

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Marcadores de riesgo negativos para eventos cardiovasculares en ancianos



Martin Bødtker Mortensen, MD, PHD,^a Valentin Fuster, MD, PHD,^b Pieter Muntendam, MD,^c
Roxana Mehran, MD,^b Usman Baber, MD, MS,^b Samantha Sartori, PHD,^b Erling Falk, MD, DMSC

RESUMEN

ANTECEDENTES El riesgo cardiovascular aumenta drásticamente con la edad, y ello conduce a que esté indicado de manera casi universal el empleo de estatinas a causa del riesgo en la población anciana. Para limitar el sobretreatmento es necesario identificar a las personas ancianas con un riesgo real bajo.

OBJETIVOS El descubrimiento de marcadores de riesgo "negativos" que permitan identificar a las personas ancianas con un riesgo de enfermedad coronaria y enfermedad cardiovascular bajo a corto plazo.

MÉTODOS En un total de 5.805 participantes en el estudio BioImage (media de edad 69 años; mediana de seguimiento 2,7 años), los autores evaluaron 13 posibles marcadores: calcio arterial coronario (CAC) = 0, CAC ≤ 10, ausencia de placas carotídeas, ausencia de antecedentes familiares, índice tobillo-brazo normal, resultado de la prueba < centil 25 (grosor de íntima-media carotídea, apolipoproteína B, galectina-3, proteína C reactiva de alta sensibilidad, lipoproteína(a), propéptido natriurético de tipo B aminoterminal y transferrina), y apolipoproteína A1 > centil 75. Se comparó su rendimiento como marcador de riesgo negativo con el empleo de los resultados específicos de cada paciente para el cociente de verosimilitudes diagnósticas (CVD) y el índice de reclasificación neta (IRN) binaria.

RESULTADOS El CAC = 0 y el CAC ≤ 10 fueron los factores de riesgo negativos más potentes, con un CVD de 0,20 y 0,20 para la enfermedad coronaria (es decir, ≈ 80% menos de riesgo del esperado en función de la evaluación de los factores de riesgo tradicionales) y de 0,41 y 0,48 para la enfermedad cardiovascular, respectivamente, seguidos de la galectina-3 < centil 25 (CVD de 0,44 y 0,43, respectivamente) y la ausencia de placa carotídea (CVD de 0,39 y 0,65, respectivamente). Los resultados obtenidos respecto a otros marcadores candidatos fueron menos notables. La reclasificación de riesgo decreciente exacta según el umbral de elegibilidad para estatinas de clase I definido por el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* fue máxima para el CAC = 0 (IRN 0,23) y para el CAC ≤ 10 (IRN 0,28), seguidos de la galectina-3 < centil 25 (IRN 0,14) y la ausencia de placa carotídea (IRN 0,08).

CONCLUSIONES Los individuos ancianos con un CAC = 0, un CAC ≤ 10, una galectina-3 baja o ausencia de placa carotídea presentaron un riesgo cardiovascular notablemente bajo, lo cual pone en duda lo apropiado de un enfoque basado en tratar a todos los pacientes en la población de edad avanzada. (*J Am Coll Cardiol* 2019;74:1-11) © 2019 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aDepartment of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca; ^bCardiovascular Institute, Mount Sinai Medical Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; y ^cscPharmaceuticals, Lexington, Massachusetts. El estudio BioImage fue diseñado por la *High-Risk Plaque Initiative*, una colaboración precompetitiva de la industria financiada por Abbott, AstraZeneca, Merck, Philips y Takeda. El Dr. Muntendam es accionista y empleado de G3 Pharmaceuticals. La Dra. Mehran ha recibido financiación (para el centro de trabajo) para investigación de Abbott Laboratories, AstraZeneca, Bayer, Beth Israel Deaconess, Bristol-Myers Squibb, CSL Behring, Eli Lilly/DSI, Medtronic, Novartis Pharmaceuticals, OrbusNeich y PLC/Renal Guard; ha recibido pagos (para el centro de trabajo) por labores de consultoría de Abbott Laboratories y Spectranetics/Philips/Volcano; ha recibido pagos (personales) por consultoría de Abbott Laboratories, Boston Scientific, Bracco Group, Medscape/WebMD, Siemens Medical Solutions, Roivant Sciences, Sanofi, Janssen Pharmaceuticals, Abiomed

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ACC/AHA** = American College of
Cardiology/American Heart
Association**CAC** = calcio arterial coronario**CPC** = carga de placa carotídea**CVD** = cociente de verosimilitudes
diagnósticas**EC** = enfermedad coronaria**ECA** = ecuación de cohorte
agrupada**ECV** = enfermedad cardiovascular**ECVA** = enfermedad cardiovascular
aterosclerótica**GIMc** = grosor de la íntima-media
carotídea**IRN** = índice de reclasificación neta**ITB** = índice tobillo-brazo**Lp(a)** = lipoproteína (a)

Las guías actuales para el uso del tratamiento con estatinas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) tienen en común el concepto de asignar un tratamiento con estatinas a los individuos que se asume que tienen un riesgo máximo de sufrir una futura ECVA (1, 2). Dada la ampliación que se ha introducido en la indicación del tratamiento con estatinas en las guías recientes, junto con la repercusión predominante de la edad en el riesgo estimado de ECVA con el empleo de las calculadoras de riesgo tradicionales, en la mayor parte de los individuos ancianos se considerará finalmente que tienen un riesgo tan alto de ECVA que en todos ellos estará indicado un tratamiento preventivo con estatinas de por vida (3, 4). Sin embargo, existe una controversia respecto a la idoneidad de tratar a todos los ancianos, como mínimo por dos motivos. En primer lugar, muchas personas ancianas no tienen la enfermedad subyacente, es decir, la aterosclerosis subclínica, que se pretende prevenir o estabilizar con el tratamiento con estatinas (5). En segundo lugar, la polifarmacia, las interacciones con otros fármacos y los posibles efectos secundarios son motivos de preocupación crecientes en los ancianos y podrían contrarrestar el beneficio aportado por el empleo de estatinas (6-8). Así pues, para evitar el sobretratamiento con estatinas en los ancianos que se produce inevitablemente tras una indicación casi universal de estos fármacos, hay una clara necesidad de una predicción más individualizada del riesgo, con identificación exacta de los ancianos con un riesgo de ECVA bajo a pesar del avance de la edad.

El objetivo del presente estudio fue comparar la capacidad de los biomarcadores circulantes y las exploraciones de imagen no invasivas de establecer una reducción del grado de riesgo de enfermedad coronaria (EC) y de enfermedad cardiovascular (ECV) en las personas ancianas. Para ello, aprovechamos la cohorte multiétnica contemporánea BioImage (*BioImage Study: A Clinical Study of Burden of Atherosclerotic Disease in an At-Risk Population*) formada por individuos ancianos en los que se dispone de un amplio examen de biomarcadores y de pruebas de diagnóstico por la imagen.

El objetivo del presente estudio fue comparar la capacidad de los biomarcadores circulantes y las exploraciones de imagen no invasivas de establecer una reducción del grado de riesgo de enfermedad coronaria (EC) y de enfermedad cardiovascular (ECV) en las personas ancianas. Para ello, aprovechamos la cohorte multiétnica contemporánea BioImage (*BioImage Study: A Clinical Study of Burden of Atherosclerotic Disease in an At-Risk Population*) formada por individuos ancianos en los que se dispone de un amplio examen de biomarcadores y de pruebas de diagnóstico por la imagen.

MÉTODOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO. El diseño y los objetivos de estudio BioImage (NCT00738725) se han publicado ya con anterioridad (5, 9-11). De forma resumida, el estudio BioImage es una cohorte prospectiva de varones de edad avanzada (55 a 80 años de edad) y mujeres de edad avanzada (60 a 80 años de edad) sin una ECVA conocida en el examen inicial. La inclusión de participantes se realizó entre enero de 2008 y junio de 2009 en Chicago, Illinois, y en Fort Lauderdale, Florida (Estados Unidos). La cohorte tiene una proporción de sexos equilibrada e incluye individuos de minorías raciales/étnicas, de un modo que se corresponde con la población global de Estados Unidos. El objetivo principal del estudio fue identificar biomarcadores clínicamente útiles de la aparición de eventos de EC y ECV a corto plazo. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del centro y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito y la autorización de la ley *Health Insurance Portability and Accountability Act* antes de su inclusión.

