

Almanac 2012: Las Revistas de las Sociedades Nacionales presentan investigaciones seleccionadas que han determinado recientes avances en la cardiología clínica

Scores de Riesgo Cardiovascular

Jill P Pell

Este artículo fue publicado en Heart 2012;98:1272-1277. doi:10.1136/heartjnl-2012-302143, y es reproducido y traducido con autorización

Los scores de riesgo global utilizan niveles de información individual sobre factores no modificables (como edad, género, factores étnicos e historia familiar) y factores modificables (como tabaquismo y presión arterial) para predecir el riesgo absoluto individual de un evento adverso durante un período de tiempo determinado. Los scores de riesgo cardiovascular tienen dos usos mayores en la práctica. En primer lugar, pueden ser utilizados para clasificar individuos en forma dicotómica, en un grupo cuyo riesgo basal, y por lo tanto el beneficio absoluto potencial, es suficientemente alto como para justificar los costos y riesgos asociados con una intervención (sea ésta tratamiento o prevención), y un grupo de riesgo absoluto bajo para quienes la intervención no estaría indicada. En segundo término pueden ser utilizados para evaluar la efectividad de una intervención (como la cesación de tabaco o el tratamiento antihipertensivo) en la reducción del riesgo individual de eventos adversos futuros. En este contexto pueden ser útiles para informar a los pacientes, motivándolos a cambiar sus estilos de vida, reforzando la importancia de la adherencia a los tratamientos.

¿Cómo han evolucionado los scores de riesgo?

En el transcurso del tiempo nuestro conocimiento sobre la mejor manera de medir y responder al riesgo ha evolucionado. Históricamente, los factores de riesgo individuales eran medidos y manejados en forma aislada. Pero este abordaje ha sido reemplazado por los scores de riesgo global que cal-

culan el riesgo total en base a una serie de factores. Además, el uso sistemático de los scores de riesgo entre las personas que acuden a los profesionales sanitarios ha sido sustituido por un uso creciente ya sea para la detección masiva o selectiva en poblaciones en situación de riesgo, en un esfuerzo por identificar las necesidades insatisfechas y reducir las desigualdades en salud. La integración de calculadoras de riesgo a los paquetes de software administrativos, así como su disponibilidad en internet, han incrementado su accesibilidad para los médicos del primer nivel de asistencia en el Reino Unido⁽¹⁾. Recientemente se ha ampliado el alcance de los scores de riesgo a otras condiciones más allá de la enfermedad coronaria, como insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Asimismo, en la medida en que se han identificado nuevos biomarcadores para la enfermedad cardiovascular, han proliferado los estudios que analizan si estos pueden añadir valor a los scores existentes. Finalmente se han identificado genes asociados a condiciones cardiovasculares, por lo que los investigadores tratan de definir si podrían desempeñar un papel en la predicción del riesgo, ya sea de forma aislada o en combinación con factores tradicionales.

Nuestro enfoque en la evaluación del desempeño de los scores de riesgo también ha evolucionado con el tiempo. Inicialmente los métodos se adoptaron a partir de la evaluación de los tests de screening, utilizando medidas de discriminación tales como la sensibilidad y la especificidad. Como muchos de los modelos predictivos pueden ser expresados como variables continuas, creció el interés por la evaluación de los modelos de predicción a

Correspondencia: Jill P Pell, Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, 1 Lilybank Gardens, Glasgow G12 8RZ, UK; jill.pell@glasgow.ac.uk

Sin conflicto de intereses.

Revisado externamente por encargo.

Aceptado el 10 de abril de 2012. Publicado primero en línea.

través de toda la gama de valores. Esto se logró mediante la representación gráfica de la sensibilidad frente a 1-especificidad para todos los valores, para producir una curva de característica de funcionamiento del receptor, (ROC - *receiver operating characteristic*). El área bajo la curva ROC, también conocida como estadística c, varía de 0,5 (sin capacidad predictiva) a 1,0 (discriminación perfecta). Para su uso en la práctica clínica o en salud pública, una medida continua de riesgo debe ser reducida a dos o más categorías; en este sentido, la curva ROC es útil para determinar los mejores valores de corte. Recientemente, los investigadores han utilizado la reclasificación de los grupos de riesgo para comparar el rendimiento discriminatorio de scores de riesgo diferentes. Los resultados pueden presentarse simplemente como el porcentaje total de pacientes reclasificados en un grupo de riesgo diferente; pero la medida preferida es el índice de reclasificación neta, que se calcula a partir de: (proporción de casos que pasan a una categoría de riesgo mayor - proporción de casos que pasan a una categoría de riesgo menor) - (proporción de controles que pasan a una categoría de riesgo mayor - proporción de controles que pasan a una categoría de riesgo menor).

¡Ciento diez maneras de medir riesgo!

