASSARO JM, KANNEL WB. *General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study*. Circulation 2008;117:743-53.
13. ZOMER E, OWEN A, MAGLIANO DJ, LIEW D, REID C. *Validation of two Framingham cardiovascular risk prediction algorithms in an Australian population: The 'old' versus the 'new' Framingham equation*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010, May 13. [Epub ahead of print]
14. CONROY RM, PYÖRÄLÄ K, FITZGERALD AP, SANS S, MENOTTI A, DE BACKER G, ET AL. *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project*. Eur Heart J 2003;24:987-1003.
15. REINER Z, CATAPANO A, DE BACKER G, GRAHAM I, TASKINEN MR, WIKLUND O ET AL. *Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias*. Rev Esp Cardiol 2011; 64 :1168.e1-e60
16. COONEY MT, DUDINA A, DE BACQUER D, FITZGERALD A, CONROY R, SANS S ET AL. SCORE Investigators. *How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009; 16:304-14
17. RIDKER PM, BURING JE, RIFAI N, COOK NR. *Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds risk score*. JAMA 2007;297:611-9.
18. ASSMANN G, SCHULTE H. *The Prospective Cardiovascular Münster Study: prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in men with systemic hypertension*. Am J Cardiol. 1987;59:9G-17G
19. PRABHAKARAN D, ROY A. *Commentary: Societal influences on cardiovascular disease: Time to assess and act*. Int J Epidemiol 2009;38:1595-8.
20. WOODWARD M, BRINDLE P, TUNSTALL-PEDOE H, SIGN GROUP ON RISK ESTIMATION. *Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: The ASSIGN score from the scottish heart health extended cohort (SHHEC)*. Heart 2007;93:172-6.
21. HIPPISEY-COX J, COUPLAND C, VINOGRADOVA Y, ROBSON J, MAY M, BRINDLE P. *Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: Prospective open cohort study*. BMJ 2007;335:136.
22. HIPPISEY-COX J, COUPLAND C, VINOGRADOVA Y, ROBSON J, MINHAS R, SHEIKH A, BRINDLE P. *Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2*. BMJ. 2008 ;336:1475-82
23. MENDIS S, MOHAN V. *Non-laboratory-based prediction of cardiovascular risk*. Lancet 2008;371:878-9.
24. LLOYD-JONES DM, LEIP EP, LARSON MG, D'AGOSTINO RB, BEISER A, WILSON PW, ET AL. *Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age*. Circulation 2006;113:791-8.
25. BERRY JD, LIU K, FOLSOM AR, LEWIS CE, CARR JJ, POLAK JF, 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.
26. 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.
27. ROSS R. *Atherosclerosis--An inflammatory disease*. N Engl J Med 1999;340:115-26.
28. DANESH J, WHINCUP P, WALKER M, LENNON L, THOMSON A, APPLEBY P, ET AL. *Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses*. BMJ 2000;321:199-204.
29. PEARSON TA, MENSEH GA, ALEXANDER RW, ANDERSON JL, CANNON RO, CRIQUI M, ET AL. *Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals*