EXAMEN INICIAL. El examen inicial incluyó una evaluación de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la determinación de nuevos biomarcadores y un examen de detección sistemática de la aterosclerosis subclínica (asintomática) según lo descrito con anterioridad, tal como se especifica en el [apéndice online](#). Se extrajo una muestra de sangre venosa, sin estar en ayunas, que se procesó para la realización de análisis ordinarios de bioquímica hemática, incluidas las concentraciones de lípidos. La elección y el análisis de los biomarcadores en sangre circulante que pudieran tener utilidad clínica como marcadores de riesgo negativo para la enfermedad cardiovascular se describen más adelante en este artículo. Los datos de tabaquismo y antecedentes familiares se basaron en lo indicado por el propio participante. La diabetes mellitus se definió por el uso actual de fármacos hipoglucemiantes orales o de insulina, o por el hecho de que el paciente refiriera la presencia de la enfermedad. En todos los participantes en el estudio se llevó a cabo una exploración de tomografía computarizada sin contraste, con sincronización electrocardiográfica, para determinar la puntuación de

(cónyuge) y The Medicines Company (cónyuge) y Regeneron Pharmaceuticals (sin pago); recibe pagos (personales) por pertenencia a consejos asesores de PLx Opco/PLx Pharma y Medtelligence y (a su centro) de BMS; ha recibido pagos por conferencias de Medtelligence; y ha recibido acciones de Claret Medical y Elixir Medical. El Dr. Baber ha recibido pagos por conferencias de AstraZeneca y Boston Scientific. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo. Ron Blankstein, MD, ha actuado como Editor Asociado Invitado para este artículo. Deepak I. Bhatt, MD, MPH, ha actuado como Editor Jefe Invitado para este artículo.

Original recibido el 22 de enero de 2019; original revisado recibido el 11 de abril de 2019, aceptado el 15 de abril de 2019.

calcio arterial coronario (CAC) de Agatston, así como una ecografía carotídea (sistema de ecografía Philips iU22, Philips Healthcare, Bothell, Washington, Estados Unidos) con objeto de detectar y cuantificar el grosor de íntima-media carotídeo (GIMc) y la carga de placa carotídea (CPC). La determinación del GIMc se realizó *offline* a partir de un vídeo breve de la arteria carótida común en proyección de eje longitudinal. La CPC se determinó con un nuevo método de barrido (*sweep*) que se ha descrito con anterioridad (12, 13). De forma resumida, se realizó un examen transversal de la arteria carótida, con un desplazamiento manual lento del transductor en sentido craneal desde la parte proximal de la arteria carótida común hacia la parte distal de la arteria carótida interna. A partir del vídeo obtenido, se sumaron todas las áreas transversales de las placas para obtener la CPC. Se determinó el índice tobillo-brazo (ITB) según un método descrito con anterioridad (12).

SELECCIÓN DE LOS POSIBLES PARÁMETROS CANDIDATOS PARA SER CONSIDERADOS MARCADORES DE RIESGO NEGATIVO. La finalidad del estudio BioImage enmarcado en la iniciativa *High-Risk Plaque* (HRP) fue identificar nuevos biomarcadores de imagen y biomarcadores en sangre circulante que indicaran un riesgo cardiovascular alto. Por consiguiente, todos los biomarcadores disponibles en la base de datos del estudio BioImage fueron seleccionados y determinados inicialmente teniendo presente este objetivo. Dado que la inmensa mayoría de los participantes en el estudio BioImage, por el simple hecho de su edad, serían considerados aptos para el empleo de estatinas según la guía respecto al colesterol de 2018 del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA) (14), decidimos explorar en la base de datos del estudio BioImage los posibles biomarcadores “negativos” que pudieran identificar a personas ancianas con un riesgo cardiovascular bajo, con objeto de poder facilitar la evitación del sobretratamiento con estatinas.

El panel de descubrimiento de biomarcadores de la HRP que se determinó en todos los participantes en el estudio incluye los 6 biomarcadores de sangre circulante siguientes: apolipoproteína A1, apolipoproteína B, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas), péptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP), galectina-3, transferrina y lipoproteína(a) [Lp(a)].

DEFINICIÓN DE LOS MARCADORES DE RIESGO NEGATIVOS. Dado que la distribución del CAC y de la placa carotídea muestran una clara asimetría hacia la derecha, con muchos individuos que presentan valores de cero, definimos el CAC = 0 y la ausencia de placa carotídea como marcadores de riesgo negativos. Dado que puede argumentarse que no solo el CAC = 0 sino también las puntuaciones bajas de CAC (es decir, ≤ 10) pueden

conferir un riesgo bajo, definimos también el CAC ≤ 10 como marcador de riesgo negativo. Para los demás biomarcadores que correspondían a variables continuas, se utilizó un valor < centil 25 para definir la presencia de un marcador de riesgo negativo (GIMc, apoB, galectina-3, PCRas, Lp(a), NT-proBNP y transferrina) o bien una apoA1 > centil 75. Además, un ITB normal (índice > 0,9) y la ausencia de antecedentes familiares de ECV se definieron como marcadores de riesgo negativos.

PARÁMETROS DE VALORACIÓN CLÍNICOS. Se presentan los resultados por separado para los 2 parámetros de valoración siguientes: 1) EC (aparición espontánea de infarto de miocardio, angina inestable y revascularización coronaria); y 2) ECV (EC + ictus isquémico y muerte cardiovascular). En los análisis de sensibilidad, excluimos la revascularización coronaria realizada en un plazo de 30 días respecto al examen inicial. Un comité de eventos clínicos independiente utilizó las historias clínicas originales para la validación de los eventos de EC y ECV según lo descrito en el apéndice *online*.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS. Las características iniciales de los participantes en el estudio BioImage se presentan en forma de media \pm DE o mediana (rango intercuartílico).

Calculamos en primer lugar la tasa de eventos de EC y de ECV por cada 1.000 años-persona en los individuos en los que estaba presente cada uno de los marcadores de riesgo negativos. Con objeto de evaluar la asociación independiente (*hazard ratios* [HR]) de los marcadores de riesgo negativos (es decir, CAC = 0) con la aparición de EC y de ECV, utilizamos modelos de regresión de Cox con un análisis del tiempo transcurrido hasta el evento. Los análisis se llevaron a cabo con un ajuste respecto a la edad y el sexo (modelo 1), así como con un ajuste multivariable para las características iniciales de los participantes (modelo 2). Calculamos también el cociente de verosimilitudes diagnósticas (CVD). El CVD evalúa la utilidad de realizar una prueba diagnóstica (15). Así pues, utilizamos el CVD para calcular el cambio en el riesgo pre-test (basado tan solo en los factores de riesgo cardiovascular tradicionales), con el riesgo post-test causado por los resultados de una prueba posterior que mostrara que estaba presente un marcador de riesgo negativo (es decir, un CAC = 0). Un valor del CVD > 1 especifica que el riesgo post-test es superior al riesgo pre-test (es decir, el marcador de riesgo evaluado no es útil para reducir el grado de riesgo), mientras que un valor del CVD < 1 especifica que el riesgo post-test es inferior al riesgo pre-test (es decir, el marcador de riesgo evaluado puede ser útil para reducir el grado de riesgo). Calculamos los valores de CVD tal como se ha hecho anteriormente (16), comparando los coeficientes obtenidos en modelos de regresión logística con ajuste multivariable:

$$\text{Riesgo pre-test} = \text{logit } P(\text{EC} = 1 | X) = \beta_0^* + \beta_X^* X$$

$$\begin{aligned} \text{Riesgo post-test} &= \text{logit } P(\text{EC} = 1 | X, Y) \\ &= \beta_0 + \beta_X X + \beta_Y Y + \beta_{XY} XY \end{aligned}$$

El CVD con ajuste multivariable se calcula entonces restando el riesgo pre-test del riesgo post-test:

$$\text{Log CVD}_C(Y) = (\beta_0 - \beta_0^*) + (\beta_X - \beta_X^*) + \beta_Y Y + \beta_{XY} XY$$

Es importante señalar que el CVD para un determinado marcador de riesgo negativo varía de un paciente a otro, es decir, el valor y la capacidad de un marcador de riesgo negativo de reducir el riesgo post-test depende de la combinación de factores de riesgo presentes en un determinado paciente. Por consiguiente, el CVD puede ser bajo en algunos pacientes a pesar de que la *odds ratio* para el marcador de riesgo negativo obtenido en los análisis de regresión logística sea elevada en el conjunto de la cohorte.