Históricamente, los scores de riesgo cardiovascular se han centrado en la enfermedad coronaria; ya sea en la predicción del riesgo de eventos adversos en la población general, o en los pacientes con enfermedad establecida, como los que presentan síndrome coronario agudo. En la actualidad hay 110 scores de riesgo cardiovascular diferentes que se han desarrollado para su utilización en la población general⁽²⁾. Los scores de riesgo más recientes, como ASSIGN (ASsessing cardiovascular risk using SIGN) y QRISK (algoritmo QRESEARCH de riesgo cardiovascular), difieren de los demás scores al incorporar la situación socioeconómica deficiente y los antecedentes familiares en el cálculo de riesgo global⁽³⁻⁵⁾. Como resultado de ello, se ha logrado sortear algunas de las limitaciones que tienen los scores de riesgo, que tienden a introducir un sesgo socioeconómico en la detección y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares⁽⁴⁾. Sin embargo, el rendimiento de todos los scores de riesgo depende de la facilidad para ingresar los datos de manera confiable. En un estudio reciente, en el que se analizaron seis scores de riesgo en la práctica general, De la Iglesia y colaboradores⁽⁴⁾ destacaron la falta de datos, especialmente en relación con la historia familiar.

El conocimiento y la aplicación de los scores de riesgo pueden traducirse en un mejor nivel de prescripción, y, por ende, en reducción de riesgo⁽⁶⁾. Sin embargo, en una revisión sistemática reciente, Liew y colaboradores⁽⁷⁾ pusieron en evidencia una serie de problemas en el desarrollo de los scores de riesgo, que incluyen la falta de estandarización en la medición de los indicadores de riesgo y sus resultados, y la falla de la mayoría de los estudios en la construcción de nuevos scores de riesgo que tengan en cuenta a las personas que ya están tomando medicamentos que modifican su riesgo, como los antihipertensivos y los hipolipemiantes. Esto último puede ser engañoso, ya que la prevención primaria debería, idealmente, estar dirigida a individuos antes de presentar los factores de riesgo y de padecer enfermedades prematuras. Una de las limitaciones de los scores de riesgo existentes, basados en eventos durante un período de tiempo determinado, generalmente de diez años, es que el resultado está fuertemente influenciado por la edad. Por lo tanto, es poco probable que las personas jóvenes alcancen el umbral para la intervención. Una forma de salvar este problema es utilizar el cálculo de riesgo de por vida en lugar de la probabilidad de eventos a lo largo de un período determinado. Recientemente, Hippisley-Cox y colaboradores⁽⁸⁾ compararon la utilización del score QRisk2 reportado como el riesgo de por vida de padecer enfermedad cardiovascular (en términos de percentiles por edad y sexo específicos), con el cálculo presentado como riesgo durante un período de diez años. El primero identifica una mayor proporción de individuos jóvenes en riesgo de eventos futuros. Asimismo, clasifica una mayor proporción de personas pertenecientes a grupos étnicos minoritarios y con historia familiar positiva en niveles de mayor riesgo. Ambos factores están asociados con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares prematuros. Si bien la identificación temprana y la prevención constituyen una situación ideal, la medición de riesgo de una población joven no seleccionada resulta menos costo-efectiva.

La aplicación de scores de riesgo para pacientes con síndrome coronario agudo se ha consolidado tanto en la práctica clínica como en la investigación. En un documento reciente, Bueno y Fernández-Avilés⁽⁹⁾ revisaron 11 scores de riesgo desarrollados para la predicción de eventos adversos después de un síndrome coronario agudo. De estos, el score GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) y el score TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) son los scores de riesgo que han sido más ampliamente adoptados. Recientemente, Fox y colaboradores⁽¹⁰⁾ revisaron la magnitud de la

validación y adopción del escore GRACE desde su implementación en el año 2003. Hasta la fecha, el score de riesgo GRACE ha sido validada externamente en 67 estudios individuales que incluyen por lo menos 500 pacientes con síndrome coronario agudo (infartos con o sin elevación del segmento ST). Esta herramienta funciona adecuadamente en el escenario clínico y tiene una buena performance cuando se compara con otras puntuaciones de riesgo. Por lo tanto, ha sido incorporado a muchas guías de práctica clínica, incluidas las producidas por la European Society of Cardiology, American College of Cardiologists, American Heart Association, Scottish Intercollegiate Guidelines Network y el National Institute for Health and Clinical Excellence.

¿Hacia dónde apuntan los scores de riesgo?

La atención se centra ahora en la ampliación del uso de los scores de riesgo más allá de la enfermedad coronaria. Dos estudios recientes han diseñado scores de riesgo para pacientes con insuficiencia cardíaca. El HF-Action (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) es un score de riesgo que se desarrolló utilizando una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y disfunción sistólica⁽¹¹⁾. El score de riesgo surge de la información sobre la duración del ejercicio, el nitrógeno ureico sérico, el índice de masa corporal y el sexo, y ha demostrado un buen desempeño en la predicción de muerte por cualquier causa dentro del año de seguimiento. En el decil más alto de puntuación de riesgo murieron 19% de los pacientes, en comparación con el 2% en el decil más bajo. Este score alcanzó valores de estadística *c* de 0,73 (área bajo la curva ROC). El GWTG-HR (Get With The Guidelines - Heart Failure) es un score de riesgo que se desarrolló utilizando una cohorte de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca⁽¹²⁾. Los factores incluidos fueron edad, presión arterial sistólica, nitrógeno de urea en sangre, frecuencia cardíaca, sodio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica concomitante y la raza. El riesgo de morir en el hospital fue de 0,4% a 9,7% en los distintos deciles del score de riesgo, obteniéndose un buen rendimiento predictivo tanto para los pacientes con función sistólica del ventrículo izquierdo preservada como disminuida. El valor de estadística *c* fue de 0,75 para ambos grupos.