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

- from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
30. RIDKER PM, RIFAI N, CLEARFIELD M, DOWNS JR, WEIS SE, MILES JS, ET AL. *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.
 31. RIDKER PM, JUPITER STUDY GROUP. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity c-reactive protein: Rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108(19):2292-7.
 32. BAJPAI A, GOYAL A, SPERLING L. *Should we measure C-reactive protein on earth or just on JUPITER?* *Clin Cardiol* 2010;33:190-8.
 33. DANESH J, WHEELER JG, HIRSCHFIELD GM, EDA S, EIRIKSDOTTIR G, RUMLEY A, ET AL. *C-Reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease*. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
 34. BLANKENBERG S, ZELLER T, SAARELA O, HAVULINNA AS, KEE F, TUNSTALL-PEDOE H, ET AL. *Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts. The MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project*. *Circulation* 2010;121:2388-97.
 35. EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, DANESH J, ERQOU S, WALKER M, THOMPSON SG, TIPPING R, ET AL. *The emerging risk factors collaboration: Analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases*. *Eur J Epidemiol* 2007;22(12):839-69.
 36. EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, KAPTOGE S, DI ANGELANTONIO E, LOWE G, PEPYS MB, THOMPSON SG, ET AL. *C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis*. *Lancet* 2010;375:132-40.
 37. BOCHUD M. *On the use of mendelian randomization to infer causality in observational epidemiology*. *Eur Heart J* 2008;29:2456-7.
 38. ELLIOTT P, CHAMBERS JC, ZHANG W, CLARKE R, HOPEWELL JC, PEDEN JF, ET AL. *Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease*. *JAMA* 2009, Jul 1;302(1):37-48.
 39. HEMINGWAY H, PHILLIPSON P, CHEN R, FITZPATRICK NK, DAMANT J, SHIPLEY M, ET AL. *Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: A systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease*. *Plos Med* 2010;7:e1000286.
 40. PERK J, DE BACKER G, GOHLKE H, GRAHAM I, REINER Z, VERSCHUREN M ET AL. *Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012)*. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:937.e1-e66
 41. HOBBS HH, WHITE AL. *Lipoprotein(a): Intrigues and insights*. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:225-36.
 42. NORDESTGAARD BG, CHAPMAN MJ, RAY K, BORÉN J, ANDREOTTI F, WATTS GF ET AL. *European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status*. *Eur Heart J*. 2010;31:2844-53.
 43. BENNET A, DI ANGELANTONIO E, ERQOU S, EIRIKSDOTTIR G, SIGURDSSON G, WOODWARD M, ET AL. *Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: Large-scale prospective data*. *Arch Intern Med* 2008;168:598-608.
 44. ZETHELIUS B, BERGLUND L, SUNDSTRÖM J, INGELSSON E, BASU S, LARSSON A, ET AL. *Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes*. *N Engl J Med* 2008;358:2107-16.
 45. WANG L, MANSON JE, SONG Y, SESCO HD. *Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events*. *Ann Intern Med* 2010;152:315-23.
 46. TZOULAKI I, LIBEROPOULOS G, IOANNIDIS JP. *Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham Risk Score*. *JAMA* 2009;302:2345-52.
 47. ANKLE BRACHIAL INDEX COLLABORATION, FOWKES FG, MURRAY GD, BUTCHER I, HEALD CL, LEE RJ, ET AL. *Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis*. *JAMA* 2008, Jul 9;300(2):197-208.
 48. PERLSTEIN TS, CREAGER MA. *The ankle-brachial index as a biomarker of cardiovascular risk: It's not just about the legs*. *Circulation* 2009, Nov 24;120(21):2033-5.
 49. BERTOMEU V, MORILLAS P, GONZALEZ-JUANATEY JR, QUILES J, GUINDO J, SORIA F, LLACER A ET AL. *Prevalence and prognostic influence of peripheral arterial disease in patients >or=40 years old admitted into hospital following an acute coronary event*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36:189-96
 50. QUILES J, MORILLAS P, BERTOMEU V, MAZON P, CORDERO A, SORIA F, FACILA L, GONZALEZ-JUANATEY JR. *On behalf of "The Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome" (PAMISCA) Investigators. Combination of ankle brachial index and diabetes mellitus to predict cardiovascular events and mortality after an acute coronary syndrome*. *Int J Cardiol*. 2010 May 18. [Epub ahead of print]
 51. LORENZ MW, MARKUS HS, BOTS ML, ROSVALL M, SITZER M. *Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis*. *Circulation* 2007;115:459-67.
 52. VAN DEN BERG E, BIESSELS GJ, STEHOUEWER CD, KAPPELLE LJ, HEINE RJ, NIJPELS G, DEKKER JM. *Ten-Year time course of risk factors for increased carotid intima-media thickness: The Hoorn study*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:168-74.
 53. O'LEARY DH, BOTS ML. *Imaging of atherosclerosis: Carotid intima-media thickness*. *Eur Heart J* 2010;31:1682-9.
 54. HELFAND M, BUCKLEY DI, FREEMAN M, FU R, ROGERS K, FLEMING C, HUMPHREY LL. *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.
 55. U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. *Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive services task force recommendation statement*. *Ann Intern Med* 2009;151:474-82.
 56. NAMBI V, CHAMBLESS L, FOLSOM AR, HE M, HU Y, MOSLEY T, ET AL. *Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: The ARIC (atherosclerosis risk in communities) study*. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-7.