Para determinar si los marcadores de riesgo negativos podían conducir a cambios clínicamente importantes en la toma de decisiones clínicas, evaluamos la capacidad de los marcadores de riesgo negativos de mejorar la clasificación global del riesgo (tratar o no tratar) en el contexto de las guías sobre el uso de estatinas de 2018 de ACC/AHA (14, 17). En primer lugar, evaluamos un enfoque sencillo de reclasificación basada en el marcador de riesgo negativo. Así, en los participantes en el estudio BioImage que cumplían los criterios establecidos en la guía de 2018 de ACC/AHA para el uso de estatinas aplicando las ecuaciones de cohorte agrupadas (ECA) recomendadas por la guía (riesgo de ECVA en 10 años $\geq 7,5\%$), evaluamos las consecuencias de la simple reducción del grado (de elegible a no elegible para el uso de estatinas) en los individuos en los que estaba presente el marcador de riesgo negativo. Por consiguiente, calculamos el índice de reclasificación neta (IRN) binario para cada uno de los marcadores de riesgo negativos. Dado que los marcadores de riesgo negativos tan solo permiten reducir el grado del riesgo, los valores positivos del IRN se deberán únicamente a una mejora de la especificidad (lo cual indica un menor sobretratamiento). Esto tiene especial importancia en los individuos ancianos en el contexto actual de un umbral para el tratamiento definido por un riesgo bajo según la mayor parte de las guías internacionales. El IRN binario para el umbral de riesgo de ECVA en 10 años (tratar o no tratar) del 7,5% se calcula mediante la suma del Δ sensibilidad y el Δ especificidad.

En un análisis secundario, evaluamos también el IRN para un umbral de riesgo de ECV en 10 años del 7,5% con el empleo de un modelo de riesgo logístico bien calibrado, derivado del estudio BioImage (desarrollado en la cohorte del BioImage). Dado que en todos los participantes en el estudio BioImage se disponía de < 10 años de seguimiento, utilizamos una función de supervivencia exponencial para escalar el riesgo de los participantes a

toda la duración de su seguimiento, tal como se ha hecho anteriormente (18-20).

Todos los análisis se realizaron con el programa STATA versión 14 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

La población del estudio la formaron 5.805 adultos (un 56% de mujeres) de una media de edad de 69 años. Un total de 4.198 individuos (72%) tenían una edad > 65 años. Las características de la población del estudio en la situación inicial se muestran en la **tabla 1**. La inmensa mayoría (86%) de los individuos incluidos en la cohorte del estudio BioImage formada por personas ancianas reclutadas en los años 2008 y 2009 resultaron ser elegibles para el uso de estatinas según la guía sobre el colesterol de 2018 de ACC/AHA ya que tenían un riesgo de ECVA en 10 años $\geq 7,5\%$ según la estimación de las ECA.

A lo largo de una mediana de seguimiento de 2,7 años (rango intercuartílico: 2,5 a 3,1 años), un total de 91 individuos presentaron un primer evento de EC, y 138 individuos presentaron un primer evento de ECV.

PREVALENCIA Y TASAS DE EVENTOS SEGÚN LOS MARCADORES DE RIESGO NEGATIVOS.

La prevalencia de cada marcador de riesgo negativo se muestra en la **tabla 2**, y los gráficos de distribución de los biomarcadores correspondientes a variables continuas y sus valores de corte para usarlos como marcadores de riesgo negativo se indican en la **figura 1**. Un valor normal del ITB fue el parámetro de mayor prevalencia (64%), seguido de la ausencia de antecedentes familiares (47%), el $\text{CAC} \leq 10$ (38%) y el $\text{CAC} = 0$ (32%). Por definición, la prevalencia de factores de riesgo negativos de los biomarcadores correspondientes a variables continuas era $\approx 25\%$. En consecuencia, el número necesario a examinar para identificar a 1 individuo con un marcador de riesgo negativo variaba entre 1,6 para un ITB normal y 4,0 para los biomarcadores correspondientes a variables continuas (**tabla 1 online**).

Las tasas globales de eventos de EC y de ECV en los individuos del estudio BioImage fueron de 6,1 y 9,2 por 1.000 años-persona, respectivamente (**tabla 2**). En los individuos que tenían un marcador de riesgo negativo, las tasas de eventos más bajas fueron las correspondientes al $\text{CAC} = 0$ (0,9 y 3,2 por 1.000 años-persona, respectivamente) y al $\text{CAC} \leq 10$ (0,9 y 2,8 por 1.000 años-persona, respectivamente), seguidas de las de la ausencia de placa carotídea (1,7 y 4,4 por 1.000 años-persona, respectivamente) y la galectina-3 < centil 25 (2,6 y 4,0 por 1.000 años-persona, respectivamente).

HR Y CVD. Tal como se muestra en la **tabla 3**, los valores de HR para la EC y la ECV con ajuste multivariable en pre-

TABLA 1 Características iniciales

	Todos (N = 5.805)	Riesgo de ECVA en 10 años, calculado mediante ECA			
		< 5% (n = 318)	5% a < 7,5% (n = 521)	7,5% a 20% (n = 2.719)	≥ 20% (n = 2.247)
Edad, años	68,9 ± 6,0	61,8 ± 2,8	63,6 ± 4,0	67,2 ± 4,9	73,1 ± 4,8
Hombres	44	10	23	40	57
Diabetes	15	0	2	8	28
Fumador actual	9	1	3	9	11
Hipertensión	62	16	30	56	83
Presión arterial sistólica, mmHg	139,5 ± 18,5	120,9 ± 12,6	127,4 ± 13,5	136,4 ± 16,2	148,5 ± 18,2
Colesterol total, mg/dl	202,5 ± 38,6	204,6 ± 36,0	205,6 ± 35,7	205,9 ± 38,4	197,4 ± 39,3
Colesterol HDL, mg/dl	55,7 ± 15,3	65,0 ± 15,4	60,7 ± 15,4	56,4 ± 14,9	52,3 ± 14,7
Colesterol LDL, mg/dl	114,2 ± 33,2	112,5 ± 30,2	114,6 ± 31,1	117,2 ± 32,1	110,6 ± 33,9
Medicación hipolipemiente	34	28	29	32	40
Riesgo de ECVA en 10 años, %*	16,4 (9,9-25,9)	3,9 (3,4-4,5)	6,3 (5,8-7,0)	13,1 (10,3-16,3)	28,8 (24,0-36,5)

Los valores corresponden a media ± DE o mediana (rango intercuartílico). * Estimación realizada con el empleo de ecuaciones de cohorte agrupadas.
ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ECA = ecuaciones de cohorte agrupadas; HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad.

sencia de cada marcador de riesgo negativo variaban notablemente entre 0,12 y 1,30 para la EC y entre 0,27 y 1,48 para la ECV. El CAC = 0 y el CAC ≤ 10 fueron los marcadores con valores más bajos de HR (EC 0,13 frente a 0,12; ECV 0,35 frente a 0,27), seguidos de la galectina-3 < centil 25 y la ausencia de placa carotídea (HR: 0,31 a 0,55).