La prevalencia creciente de diabetes tipo II ha generado la necesidad de dirigir los esfuerzos de prevención y detección en las personas con esta condición. Van Dieren y colaboradores⁽¹³⁾ realiza-

ron una revisión sistemática de los estudios publicados entre 1966 y 2011, que desarrollaron scores de riesgo cardiovascular para pacientes con diabetes mellitus tipo II. De los 45 resultados obtenidos, solo 12 fueron contruidos originalmente de una cohorte de personas con diabetes, y de estos solo dos se limitaron a pacientes en los que la diabetes había sido recientemente diagnosticada. Solo nueve estudios informaron el valor de estadística *c*. Seis resultados se habían sometido a validación interna y seis fueron objeto de validación externa. Dos estudios no tuvieron validación interna ni externa. Los autores identificaron 33 estudios adicionales que fueron contruidos a partir de la población general, pero incluían la diabetes como un factor predictivo. Solo 12 habían sido validados internamente y solo ocho fueron validados externamente en una población con diabetes. Dada la prevalencia en aumento de la diabetes tipo II y su creciente contribución a la enfermedad cardiovascular, se requiere más investigación en esta área.

¿Agregan valor los biomarcadores?

Varios estudios publicados recientemente han examinado si la adición de marcadores biológicos mejora el rendimiento de los scores de riesgo en la población general. Estos estudios tienen como objetivo común mejorar la discriminación en el subgrupo de individuos categorizados como de riesgo intermedio (10-20% de riesgo de un evento adverso en diez años). Melander y colaboradores⁽¹⁴⁾ han evaluado el valor agregado de un panel de biomarcadores, la proteína C reactiva (PCR), la cistatina C, la lipoproteína asociada a fosfolipasa A2 (Lp-PLA2), la proadrenomedullin (MR-proADM), el pro-péptido atrial natriurético y el NT-proBNP, en la predicción de eventos cardiovasculares en una cohorte de población sueca. Se observó un aumento no significativo en el valor de estadística *c*. En relación con la predicción de eventos cardiovasculares, 8% fueron reclasificados en general, pero solo 1% se pasó a la categoría de alto riesgo. No hubo reclasificación neta. En el grupo de riesgo intermedio, la adición de marcadores biológicos generó la reclasificación de 16% de individuos, pero solo 3% se trasladó al grupo de alto riesgo. El beneficio sobre la reclasificación neta fue de 7,4%. No obstante, este efecto sobre la clasificación se logró a expensas de un traslado de pacientes hacia categorías de menor riesgo, en lugar de identificar una mayor proporción de individuos de alto riesgo.

Rana y colaboradores⁽¹⁵⁾ examinaron el valor adicional de una serie de biomarcadores individuales en la predicción de eventos coronarios de una

población del Reino Unido. Los biomarcadores analizados fueron la PCR, la mieloperoxidasa, la paraoxonasa, la fosfolipasa A2 secretora del grupo II A, la Lp-PLA2, el fibrinógeno, la proteína quimiotáctica de macrófagos 1 y la adiponectina. La reclasificación fue mayor para la PCR, con una mejora de 12% en la reclasificación neta total y de 28% en el grupo intermedio. Zethelius y colaboradores⁽¹⁶⁾ evaluaron el valor agregado de cuatro biomarcadores (troponina I, NT-proBNP, la cistatina C y la PCR) aplicados a una cohorte masculina de ancianos suecos. La adición de los cuatro biomarcadores aumentó significativamente el valor bajo la curva ROC (estadística c) de 0,66 a 0,77. Se informó de una mejoría del orden de 26% en la reclasificación neta general. Los estudios hasta la fecha señalan que los biomarcadores pueden mejorar la discriminación de riesgo cuando se añaden a los scores existentes. Sin embargo, su uso tiene consecuencias financieras y logísticas, particularmente si se aplican a gran escala. Se necesitan más investigaciones sobre la relación costo-eficacia de añadir marcadores a los scores de riesgo existentes, en particular en relación con el screening de la población general.

