

COMENTARIO EDITORIAL

Los marcadores de riesgo negativo: un nuevo hito en la epidemiología de la enfermedad cardiovascular

Juan Carlos García Rubira, MD, PhD, Rafael Hidalgo Urbano, MD, PhD, José María Cruz Fernández, MD, PhD

Los estudios epidemiológicos de las enfermedades cardiovasculares comenzaron en los años 30 del siglo pasado, pero adquirieron verdadera relevancia a partir del estudio Framingham (1). A raíz del mismo se comenzó a extender el concepto de factores de riesgo cardiovascular, entendiendo por tales las características relacionadas causalmente con la enfermedad cardiovascular y que son predictores independientes de la misma (2). Pronto se identificaron como factores de riesgo la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial, y a lo largo de dos décadas se fueron incorporando a la lista el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, la diabetes y la hipertrigliceridemia (3). En 1988 se establecía el colesterol HDL como factor protector (4). En años sucesivos se consolidó una extensa base de conocimiento sobre factores de riesgo clásicos (hipertensión, diabetes, tabaquismo y colesterol), “nuevos factores de riesgo”, y sistemas de estimación del riesgo cardiovascular (5,6). De forma paralela se fueron desarrollando recomendaciones basadas en modificaciones de estilo de vida, dieta y fármacos con capacidad para modificar el riesgo cardiovascular, que actualmente están plasmadas en la guías de prevención de riesgo cardiovascular (7,8).

En el artículo de Mortensen *et al* (9) se profundiza en el concepto opuesto al de factor de riesgo: los marcadores de riesgo negativo, basados en los resultados del estudio BioImage, en el que se incluyeron individuos de 55 a 80 años de edad sin enfermedad previa. Uno de los puntos clave que motivan la investigación es que el 86% de los individuos reclutados eran basalmente candidatos a tratamiento con estatinas, y se plantea la posibilidad de que una parte significativa de ellos podrían tener un riesgo real inferior al estimado basalmente, y disminuir de forma sensible la prescripción de fármacos en prevención primaria. No es éste un problema menor en unas poblaciones cada vez más envejecidas, en la que la polifarmacia se convierte en un problema grave. Entre los marcadores estudiados, resultaron significativos tres

parámetros: la ausencia de calcio coronario en la tomografía axial computarizada (TAC) sin contraste, la ausencia de placa en la carótida común, y la concentración de galectina-3 en sangre.

La presencia de calcio en las arterias coronarias es indicativa de enfermedad aterosclerótica, utilizándose para detectarlo TAC, y se utilizan las unidades Agatston (UA), que son expresión de la extensión y la intensidad del depósito de calcio en todo el árbol coronario, tal como se describió en 1990 (10). En 2003, Shaw *et al* demostraban en una cohorte de 10.377 individuos asintomáticos con factores de riesgo, que la detección de >10 UA ya era predictor independiente de mortalidad en un modelo multivariado incluyendo los factores de riesgo clásicos (11). Esto venía a dar respuesta a una pregunta que surgía del clínico, de cómo detectar los pacientes portadores de enfermedad coronaria asintomática de forma precoz, antes de que placas no obstructivas, pero vulnerables, se complicaran ocasionando una obstrucción, mecanismo implicado en gran parte de los síndromes coronarios agudos (12). Se consolidaba el TAC positivo para calcio en las arterias coronarias como predictor de riesgo.

En los últimos años, se han desarrollado estudios centrados en el otro lado del problema, la detección de los individuos que no han desarrollado la enfermedad, y podrían tener un riesgo significativamente menor que el resto de la población. La presencia de una puntuación de 0 UA se asoció a una disminución significativa de la mortalidad en el seguimiento a 15 años, otorgando una especie de “garantía” (periodo de muy baja mortalidad anual) que era mayor en los individuos con riesgo bajo o moderado de acuerdo con los factores de riesgo clásicos que en los de riesgo alto (13). El estudio de Mortensen (9) refuerza los hallazgos provenientes de otro estudio anterior de TAC en cohortes poblacionales, el Multi-Ethnic Study Of Atherosclerosis (MESA) (14). La ausencia de calcio en las arterias coronarias (UA=0) tuvo un importante efecto predictor negativo tanto en la aparición de

eventos cardiovasculares como de eventos coronarios. En el estudio MESA, la ausencia de calcio coronario (0 UA) disminuyó un 59% el riesgo ajustado para enfermedad coronaria, y un 46% para enfermedad cardiovascular (14). En el estudio de Mortensen, estas reducciones fueron aún mayores, 80% para enfermedad coronaria y 59% para enfermedad cardiovascular. La importancia de los predictores negativos de riesgo queda firmemente establecida con estos estudios (9).

El estudio de la arteria carotídea mediante ultrasonografía ofrece una alternativa atractiva en la detección de enfermedad aterosclerótica de forma precoz, al permitir evaluar directamente un lecho vascular representativo, sin necesidad de irradiación ni de equipos pesados, lo que permite hacerlo más accesible a la población general. En el estudio de factores de riesgo de Kuopio (Finlandia), se demostró que la presencia de cualquier grado de arteriosclerosis en la arteria carotídea era predictor de riesgo de infarto de miocardio en el seguimiento (15). Si bien el grosor intima-media de la carótida es sencillo de medir y se relaciona tanto con la aparición de ictus como de infarto de miocardio, su valor como detector de enfermedad aterosclerótica ha sido cuestionado, siendo mejor predictor la detección y cuantificación de placas en las arterias carotídeas (16). En el estudio BioImage (17), del que se extraen los datos del artículo de Mortensen, los investigadores desarrollaron un método de análisis tridimensional de la carótida común y carótida interna, en la que se obtenía el área total de placa aterosclerótica, y la denominaron "carga de placa carotídea", de forma que un valor de 0 indica ausencia de placa. En el estudio de Mortensen, la ausencia de placa carotídea por este método se asoció a una reducción del riesgo ajustado de 61% para enfermedad coronaria y 35% para enfermedad cardiovascular (9).