El CAC = 0 y el CAC ≤ 10 fueron también los marcadores que produjeron una mayor reducción del grado de riesgo pre-test al grado de riesgo post-test, con un CVD con ajuste multivariable de 0,20 y 0,20 para la EC y de 0,48 y 0,41 para la ECV, respectivamente (tabla 4, ilustración central). Esto equivale a una reducción del riesgo

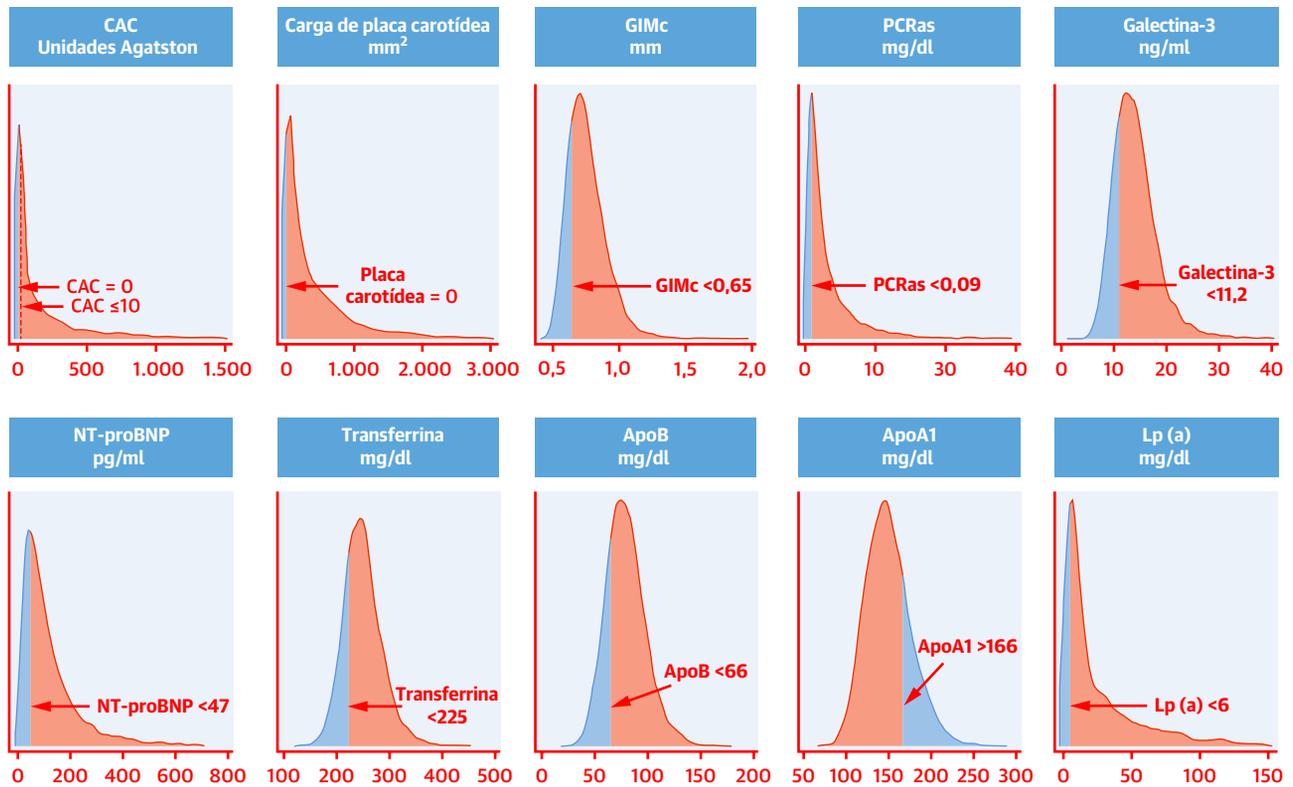
relativo de ~ 80% y de ~ 59% para la EC y la ECV, respectivamente, en comparación con lo esperado según la evaluación de los factores de riesgo tradicionales. Un valor de galectina-3 < centil 25 y la ausencia de placa carotídea produjeron también reducciones significativas del grado de riesgo pre-test al grado de riesgo post-test.

ÍNDICE DE RECLASIFICACIÓN NETA. En primer lugar, evaluamos un enfoque sencillo de reclasificación basada en el marcador de riesgo negativo, en el contexto de la guía actual de 2018 de ACC/AHA. Así pues, de entre los 4.966 participantes en el estudio BioImage (86% en los que estaba indicado un tratamiento con estatinas

TABLA 2 Número de eventos y tasas de eventos según los marcadores de riesgo negativos

Marcadores de riesgo negativos	Prevalencia	Número de eventos		Tasas de eventos por 1.000 años-persona	
		EC	ECV	EC (IC del 95%)	ECV (IC del 95%)
Cohorte global	5.805 (100)	91 (1,6)	138 (2,4)	6,07 (4,95-7,46)	9,23 (7,81-10,91)
Aterosclerosis subclínica					
CAC = 0	1.852 (32)	4 (0,2)	15 (0,8)	0,85 (0,32-2,26)	3,19 (1,92-5,29)
CAC ≤ 10	2.224 (38)	5 (0,3)	16 (0,9)	0,87 (0,36-2,10)	2,80 (1,71-4,57)
Ausencia de placa carotídea	1.325 (23)	6 (0,5)	15 (1,1)	1,74 (0,78-3,88)	4,37 (2,63-7,25)
GIMc < centil 25	1.459 (25)	14 (1,0)	20 (1,4)	3,78 (2,24-6,38)	5,41 (3,49-8,39)
ITB normal	3.696 (64)	53 (1,4)	82 (2,2)	5,52 (4,22-7,22)	8,56 (6,89-10,63)
Historia clínica					
Ausencia de antecedentes familiares	2.708 (47)	37 (1,4)	57 (2,1)	5,25 (3,80-7,24)	8,10 (6,25-10,50)
Biomarcadores circulantes					
Galectina-3 < centil 25	1.490 (26)	10 (0,7)	15 (1,0)	2,63 (1,42-4,89)	3,95 (2,38-6,55)
PCRas < centil 25	1.529 (26)	13 (0,9)	27 (1,8)	3,34 (1,94-5,75)	6,96 (4,78-10,16)
NT-proBNP < centil 25	1.460 (25)	17 (1,2)	25 (1,7)	4,63 (2,88-7,44)	6,82 (4,61-10,10)
Transferrina < centil 25	1.488 (25)	20 (1,3)	32 (2,2)	5,23 (3,38-8,11)	8,39 (5,94-11,87)
ApoB < centil 25	1.452 (25)	16 (1,1)	31 (2,1)	4,22 (2,58-6,89)	8,21 (5,77-11,67)
ApoA1 > centil 75	1.494 (26)	13 (0,9)	27 (1,8)	3,38 (1,96-5,81)	7,03 (4,82-10,25)
Lp(a) < centil 25	1.475 (25)	26 (1,8)	38 (2,6)	6,85 (4,66-10,05)	10,02 (7,29-13,77)

Los valores se presentan en forma de n (%), salvo que se indique lo contrario.
ApoA1 = apolipoproteína A1; ApoB = apolipoproteína B; CAC = calcio arterial coronario; EC = enfermedad coronaria; ECV = enfermedad cardiovascular; GIMc = grosor de íntima-media carotídeo; IC = intervalo de confianza; ITB = índice tobillo-brazo; Lp(a) = lipoproteína(a); NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal; PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad.

FIGURA 1 Gráficos de distribución de los biomarcadores correspondientes a variables continuas y valores de corte que definen los marcadores de riesgo negativos

Se muestran en cada gráfico los valores numéricos utilizados para definir los marcadores de riesgo negativos: CAC = 0, CAC ≤ 10, ausencia de placa carotídea, GIMc < 0,65 mm, PCRas < 0,09 mg/dl, galectina-3 < 11,2 ng/ml, NT-proBNP < 47 pg/ml, transferrina < 225 mg/dl, apoB < 66 mg/dl, apoA1 > 166 mg/dl y Lp(a) < 6 mg/dl. Para todos los parámetros, excepto el CAC y la carga de placa carotídea, estos valores corresponden al centil 25 (o 75 para la apoA1). apoA1 = apolipoproteína A1; apoB = apolipoproteína B; CAC = calcificación arterial coronaria; GIMc = grosor de íntima-media carotídeo; Lp(a) = lipoproteína(a); NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal; PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad.

en función del riesgo según lo establecido en la guía de 2018 de ACC/AHA (ECA ≥ 7,5%), determinamos las consecuencias de reducir simplemente la clasificación de aquellos en los que estaba presente el marcador de riesgo negativo. Con el empleo de este enfoque, la ausencia de CAC y el CAC ≤ 10 produjeron valores positivos sustanciales del IRN de 0,23 y 0,28, respectivamente, para la EC, y de 0,18 y 0,23, respectivamente, para la ECV, seguidos de la galectina-3 < centil 25 (IRN de 0,14 tanto para la EC como para la ECV) y la ausencia de placa carotídea (IRN de 0,14 para la EC y de 0,10 para la ECV) (tabla 5).