Lorgis y colaboradores⁽¹⁷⁾ demostraron que la adición de NT-proBNP al score de riesgo GRACE puede mejorar su valor pronóstico en los pacientes con síndrome coronario agudo. Los pacientes con un puntaje alto en el score GRACE sumado a niveles elevados de NT-proBNP tuvieron un riesgo de 50% de morir durante el año de seguimiento. Esto resultó ser seis veces mayor que el grupo de referencia. El agregado de NT-proBNP resultó útil en todos los grupos de edad, menos en los pacientes obesos, en quienes los niveles de NT-proBNP fueron mucho menores⁽¹⁸⁾. Similares hallazgos se obtuvieron cuando la troponina y el péptido cerebral natriurético se utilizan junto al score TIMI⁽¹⁹⁾. Esto produjo un ligero aumento en el valor de estadística c, pero, como con el NT-proBNP fueron capaces de identificar a un subgrupo del grupo de alto riesgo, según el score TIMI, que presentaban un riesgo mucho mayor de eventos adversos, para quienes se recomienda un enfoque terapéutico agresivo⁽¹⁸⁾. Damman y colaboradores⁽²⁰⁾ examinaron una cohorte de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria (PCI) para el infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Demostraron que la adición de biomarcadores (glucosa, NT-proBNP y el índice de filtración glomerular) mejoró la predicción de mortalidad, dando lugar a un beneficio significativo en la reclasificación neta (49%, $p < 0,001$) y en la discriminación integrada (3%, $p < 0,01$).

Los scores de riesgo, tales como el CHADS2-VASC2, pueden predecir el riesgo de eventos cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular, y se utilizan para informar las decisiones clínicas sobre el uso de la terapia anticoagulante. Se han identificado un número de biomarcadores que se asocian con la incidencia y el pronóstico de fibrilación auricular. En una monografía reciente, Brugts y colaboradores⁽²¹⁾ destacaron la necesidad de seguir investigando para determinar si el uso de estos biomarcadores pueden mejorar los scores de riesgo existentes, y si ofrecen la posibilidad de predicción de riesgo en una etapa anterior, mediante la identificación de pacientes en riesgo de desarrollar fibrilación auricular o en riesgo de progresar desde la fase subclínica a una fase permanente de la condición.

Muchos de los mecanismos fisiopatológicos contribuyen al desarrollo de insuficiencia cardíaca. Avellino y colaboradores⁽²²⁾ revisaron biomarcadores identificados en relación con estos mecanismos. Llegaron a la conclusión de que los biomarcadores más prometedores en términos de estratificación de riesgo, fueron la Lp-PLA2 (inflamación), la lipocalina asociada a gelatinasa de los neutrófilos y la cistatina C (estrés renal), polipéptido pro colágeno -1 (remodelación de la matriz extracelular), BNP, NT-proBNP, MR proADM, el receptor ST2 soluble y coceptina (estrés de miocitos cardíacos) y la endotelina 1 (regulación neurohormonal). Gustav Smith y colaboradores⁽²³⁾ demostraron que, en términos de predicción de nuevos casos de insuficiencia cardíaca y de fibrilación auricular en una cohorte de la población general, la adición de un panel de biomarcadores pro-péptido natriurético auricular, NT-proBNP, MR-proADM, cistatina C, PCR y coceptina) a factores de riesgo convencionales, mejoraron la discriminación de riesgo. La mejoría en la reclasificación neta fue de 22% para la insuficiencia cardíaca y de 7% para la fibrilación auricular. Esta reclasificación se logró a expensas de la identificación individuos para el grupo de alto riesgo. En una revisión reciente, Ketchum y Levy⁽²⁴⁾ sugieren que los scores de riesgo tuvieron un papel cada vez más importante en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, cuya supervivencia ha mejorado gracias a los avances terapéuticos y tecnológicos. Plantearon que los scores de riesgo podrían ser utilizadas para ayudar a la selección de pacientes para trasplante, implante de dispositivos de asistencia ventricular izquierda y cardiodesfibriladores implantables. Haines y colaboradores⁽²⁵⁾ desarrollaron un score de riesgo para predecir complicaciones posprocedimiento asociadas al implante de cardiodesfibriladores automáticos. El score de riesgo se basa en

diez variables fácilmente disponibles: edad, sexo, clase funcional de la NYHA, presencia de fibrilación auricular, cirugía valvular previa, enfermedad pulmonar crónica, nitrógeno de urea en sangre, reimplante por razones distintas a cambio de la batería, el uso de un dispositivo biventricular y un procedimiento no electivo. El 4% de la población en la categoría de mayor riesgo presentó un 8% de riesgo de complicaciones, en comparación con menos de 1% en el grupo de riesgo más bajo ⁽²⁵⁾.