Valoración del riesgo cardiovascular global

Corrado Magnino, José Luis Zamorano

57. LORENZ MW, SCHAEFER C, STEINMETZ H, SITZER M. *Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the carotid atherosclerosis progression study (CAPS)*. Eur Heart J 2010; Jun 8 [Epub ahead of print].
58. STEIN JH, JOHNSON HM. *Carotid intima-media thickness, plaques, and cardiovascular disease risk: Implications for preventive cardiology guidelines*. J Am Coll Cardiol 2010;55:1608-10.
59. IOANNIDIS JP, TZOULAKI I. *What makes a good predictor?: The evidence applied to coronary artery calcium score*. JAMA 2010;303:1646-7.
60. BAUML MA, UNDERWOOD DA. *Left ventricular hypertrophy: An overlooked cardiovascular risk factor*. Cleve Clin J Med 2010;77:381-7.
61. BOMBELLI M, FACCHETTI R, CARUGO S, MADOTTO F, ARENARE F, QUARTI-TREVANO F, ET AL. *Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently on in-office and out-of-office blood pressure values*. J Hypertens 2009;27:2458-64.
62. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, CIFKOVA R, FAGARD R, GERMANO G, ET AL. *2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC)*. J Hypertens 2007;25(6):1105.
63. YAN AT, YAN RT, HUYNH T, CASANOVA A, RAIMONDO FE, FITCHETT DH, ET AL. *Understanding physicians' risk stratification of acute coronary syndromes: Insights from the Canadian ACS 2 registry*. Arch Intern Med 2009;169:372-8.
64. MORROW DA, ANTMAN EM, GIUGLIANO RP, CAIRNS R, CHARLESWORTH A, MURPHY SA, ET AL. *A simple risk index for rapid initial triage of patients with st-elevation myocardial infarction: An Intime II substudy*. Lancet 2001;358:1571-5.
65. MARSCHNER IC, COLQUHOUN D, SIMES RJ, GLASZIOU P, HARRIS P, SINGH BB, ET AL. *Long-Term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results from the long-term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) study*. LIPID study investigators. J Am Coll Cardiol 2001;38:56-63.
66. TIKKANEN MJ, SZAREK M, FAYYAD R, HOLME I, CATER NB, FAERGEMAN O, ET AL. *Total cardiovascular disease burden: Comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL (Incremental Decrease in End points through Aggressive Lipid lowering) trial*. J Am Coll Cardiol 2009;54:2353-7.
67. URBINA EM, WILLIAMS RV, ALPERT BS, COLLINS RT, DANIELS SR, HAYMAN L, ET AL. *Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: Recommendations for standard assessment for clinical research: A scientific statement from the American heart association*. Hypertension 2009;54:919-50.
68. MULROONEY DA, YEAZEL MW, KAWASHIMA T, MERTENS AC, MITBY P, STOVALL M, ET AL. *Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: Retrospective analysis of the childhood cancer survivor study cohort*. BMJ 2009;339:b4606.
69. JENNEY M, LEVITT G. *Survivors of childhood cancer*. BMJ 2009 Dec 8;339:b4691.