Por último, en un análisis secundario, valoramos luego la utilidad de los biomarcadores negativos para reducir correctamente la clasificación del riesgo de ECV para el umbral de riesgo de ECV en 10 años de un 7,5% derivado de la cohorte del estudio BioImage. Así pues, calculamos el IRN binario en los individuos con un riesgo pre-test de ECV en 10 años estimado ≥ 7,5%. La reducción correcta de la clasificación fue un riesgo post-test < 7,5% en los individuos sin eventos de ECV. Tal como se muestra en la

tabla 2 online, la ausencia de CAC y el CAC ≤ 10 fueron los factores que produjeron valores más altos del IRN (0,16 y 0,22, respectivamente), seguidos de la galectina-3 (0,14) y la ausencia de placa carotídea (0,08).

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. En los análisis de sensibilidad, excluimos las revascularizaciones realizadas en un plazo de 30 días respecto al examen inicial. Tal como se muestra en la figura 1 online y en las tablas 3 y 4 online, los resultados obtenidos con ello fueron similares. En otro análisis de sensibilidad, limitamos los análisis a los individuos no tratados con estatinas en el momento del examen inicial. Tal como se muestra en las tablas 5 a 7 online, esto no modificó los resultados. Por último, limitamos la población del estudio a los individuos ancianos de ≥ 75 años de edad (n = 1.146). Dado el número limitado de eventos de EC observados en este subgrupo, evaluamos tan solo la capacidad de los marcadores de riesgo negativos de reducir el grado de riesgo de ECV. Tal como se muestra en las tablas 8 a 10 online, el CAC = 0, el CAC ≤ 10 y la galectina-3 < centil 25 continuaron produ-

TABLA 3 Valores de HR para los marcadores de riesgo negativos para la EC y la ECV en el estudio Biolmage

Marcadores de riesgo negativos	EC		ECV	
	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 1	Modelo 2
Aterosclerosis subclínica				
CAC = 0	0,11 (0,04-0,33)	0,13 (0,05-0,36)	0,33 (0,18-0,57)	0,35 (0,20-0,61)
CAC ≤ 10	0,11 (0,04-0,27)	0,12 (0,47-0,29)	0,25 (0,15-0,43)	0,27 (0,16-0,45)
Ausencia de placa carotídea	0,27 (0,12-0,64)	0,31 (0,14-0,72)	0,48 (0,28-0,83)	0,55 (0,32-0,94)
GIMc < centil 25	0,64 (0,35-1,14)	0,73 (0,40-1,30)	0,60 (0,37-0,98)	0,69 (0,42-1,11)
ITB normal	1,01 (0,65-1,57)	1,00 (0,65-1,55)	1,01 (0,71-1,43)	0,97 (0,68-1,38)
Historia clínica				
Ausencia de antecedentes familiares	0,71 (0,46-1,08)	0,71 (0,46-1,08)	0,73 (0,52-1,03)	0,72 (0,51-1,02)
Biomarcadores circulantes				
Galectina-3 < centil 25	0,31 (0,16-0,60)	0,34 (0,18-0,67)	0,32 (0,18-0,55)	0,34 (0,20-0,59)
PCRas < centil 25	0,43 (0,24-0,78)	0,52 (0,29-0,94)	0,64 (0,42-0,98)	0,76 (0,49-1,16)
NT pro-BNP < centil 25	0,57 (0,33-0,99)	0,58 (0,33-1,01)	0,59 (0,37-0,92)	0,53 (0,40-0,99)
Transferrina < centil 25	0,74 (0,45-1,21)	0,72 (0,44-1,19)	0,79 (0,53-1,17)	0,79 (0,52-1,16)
ApoB < centil 25	0,57 (0,33-0,98)	0,58 (0,30-1,12)	0,78 (0,52-1,16)	0,87 (0,52-1,44)
ApoA1 > centil 75	0,66 (0,36-1,22)	1,30 (0,61-2,76)	0,95 (0,61-1,48)	1,48 (0,83-2,60)
Lp(a) < centil 25	1,05 (0,67-1,66)	1,06 (0,67-1,68)	1,01 (0,69-1,47)	1,03 (0,71-1,51)

Los valores corresponden a HR (IC del 95%). Modelo 1: Ajustado para edad y sexo. Modelo 2: Ajustado para edad, sexo, tabaquismo, diabetes, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial sistólica y uso de fármacos hipolipemiantes.
HR = hazard ratio; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

ciendo una mejora en la clasificación del riesgo en este subgrupo de individuos muy ancianos.

DISCUSIÓN

Es poco lo que se sabe acerca de cómo reducir la clasificación del grado de riesgo de ECVA en las personas ancianas. En la cohorte contemporánea del estudio Biolmage formada por personas ancianas en riesgo, observamos que, de entre 13 posibles marcadores de riesgo negativos

estudiados, la ausencia de aterosclerosis subclínica detectable en exploraciones de imagen y las concentraciones bajas de galectina-3 eran los que producían un mayor cambio en el riesgo post-test respecto al riesgo pre-test, tanto de EC como de ECV y, eran por lo tanto los que mejoraban en mayor medida la clasificación del riesgo global. Estos resultados pueden tener consecuencias importantes para la personalización del tratamiento preventivo en los individuos ancianos y deberán tenerse en cuenta en futuras iteraciones de las guías como posible instrumento para reducir un sobretratamiento innecesario en la población anciana en crecimiento.

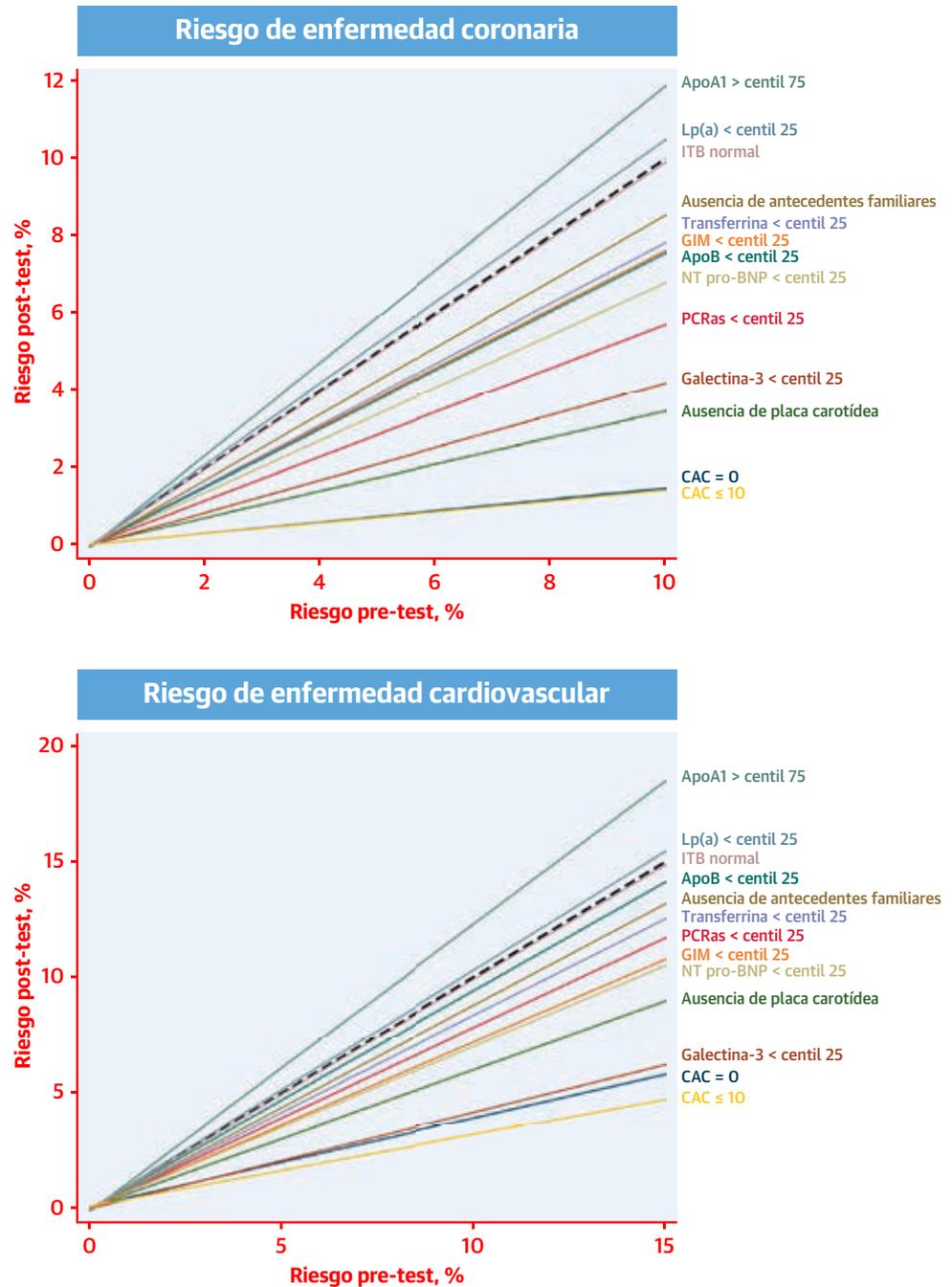
REDUCCIÓN DEL GRADO ATRIBUIDO DE RIESGO ASIGNADO A LAS PERSONAS ANCIANAS.