Se ha examinado si las imágenes no invasivas de los vasos coronarios podrían añadir valor a los scores de riesgo existentes ⁽²⁶⁾. El score de calcio arterial coronario es un marcador de lesión vascular y se correlaciona con la carga de aterosclerosis sistémica ⁽²³⁾. La TAC coronaria puede detectar placas no calcificadas, así como cuantificar su grado de estenosis ⁽²⁶⁾. Ambos han demostrado ser de valor incremental en la predicción de riesgo de los pacientes sintomáticos, pero no disponemos de estudios que demuestren la utilidad de incorporarlos en los scores de riesgo en personas asintomáticas. El espesor íntima-media carotídeo es un predictor significativo del riesgo de eventos cardiovasculares en personas sin placas carotídeas ⁽²⁷⁾. Cuando se combina con la información sobre el número de segmentos con placa para identificar la puntuación de la carga aterosclerótica carotídea, el valor de estadística *c* y el índice de reclasificación neta mejoran en 6,0% y 17,1%, respectivamente. El costo de la obtención de imágenes es mayor al de los biomarcadores sanguíneos. Por lo tanto, es probable que el incremento en el costo sea prohibitivo para su incorporación de rutina a los escores de riesgo en la población general. Se requieren estudios de costo-efectividad para definir si los costos adicionales de estas técnicas imagenológicas pueden justificarse en un subgrupo de individuos asintomáticos identificados por los scores de riesgo existentes.

Uno de los pocos estudios para evaluar la costo-efectividad de la adición de marcadores a los scores de riesgo clínico, examinó a pacientes con angina de pecho estable que se encontraban en lista de espera para cirugía de revascularización coronaria ⁽²⁸⁾. Compararon la estrategia status quo de no priorizar, con la de priorizar utilizando un score de riesgo clínico aislado, y con la de priorizar con un score de riesgo más uno o dos biomarcadores (índice de filtración glomerular y/o PCR). Demostraron que la adición del índice de filtración glomerular mejora la rentabilidad en términos del efecto neto sobre los costos de por vida y sobre la calidad de vida ajustada por años de vida. En contraste, la adición de la PCR no resultó rentable.

¿Agregan valor los marcadores genéticos?

La enfermedad cardiovascular es una enfermedad compleja, con varios fenotipos intermedios, a la que tanto los factores de riesgo ambientales como genéticos predisponen. En la medida que se identifican marcadores genéticos en forma creciente, queda en evidencia la complejidad del componente genético, con contribuciones relativamente pequeñas de un gran número de genes. Por lo tanto, se ha centrado la atención en el desarrollo de un score multigénico de riesgo que englobe el riesgo general de los marcadores genéticos conocidos. En los últimos años, varios estudios han investigado si un score de riesgo genético puede agregar valor a los scores riesgo establecidos, algunas de los cuales ya incluyen información de la historia familiar. Aunque los estudios se han llevado a cabo en poblaciones heterogéneas, se ha llegado a conclusiones coherentes.

Ripatti y colaboradores ⁽²⁹⁾ estudiaron a siete cohortes de hombres y mujeres de mediana edad reclutados de la población general de Finlandia y Suecia. Para identificar los estudios publicados se utilizaron 13 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que se asocian a infarto de miocardio y a enfermedad coronaria. Se construyó una puntuación multigénica de riesgo para cada individuo, sumando el número de alelos de riesgo de cada uno de los 13 SNP ponderados por magnitud del efecto. Este score de riesgo genético fue un predictor independiente de nuevos casos de enfermedad cardíaca coronaria, de enfermedades cardiovasculares y de infarto de miocardio, cuando se ajusta por edad, sexo y factores de riesgo tradicionales. En comparación con el quintil más bajo de puntuación de riesgo genético, los individuos en el quintil más alto tenían un RR ajustado de enfermedad coronaria de 1,66 (IC de 95%: 1,35 a 2,04). Sin embargo, la adición del score de riesgo genético a factores de riesgo tradicionales no mejoró significativamente el valor de estadística *c*. Hubo una mejoría significativa en la reclasificación neta de las personas en situación de riesgo intermedio (10%-20% de riesgo a diez años), pero no hubo mejoría significativa en la reclasificación neta global.

Paynter y colaboradores ⁽³⁰⁾ llevaron a cabo un estudio similar en una cohorte de mujeres profesionales blancas de Estados Unidos. Usaron un catálogo de todo el genoma para identificar 101 SNP asociados con cualquier forma de enfermedad cardiovascular (incluido el accidente cerebrovascular), o cualquier fenotipo intermedio (como la diabetes y la hipertensión), y obtuvieron un puntaje de riesgo genético con la suma de todos los alelos de riesgo. También realizaron el análisis incluyendo

solo los 12 SNP asociados con enfermedad cardiovascular. En comparación con el tercil más bajo de puntuación de riesgo genético, los individuos en el tercil superior tenían un mayor riesgo relativo de eventos cardiovasculares (RR 1,22, IC de 95%: 1,02 a 1,45), pero la diferencia del riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular a diez años entre el tercil superior e inferior fue pequeña (3,7% frente a 3,0%). A diferencia de la historia familiar (que incluye el riesgo hereditario global), el score de riesgo genético no se asoció con eventos cardiovasculares, tras el ajuste de los factores de riesgo tradicionales. La adición del score de riesgo genético no produjo una mejora significativa en el valor de estadística *c* ni en la reclasificación neta.

Qi y colaboradores⁽³¹⁾ llevaron a cabo un estudio de casos y controles en una población de supervivientes de infarto de miocardio en Costa Rica. Examinaron los SNP asociados con infarto de miocardio y enfermedad arterial coronaria validados en al menos dos estudios anteriores. De los 14 SNP identificados a partir de la literatura, siete tenían asociación significativa con el riesgo de infarto de miocardio en la cohorte hispana. Estos se utilizaron para calcular un score de riesgo genético basado en la suma de los alelos de riesgo. Demostraron que el riesgo de infarto de miocardio aumenta cuanto mayor es el score de riesgo genético, y que este aumento persistió después del ajuste para los factores de riesgo tradicionales, incluyendo la historia familiar. Sin embargo, la adición del score de riesgo genético solo incrementó el valor de estadística *c* de 0,67 a 0,68.

Al igual que en el estudio de Paynter y colaboradores⁽³⁰⁾, Thanassoulis y colaboradores⁽³²⁾ calcularon dos scores de riesgo genético diferentes: un score más restrictivo derivado de 13 SNP asociados con la enfermedad coronaria o infarto de miocardio, y uno menos restrictivo que incluye 89 SNP asociados con fenotipos intermedios. En ambos métodos se utilizó un recuento simple y ponderado de alelos de riesgo. Por último, realizaron una cuantificación restrictiva de riesgo añadiendo 16 SNP recientemente identificados. Los scores de riesgo genético se aplicaron a la cohorte de Framingham. El score de riesgo genético restrictivo se desempeñó mejor que el puntaje menos restrictivo, y fue un predictor independiente tanto de enfermedad coronaria como de eventos cardiovasculares. Sin embargo, no mejoró la discriminación o la clasificación aun después de la adición de los 16 SNP adicionales.

Estos estudios demuestran en forma consistente que aunque la información genotípica se resume en un score de riesgo global, no mejora el rendimiento de los scores de riesgo existentes, y, por lo tanto, en la

actualidad no tiene una utilidad clínica obvia para seleccionar personas de mediana edad con vista a una intervención (terapéutica o de prevención). Se necesitan investigaciones adicionales para explorar si los scores de riesgo genético tienen un papel relevante en la identificación de un subgrupo de jóvenes que tienen más probabilidades de adquirir un score de riesgo alto en el futuro, y, de ser así, los costos, riesgos y beneficios de proporcionar intervenciones preventivas, como la educación, a este subgrupo en una etapa temprana.

Scores de riesgo para los procedimientos de revascularización

Faroq y colaboradores^(33,34) revisaron la utilización de scores de riesgo para pacientes sometidos a revascularización coronaria. Los scores clínicos de riesgo, como Parsonnet (Predictive score for acquired adult heart surgery: Additive and Logistic Regression models) y EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), han sido ampliamente adoptados en la práctica clínica para los pacientes sometidos a revascularización coronaria. También se han desarrollado scores de riesgo basados en la información anatómica derivada de la angiografía diagnóstica que no contienen información clínica. Como los injertos coronarios se anastomosan distalmente al segmento enfermo, la información anatómica adicional no mejora el rendimiento de los scores clínicos de riesgo en los pacientes que se revascularizan quirúrgicamente. En contraste, la gravedad, longitud y distribución de las estenosis son capitales para la selección y el resultado de los pacientes sometidos a PCI. Los scores basados en la anatomía, como el SYNTAX (SYnergy between PCI with TAXus and surgery), han demostrado tener valor predictivo en los resultados clínicos tras la PCI⁽³⁵⁾; no obstante, la interpretación visual de las coronariografías está sujeta a la variación interobservador. Por lo tanto, los scores funcionales basados en la anatomía, que además incorporan información objetiva de la reserva de flujo fraccional, o angiografía coronaria cuantitativa, tienen mejor capacidad pronóstica.

Se han desarrollado una serie de scores de riesgo que combinan información clínica y anatómica⁽³⁶⁻⁴²⁾. El score Euro-Heart se construye a partir de 12 características clínicas y cuatro características de la lesión. Ha sido desarrollado y validado en los 46.064 pacientes reclutados en la encuesta Euro-Heart de PCI, demostrando un buen desempeño en la identificación de pacientes con riesgo de muerte hospitalaria, con un valor de estadística *c* de 0.90⁽³⁶⁾. El score SYNTAX Clínico (CSS) combina la información anatómica del score SYNTAX con una