La edad es el factor determinante más importante del riesgo predicho con el empleo de los modelos de riesgo tradicionales (3, 4, 21). Tal como se preveía, la inmensa mayoría (86%) de los individuos ancianos participantes en el estudio Biolmage fueron, pues, elegibles, para el empleo de un tratamiento con estatinas según lo establecido en la guía de 2018 de ACC/AHA dado que su riesgo estimado de ECVA era alto. Este principio de tratamiento casi universal se verá acompañado de manera inherente de una sensibilidad (tasa de detección) elevada, es decir, la asignación de un tratamiento con estatinas a la mayor parte de los individuos que luego presentan eventos de EC o de ECV (22). Sin embargo, la especificidad de este enfoque es extraordinariamente baja con la asignación de estatinas a una parte sustancial de los individuos que no llegarían a presentar nunca una ECVA (5, 23). Dado que la fragilidad, las comorbilidades y la polifarmacia son moti-

TABLA 4 CVD con ajuste multivariable

Marcadores de riesgo negativos	EC	ECV
Aterosclerosis subclínica		
CAC = 0	0,20 ± 0,03	0,48 ± 0,04
CAC ≤ 10	0,20 ± 0,03	0,41 ± 0,05
Ausencia de placa carotídea	0,39 ± 0,02	0,65 ± 0,02
GIMc < centil 25	0,80 ± 0,02	0,76 ± 0,02
ITB normal	0,98 ± 0,03	0,98 ± 0,02
Historia clínica		
Ausencia de antecedentes familiares	0,84 ± 0,02	0,86 ± 0,02
Biomarcadores circulantes		
Galectina-3 < centil 25	0,44 ± 0,04	0,43 ± 0,04
PCRas < centil 25	0,60 ± 0,03	0,80 ± 0,02
NT-proBNP < centil 25	0,69 ± 0,06	0,73 ± 0,05
Transferrina < centil 25	0,77 ± 0,02	0,82 ± 0,01
ApoB < centil 25	0,75 ± 0,05	0,94 ± 0,02
ApoA1 > centil 75	1,11 ± 0,05	1,16 ± 0,05
Lp(a) < centil 25	1,05 ± 0,004	1,03 ± 0,002

Los valores corresponden a media ± DE.
CVD = cocientes de verosimilitudes diagnósticas; otras abreviaturas como en la **tabla 2**.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Cambio del riesgo pre-test al riesgo post-test para la enfermedad coronaria y la enfermedad cardiovascular en presencia de cada marcador de riesgo negativoMortensen, M.B. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):1-11.

Los marcadores de CAC = 0, CAC ≤ 10, ausencia de placa carotídea y galectina-3 < centil 25 produjeron cambios sustanciales del riesgo pre-test (basado tan solo en los factores de Framingham) al riesgo post-test tanto para la EC como para la ECV. Los marcadores apoA1 > centil 75, Lp(a) < centil 25, índice tobillo-brazo (ITB) normal y ausencia de antecedentes familiares no redujeron el riesgo post-test. apoA1 = apolipoproteína A1; apoB = apolipoproteína B; CAC = calcificación arterial coronaria; GIM = grosor de íntima-media; Lp(a) = lipoproteína(a); NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal; PCRas = proteína C reactiva de alta sensibilidad.

vos crecientes de preocupación en los individuos ancianos y se ha propuesto que aumentan el riesgo de efectos adversos, se puede poner en duda lo apropiado de tratar a casi todas las personas ancianas (4, 7, 24). La identificación exacta de los ancianos que tienen un riesgo de ECVA realmente bajo a pesar del avance de la edad, está generando, pues, un interés creciente. Una forma emergente de personalizar el tratamiento en el subgrupo de población anciana es el denominado desescalado o reducción del grado atribuido de riesgo, es decir, la mejora de la predicción del riesgo con el empleo de nuevos marcadores de riesgo negativos aplicados para identificar a los individuos ancianos con un riesgo de ECVA tan bajo que permite evitar sin peligro el empleo de estatinas y otros tratamientos preventivos (16). Este enfoque difiere de manera fundamental del enfoque de alto riesgo convencional en el que los nuevos biomarcadores se emplean para “elevar el grado de riesgo” en las personas que no cumplen los criterios de indicación del tratamiento tras una evaluación del riesgo tradicional, a pesar de tener un alto riesgo real de sufrir un evento de ECVA a corto plazo.

MARCADORES DE RIESGO NEGATIVOS EN LOS ANCIANOS. En el presente estudio evaluamos la capacidad de 13 marcadores de riesgo diferentes de reducir el grado de riesgo de ECVA en individuos ancianos. De entre estos marcadores de riesgo, el CAC = 0 y el CAC ≤ 10 fueron los que produjeron un mayor cambio en el riesgo post-test respecto al riesgo pre-test de EC y de ECV. Por ejemplo, el riesgo estimado de EC basado en los factores de riesgo tradicionales se reducía de manera sustancial en ≈ 80% si no había CAC o si la puntuación de CAC era ≤ 10. Dado que el CAC = 0, y sobre todo el CAC ≤ 10, fueron también observaciones prevalentes en la cohorte de ancianos del estudio BioImage (≈ 1 de cada 3), los grandes cambios del riesgo post-test respecto al riesgo pre-test cuando había un CAC = 0 o un CAC ≤ 10 producían mejoras sustanciales en la clasificación de riesgo global debidas únicamente a un incremento importante de la especificidad (= menos sobretratamiento). Estos resultados confirman lo indicado por estudios previos que han mostrado que un CAC = 0 se asocia a valores bajos de las tasas de eventos y de la mortalidad (25-28). Nuestros datos amplían en mayor medida estas observaciones e incluyen también a individuos ancianos en los que el CAC = 0, de tener algún efecto, es como mínimo un marcador del riesgo bajo de ECVA igual de potente que lo observado en poblaciones más jóvenes estudiadas con anterioridad. Estos datos respaldan claramente lo indicado en la nueva guía de 2018 de ACC/AHA que recomienda contemplar la evitación del tratamiento con estatinas en las personas de “riesgo intermedio” (riesgo según ECA ≥ 7,5% a <20%) si hay un valor de CAC = 0 (14). Otra observación novedosa en nuestro estudio es el potente valor predictivo negativo de un CAC ≤ 10 en los indivi-

TABLA 5 Métodos de reclasificación simples basados en un marcador de riesgo negativo en individuos que cumplen los criterios para el uso de un tratamiento con estatinas según lo indicado en la guía de ACC/AHA (N = 4.966)