versión modificada del score clínico ACEF (Age, Creatinine and Ejection Fraction). Los pacientes en el tercil superior del CSS presentaron mayores tasas de revascularización repetida (21%) y de eventos cardíacos y cerebrovasculares adversos (MACCE) (32%) en el año siguiente a la PCI⁽³⁷⁾. El CSS presentó un mayor valor de estadística *c* para MACCE y muerte que el score SYNTAX y el score clínico ACEF, utilizados en forma aislada⁽³⁷⁾. Capodanno y colaboradores⁽³⁸⁾ compararon dos scores combinados de riesgo clínico y anatómico (la Clasificación de Riesgo Global y el escore SYNTAX Clínico), dos calificaciones de riesgo clínicos (ACEF y EuroSCORE) y un score de riesgo basado en la anatomía (SYNTAX) en los pacientes con estenosis del tronco principal de la coronaria izquierda, que se sometieron a una cirugía de revascularización coronaria o PCI. El nivel mayor de predicción se obtuvo utilizando un score de riesgo clínico (ACEF) para los pacientes quirúrgicos, en comparación con un score de riesgo clínico y anatómico combinado (GRC) para PCI. Del mismo modo, Chen y colaboradores⁽³⁹⁾ compararon el score NERS de riesgo clínico y anatómico combinado (New Risk Stratification Score) con el CSS, en términos de predicción de MACCE durante más de seis meses de seguimiento en pacientes en quienes se implantaron stents coronarios en el tronco principal de la coronaria izquierda. El score combinado tuvo una sensibilidad y una especificidad superiores en comparación con el score clínico⁽³⁹⁾. Chakravarty y colaboradores⁽⁴⁰⁾ examinaron pacientes con enfermedad del tronco principal de la arteria coronaria izquierda tratados mediante cirugía o PCI. Compararon el rendimiento de un score de riesgo combinado, establecido por la combinación de los scores de riesgo Parsonnet y el SYNTAX, con este último en forma aislada. Los pacientes fueron seguidos durante una media de tres años. El estudio sugiere que la utilización de la información anatómica en forma aislada no predijo el resultado después de la cirugía. En contraste, el score de riesgo SYNTAX presentó un buen valor predictivo en pacientes sometidos a PCI, aunque se podría mejorar mediante la adición de información clínica.

Muchos de los scores de riesgo desarrollados para la utilización en pacientes sometidos a revascularización coronaria datan de épocas anteriores a la adopción generalizada de los stents liberadores de fármacos, y, por lo tanto, presentan un rendimiento peor en estos pacientes que en los sometidos a angioplastia con balón. Stolker y colaboradores⁽⁴³⁾ desarrollaron y validaron un score de riesgo (clínico) que combina información clínica, anató-

mica y del procedimiento utilizando el registro EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischaemic Events), y evaluaron su capacidad de predecir la revascularización de la lesión diana durante el año de seguimiento. Este puntaje, relativamente simple, se compone de seis variables: edad, PCI previa, PCI del tronco principal de coronaria izquierda, ubicación de los injertos de vena safena, diámetro mínimo del stent y longitud total del stent. Demostraron un triple aumento en la revascularización de la lesión diana en los individuos pertenecientes al grupo de riesgo más alto respecto al grupo de riesgo más bajo (7,5% versus 2,2%).

Conclusión

Aunque los scores de riesgo cardiovascular han existido durante muchos años, siguen siendo objeto de investigación. Cada vez se aplican más a condiciones distintas de la enfermedad coronaria, tales como la diabetes tipo II y la insuficiencia cardíaca, entidades de importancia creciente para la salud pública. Se han identificado nuevos biomarcadores que mejoran la discriminación de riesgo, pero, inevitablemente, el beneficio marginal disminuye con cada predictor adicional. Asimismo, la mejoría de la discriminación debe ser balanceada contra el mayor costo y complejidad que generan, especialmente cuando los scores de riesgo se aplican a la población general. Como se destaca en un editorial de la revista *Heart*, la facilidad del uso de los los escores de riesgo tiene un impacto importante sobre su aplicación⁽³⁾. Toda la investigación se ha centrado en identificar nuevos biomarcadores y en la evaluación de su eficacia, pero faltan trabajos de investigación que se centren en la costo-efectividad y en su cobertura sanitaria. Esto debe ser abordado. Las conclusiones pueden ser diferentes de acuerdo a donde se ubiquen los scores de riesgo y al subgrupo de la población que se seleccione para su aplicación. Hasta la fecha, no hay evidencia de que los marcadores genéticos puedan mejorar la predicción del riesgo cuando se usa en poblaciones de edad media. Posiblemente tengan un rol en los individuos más jóvenes, en quienes los scores de riesgo tradicionales son de poco valor. Otro enfoque para la identificación de individuos en riesgo a una edad menor es el riesgo de por vida. Cualquiera que sea el enfoque adoptado, la costo-efectividad de la detección precoz y la intervención tienen que ser evaluadas adecuadamente.

Agradecimiento

El Consejo Editorial de la Revista Uruguaya de Cardiología agradece al Dr. Oscar Bazzino por su colaboración en la traducción del presente artículo.

Bibliografía

1. **Parkes G.** Using risk scores with patients. *BMJ* 2010;340:c3327.
2. **Cooper A, Nherera L, Calvert N, et al.** Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2008.
3. **Tunstall-Pedoe H.** Cardiovascular risk and risk scores: ASSIGN, Framingham, QRISK and others: how to choose. *Heart* 2011;97:442-4.
4. **de la Iglesia B, Potter JF, Poulter NR, et al.** Performance of the ASSIGN cardiovascular disease risk score on a UK cohort of patients from general practice. *Heart* 2011;97:491-9.
5. **Collins GS, Altman DG.** An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *BMJ* 2010;340:c3442.
6. **Sheridan SL, Crespo E.** Does the routine use of global coronary heart disease risk scores translate into clinical benefit or harms? A systematic review of the literature. *BMC Health Serv Res* 2008;8:60.
7. **Liew SM, Doust J, Glasziou P.** Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart* 2011;97:689-97.
8. **Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson R, et al.** Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. *BMJ* 2010;341:c6624.
9. **Bueno H, Fernandez-Aviles F.** Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart* 2012;98:162-8.
10. **Fox KA, Eagle KA, Gore JM, et al; for the GRACE and GRACE2 Investigators.** The Global Registry of acute coronary events, 1999 to 2009 - GRACE. *Heart* 2010;96:1095-101.
11. **O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, et al.** Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION Predictive Risk Score Model. *Circ Heart Fail* 2012;5:63-71.
12. **Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, et al.** A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:25-32.
13. **Van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, et al.** Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart* 2012;98:360-9.
14. **Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al.** Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009;302:49-57.
15. **Rana JS, Cole M, Despres JP, et al.** Inflammatory biomarkers and the prediction of coronary event among people at intermediate risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2009;95:1682-7.
16. **Zethelius B, Berglund L, Sundström J, et al.** Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-16.
17. **Lorgis L, Zeller M, Dentan G, et al.** Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly people with acute myocardial infarction: prospective observational study. *BMJ* In press.
18. **Lorgis L, Cottin Y, Danchin N, et al.** Impact of obesity on the prognostic value of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBMP) in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2011;97:551-6.
19. **Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, et al.** The additive value of biomarkers to clinical risk scores in acute coronary syndrome. Are biomarkers really ready for real world usage? *Heart* 2010;96:227-8.
20. **Damman P, Beijk MA, Kuijt WJ, et al.** Multiple biomarkers at admission significantly improves the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:29-36.
21. **Brugts JJ, Akin S, Helming AM, et al.** The predictive value of cardiac biomarkers in prognosis and risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:449-56.
22. **Avellino A, Collins SP, Fermann GJ.** Risk stratification and short-term prognosis in acute heart failure syndromes: a review of novel biomarkers. *Biomarkers* 2011;16:379-92.
23. **Gustav Smith J, Newton-Cheh C, Almgren P, et al.** Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1712-19.
24. **Ketchum ES, Levy WC.** Multivariate risk scores and patient outcomes in advanced heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;17:205-12.

25. **Haines DE, Wang Y, Curtis J.** Implantable cardioverter-defibrillator registry risk score models for acute procedural complications of death after implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Circulation* 2011;123:2069–76.
26. **Wilson SR, Lin FY, Min JK.** Role of coronary artery calcium score and coronary CT angiography in the diagnosis and risk stratification of individuals with suspected coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:271–9.
27. **Xie W, Liang L, Zhao L, et al.** Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events. *Heart* 2011;97:1326–31.
28. **Henriksson M, Palmer S, Chen R, et al.** Assessing the cost-effectiveness of using prognostic biomarkers with decision markers: case study in prioritizing patients waiting for coronary artery surgery. *BMJ* 2010;340:b5606.
29. **Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, et al.** A multi-locus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet* 2010;376:1393–400.
30. **Paynter NP, Chasman DI, Paré G, et al.** Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA* 2010;303:631–7.
31. **Qi L, Ma J, Qi Q, et al.** Genetic risk score and risk of myocardial infarction in Hispanics. *Circulation* 2011;123:374–80.
32. **Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, et al.** A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium—the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:113–21.
33. **Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW.** Utilizing risk scores in determining the optimal revascularization strategy for complex coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:415–23.
34. **Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW.** Contemporary and evolving risk scoring algorithms for percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011;97:1902–13.
35. **Capodanno D, Tamburino C.** Integrating the Synergy between percutaneous coronary interven-
tion with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) score into practice: use, pitfalls, and new directions. *Am Heart J* 2011;161:462–70.
36. **de Mulder M, Gitt A, van Domburg R, et al.** EuroHeart score for the evaluation of in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32:1398–408.
37. **Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, et al.** A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease. The clinical SYNTAX score. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:317–26.
38. **Capodanno D, Caggegi A, Miano M, et al.** Global risk classification and clinical SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) score in patients undergoing percutaneous or surgical left main revascularisation. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4:287–97.
39. **Chen SL, Chen JP, Mintz G, et al.** Comparison between the NERS (New Risk Stratification) score and the SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) score in outcome prediction for unprotected left main stenting. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3:632–41.
40. **Chakravarty T, Buch MH, Naik H, et al.** Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol* 2011;107:360–6.
41. **Peterson ED, Dai D, DeLong ER, et al.** Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1923–32.
42. **Singh M, Holmes DR, Lennon RJ, et al.** Development and validation of risk adjustment models for long-term mortality and myocardial infarction following percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:423–30.
43. **Stolker JM, Kennedy KF, Lindsey JB, et al.** Predicting restenosis of drug-eluting stents placed in real-world clinical practice. Derivation and validation of a risk model from the EVENT Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:327–34.