Resultado predicho y marcadores de riesgo negativos	Reducción del grado asignado para los eventos	Reducción del grado asignado para la ausencia de eventos	IRN
Enfermedad coronaria			
Aterosclerosis subclínica			
CAC = 0	4 (5)	1.369 (28)	0,23
CAC ≤ 10	5 (6)	1.680 (34)	0,28
Ausencia de placa carotídea	6 (7)	1.001 (21)	0,14
GIMc < centil 25	11 (13)	1.069 (22)	0,09
ITB normal	51 (59)	3.069 (63)	0,04
Historia clínica			
Ausencia de antecedentes familiares	35 (41)	2.301 (47)	0,06
Biomarcadores circulantes			
Galectina-3 < centil 25	10 (11)	1.226 (25)	0,14
PCRas < centil 25	20 (23)	1.253 (26)	0,03
NT pro-BNP < centil 25	17 (20)	1.223 (25)	0,05
Transferrina < centil 25	20 (23)	1.262 (26)	0,03
ApoB < centil 25	14 (16)	1.196 (25)	0,09
ApoA1 > centil 75	12 (14)	1.168 (24)	0,10
Lp(a) < centil 25	24 (28)	1.230 (25)	-0,03
Enfermedad cardiovascular			
Aterosclerosis subclínica			
CAC = 0	13 (10)	1.360 (28)	0,18
CAC ≤ 10	14 (11)	1.671 (34)	0,23
Ausencia de placa carotídea	14 (11)	993 (21)	0,10
GIMc < centil 25	15 (11)	1.065 (22)	0,11
ITB normal	79 (60)	3.041 (63)	0,03
Historia clínica			
Ausencia de antecedentes familiares	54 (41)	2.282 (47)	0,06
Biomarcadores circulantes			
Galectina-3 < centil 25	15 (11)	1.221 (25)	0,14
PCRas < centil 25	26 (20)	1.239 (26)	0,06
NT pro-BNP < centil 25	25 (19)	1.215 (25)	0,06
Transferrina < centil 25	32 (24)	1.255 (26)	0,02
ApoB < centil 25	27 (20)	1.183 (24)	0,04
ApoA1 > centil 75	26 (20)	1.154 (24)	0,04
Lp(a) < centil 25	35 (27)	1.219 (25)	-0,02

Los valores se presentan en forma de n (%), salvo que se indique lo contrario.
ACC/AHA = American College of Cardiology and American Heart Association; IRN = índice de reclasificación neta; otras abreviaturas como en la tabla 2.

duos ancianos. Dado que la prevalencia de un CAC ≤ 10 fue del 38% en comparación con el 32% del CAC = 0, el CAC ≤ 10 produjo una mejora adicional en la clasificación del riesgo global, con un IRN de 0,28 para la EC en comparación con el valor de 0,23 observado con un valor de CAC = 0. La ausencia de placa carotídea en las imágenes bidimensionales transversales seriadas obtenidas mediante ecografía carotídea mostró también reducciones considerables del riesgo post-test (es decir, 61% para la EC). Conviene señalar que la ausencia de placa carotídea tuvo un efecto muy superior al del GIMc < centil 25, sobre todo por lo que respecta a la reducción del grado de riesgo asignado para la EC. Esto no resulta extraño ya que se ha observado que la determinación de la CpC capta el

riesgo de ECVA mejor de lo que lo hace la determinación del GIMc (13, 29-32). Es probable que esto refleje que el GIMc es un marcador inespecífico de la lesión vascular, incluidos los cambios producidos por la hipertensión, más que un marcador de la aterosclerosis en sí.

Nuestros resultados confirman los datos obtenidos en la cohorte de individuos de edad ligeramente inferior (mediana de edad \approx 8 años inferior) del estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) en el que un CAC = 0 fue el marcador de riesgo negativo más potente de entre los 13 posibles factores predictivos estudiados (16). Sin embargo, un CAC = 0 y la ausencia de placa carotídea parecen ser marcadores de un bajo riesgo aún más potentes en el estudio BioImage de lo que lo eran en el estudio MESA (es decir, CVD de 0,20 frente a 0,41 para la EC con un CAC = 0, y 0,39 frente a 0,84 para la ausencia de placa carotídea), lo cual puede explicarse, al menos en parte, por el hecho de que la población del estudio BioImage tenga una edad 8 años superior. En consonancia con esta sugerencia, los CVD pasaban a ser progresivamente menores a medida que avanzaba la edad en nuestros análisis (datos no presentados), lo cual se ve respaldado por las observaciones previas del estudio MESA (16, 33). Es probable que el hecho de que la población del estudio sea de menor edad en el estudio MESA, junto con el empleo de un nuevo método de barrido más sensible para detectar la placa carotídea en el estudio BioImage, expliquen también por qué el GIMc < centil 25 (prevalencia similar en los estudios MESA y BioImage) fue un marcador de riesgo negativo más potente que la ausencia de placa carotídea en el estudio MESA (prevalencia del 58% en el estudio MESA frente a 23% en el estudio BioImage). Además, el menor tiempo de seguimiento del estudio BioImage en comparación con el estudio MESA puede explicar también en parte por qué el valor predictivo negativo observado de los diferentes marcadores del riesgo fue más potente en nuestro estudio.

De entre los marcadores evaluados en sangre circulante, tan solo la galectina-3 aportó cambios sustanciales en el riesgo post-test respecto al riesgo pre-test tanto de EC como de ECV. La galectina-3 es una lectina que se une a un β -galactósido y se expresa en muchas células que tienen interés en la ECVA, como monocitos, macrófagos activados y células endoteliales, y la investigación experimental ha sugerido que la galectina-3 desempeña un papel regulador importante en varios procesos biológicos, como la fibrosis, la inflamación y la migración celular (34). Las concentraciones elevadas de galectina-3 (en la situación inicial así como en los cambios longitudinales aparecidos a lo largo del tiempo) han surgido recientemente como biomarcador pronóstico para la insuficiencia cardíaca, la ECV y la mortalidad por cualquier causa tanto en la población general como en los pacientes con una insuficiencia cardíaca conocida (34-37). Por lo que

respecta a la ECVA, se ha observado que las concentraciones altas de galectina-3 predicen la mortalidad cardiovascular en los pacientes con una EC establecida (35, 36), pero es poco lo que se sabe acerca de la utilidad de la galectina-3 para predecir los eventos de ECVA en personas aparentemente sanas. Nosotros hemos observado, por primera vez, que una concentración baja de galectina-3 fue un marcador potente de un riesgo bajo de EC y de ECV en los individuos ancianos, y se asoció a un riesgo \approx 55% inferior al predicho según los factores de riesgo tradicionales. Es de destacar que un valor de galectina-3 < centil 25 proporcionó un resultado igual de bueno o mejor que la determinación de la aterosclerosis subclínica mediante ecografía carotídea (es decir, ausencia de placa carotídea), produciendo una mejora sustancial de la clasificación global del riesgo (IRN de 0,14 tanto para los eventos de EC como para los de ECV). La inhibición farmacológica de la galectina-3 en diversos modelos cardiovasculares preclínicos se ha asociado a la prevención de la fibrosis, la preservación y restablecimiento de la función y una reducción de la mortalidad (37-40). Esto lleva a plantear la cuestión de si una inhibición de la galectina-3 en los individuos con concentraciones más altas de esta sustancia podrá ser, algún día, parte integrante de una estrategia para reducir el riesgo de ECVA.

Tiene interés señalar que algunos marcadores del riesgo recomendados actualmente en las guías de Estados Unidos y de Europa para elevar la categoría de riesgo de los pacientes que no cumplen los criterios de indicación de un tratamiento con estatinas en función de la evaluación del riesgo tradicional (es decir, antecedentes familiares, ITB anormal o concentraciones elevadas de Lp[a]) (14, 41, 42), no produjeron cambios significativos en el riesgo post-test respecto al riesgo pre-test. Así pues, un ITB normal o unas concentraciones bajas de Lp(a) no pueden usarse para tranquilizar a los pacientes respecto a que tengan un buen pronóstico. Estos resultados resaltan ciertos aspectos importantes de la predicción del riesgo. Por consiguiente, aunque algunos marcadores de riesgo pueden ser útiles para elevar la clasificación del riesgo si el resultado de la prueba es anormal o alta, esto no implica necesariamente que esas mismas pruebas puedan usarse para reducir la clasificación del grado de riesgo si los resultados de la prueba son normales o bajos (es decir, un ITB normal o unas concentraciones bajas de Lp[a]). Este concepto es importante para la toma de decisiones clínicamente importantes, y es el motivo de que en la guía de 2018 de ACC/AHA se utilice específicamente el término “potenciadores del riesgo” para varios de esos marcadores de riesgo.

Aunque el presente estudio se ha centrado en la utilidad de los marcadores de riesgo negativos para orientar el tratamiento con estatinas, el posible valor de esos marcadores aumenta si se tiene en cuenta el tratamiento

preventivo que va más allá de las estatinas, incluido el del control de la presión arterial y el empleo de ácido acetil-salicílico. Además, con la continua introducción de nuevas terapias preventivas, la identificación correcta de las personas que es menos probable que obtengan un beneficio con una intensificación de la prevención está adquiriendo una importancia creciente.

Un punto fuerte importante del presente estudio es el uso de una cohorte de ancianos contemporánea con un examen amplio en la situación inicial y cuya inmensa mayoría cumple los criterios de indicación de un tratamiento preventivo según las guías actuales.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Una limitación que el estudio BioImage tiene en común con otras cohortes contemporáneas es la de unas tasas de eventos inferiores a las esperadas, lo cual puede explicarse, al menos en parte, por el “efecto de voluntario sano” y el uso frecuente de tratamiento preventivo actualmente en las personas que no presentan ECVA. Incluimos la revascularización coronaria en las variables de valoración combinadas, puesto que constituye una proporción creciente de la carga de la ECVA en la población. Sin embargo, al excluir la revascularización en un plazo de 30 días respecto a la evaluación inicial no se modificaron las conclusiones del estudio. El seguimiento de nuestro estudio fue de 2,7 años. Así pues, puede cuestionarse la durabilidad de nuestros resultados a corto plazo, pero cada vez es mayor la evidencia que indica que el período de garantía con un CAC = 0 puede ser de hasta 15 años (43), lo cual indica probablemente un riesgo bajo de por vida en las personas ancianas.

CONCLUSIONES

En una cohorte contemporánea de personas ancianas, la ausencia de aterosclerosis subclínica, indicada en especial por un CAC = 0 y por un CAC ≤ 10, así como una concentración de galectina-3 < centil 25, comportan cambios

sustanciales en el riesgo post-test respecto al riesgo pre-test, así como mejoras en la clasificación del riesgo global. Tiene interés señalar que un valor de galectina-3 < centil 25 proporcionó un resultado igual de bueno o mejor que la determinación de la aterosclerosis subclínica mediante ecografía carotídea. Estos datos novedosos indican que la galectina-3 puede constituir un marcador de riesgo negativo de utilidad clínica para la reducción del grado atribuido de riesgo. Nuestros resultados tienen un potencial de mejorar notablemente la asignación del tratamiento con estatinas en los individuos ancianos al desescalar o incluso obviar el empleo de tratamiento preventivo en personas mayores que tienen un riesgo bajo real de ECVA a pesar de edad avanzada.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Martin Bødtker Mortensen, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard, 8200 Aarhus N, Dinamarca. Correo electrónico: martin.bodtker@mortensen@clin.au.dk. Twitter: @AUHdk.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

En las personas ancianas, los niveles bajos de calcificación arterial coronaria, las concentraciones bajas de galectina-3 y la ausencia de placa carotídea son factores frecuentes que se asocian a un riesgo de ECVA inferior al esperado en función de la evaluación del riesgo tradicional.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Serán necesarios nuevos estudios para determinar el umbral de riesgo al que es seguro evitar un tratamiento de prevención de la ECVA en las personas ancianas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation* 2010;121:1768-77.
2. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Comparison of five major guidelines for statin use in primary prevention in a contemporary general population. *Ann Intern Med* 2018;168: 85-92.
3. Navar-Boggan AM, Peterson ED, D'Agostino RB, Pencina MJ, Sniderman AD. Using age- and sex-specific risk thresholds to guide statin therapy: one size may not fit all. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 1633-9.
4. Mortensen MB, Falk E. Primary prevention with statins in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2018;71: 85-94.
5. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, et al. A simple disease-guided approach to personalize ACC/AHA-recommended statin allocation in elderly people: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:881-91.
6. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med* 2015; 162:533-41.
7. Stone NJ, Turin A, Spitz JA, Valle CW, Kazmi S. Statin therapy across the lifespan: evidence in major age groups. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14:341-66.
8. Gurwitz JH, Go AS, Fortmann SP. Statins for primary prevention in older adults: uncertainty and the need for more evidence. *JAMA* 2016;316: 1971-2.
9. Muntendam P, McCall C, Sanz J, Falk E, Fuster V. High-Risk Plaque Initiative. the BioImage study: novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease-study design and objectives. *Am Heart J* 2010;160:49-57.e1.
10. Falk E, Sillesen H, Muntendam P, Fuster V. The high-risk plaque initiative: primary prevention of atherothrombotic events in the asymptomatic population. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13: 359-66.

11. Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1065-74.
12. Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque Biolmage study. *J Am Coll Cardiol* 2012;5:681-9.
13. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1042-50.
14. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018 Nov 8 [E-pub ahead of print].
15. Janssens ACJW, Deng Y, Borsboom GJJM, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Steyerberg EW. A new logistic regression approach for the evaluation of diagnostic test results. *Med Decis Making* 2005;25:168-77.
16. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016;133:849-58.
17. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, et al. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2018 Nov 3 [E-pub ahead of print].
18. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Ann Intern Med* 2015;162:266-75.
19. Cook NR, Ridker PM. Calibration of the pooled cohort equations for atherosclerotic cardiovascular disease: an update. *Ann Intern Med* 2016;165:786-94.
20. Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, et al. Evaluation of the pooled cohort equations for prediction of cardiovascular risk in a contemporary prospective cohort. *Am J Cardiol* 2017;119:881-5.
21. Karmali KN, Goff DC, Ning H, Lloyd-Jones DM. A systematic examination of the 2013 ACC/AHA pooled cohort risk assessment tool for atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:959-68.
22. Mortensen MB, Falk E. Real-life evaluation of European and American high-risk strategies for primary prevention of cardiovascular disease in patients with first myocardial infarction. *BMJ Open* 2014;4:e005991.
23. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1657-68.
24. Stone NJ, Intwala S, Katz D. Statins in very elderly adults (debate). *J Am Geriatr Soc* 2014;62:943-5.
25. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358:1336-45.
26. Hecht HS. A zero coronary artery calcium score: priceless. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1118-20.
27. Blaha MJ, Silverman MG, Budoff MJ. Is there a role for coronary artery calcium scoring for management of asymptomatic patients at risk for coronary artery disease? Clinical risk scores are not sufficient to define primary prevention treatment strategies among asymptomatic patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:398-408; discussion 408.
28. Greenland P. When nothing is really something: new evidence of the importance of zero coronary calcium. *J Am Coll Cardiol* 2015;8:910-2.
29. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Børnaas KH, Løchen M-L, Njølstad I. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromsø Study. *Stroke* 2011;42:972-8.
30. Spence JD. Carotid plaque measurement is superior to IMT. *Atherosclerosis* 2012;220:34-5.
31. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-95.
32. Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2014;7:1025-38.
33. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, Blankstein R, et al. Association of coronary artery calcium and coronary heart disease events in young and elderly participants in the multi-ethnic study of atherosclerosis: a secondary analysis of a prospective, population-based cohort. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1350-9.
34. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 2009;11:811-7.
35. Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, et al. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:725-32.
36. Jansen H, Koenig W, Jaensch A, et al. Prognostic utility of galectin-3 for recurrent cardiovascular events during long-term follow-up in patients with stable coronary heart disease: results of the KAROLA study. *Clin Chem* 2016;62:1372-9.
37. Calvier L, Miana M, Rebour P, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:67-75.
38. Yu L, Ruifrok WPT, Meissner M, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail* 2013;6:107-17.
39. Martínez-Martínez E, Calvier L, Fernández-Celis A, et al. Galectin-3 blockade inhibits cardiac inflammation and fibrosis in experimental hyperaldosteronism and hypertension. *Hypertension* 2015;66:767-75.
40. González GE, Rhaleb N-E, D'Ambrosio MA, et al. Cardiac-deleterious role of galectin-3 in chronic angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311:H1287-96.
41. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
42. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
43. Valenti V, Ó Harthaigh B, Heo R, et al. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9,715 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2015;8:900-9.

PALABRAS CLAVE ancianos, galectina-3, prevención, predicción del riesgo, estatinas, aterosclerosis subclínica

APÉNDICE Consúltense en el apartado de Métodos ampliado y en la figura y las tablas del suplemento en la versión *online* de este artículo.