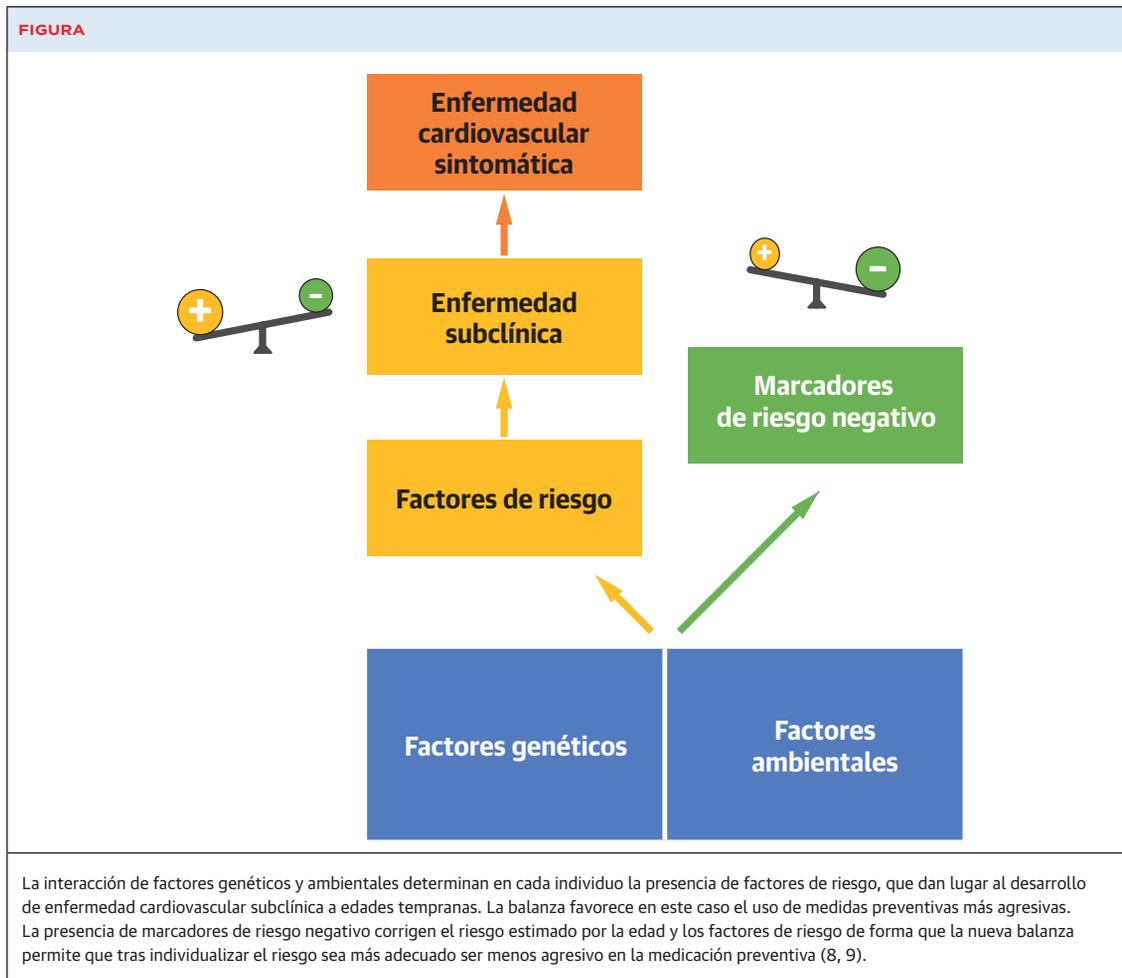
Aún más atractivo resultaría encontrar una determinación de laboratorio que fuera un potente marcador de riesgo negativo. Entre los biomarcadores analizados, el que obtuvo un resultado más significativo fue la galectina-3. Un valor por debajo del percentil 25 implicaba una reducción de riesgo ajustado de 56% para enfermedad coronaria y 57% para enfermedad cardiovascular, valores intermedios entre los de la ausencia de calcio en las arterias coronarias y la ausencia de placa en las arterias carotídeas (9). La galectina-3 es una molécula con capacidad para unirse a múltiples moléculas: a través de un dominio C-terminal, a carbohidratos, y a través de un dominio N-terminal, a receptores tanto celulares como extracelulares. Su presencia es necesaria para la fagocitosis de los macrófagos, y está implicada en los procesos de inflamación y fibrosis a través de numerosas vías (18). Recientes estudios encuentran que el bloqueo de la galectina-3 disminuyó la lesión por isquemia-reperusión y el remodelado ventricular en modelos experimentales, lo

que convierte a esta molécula en una potencial diana terapéutica (19).

Con el estudio de Mortensen (9) avanzamos en la incorporación de los predictores de riesgo negativos, que actualmente tienen un reflejo dispar en las diferentes guías de práctica clínica. Así, las guías europeas de 2019 la detección de placa aterosclerótica mediante ultrasonidos o de calcio coronario mediante TAC se incluyen como marcadores de riesgo, pero no se considera su ausencia como marcador negativo (7). Sin embargo, en las guías americanas sí se incluye la ausencia de calcio coronario en el TAC como marcador de riesgo negativo, y evitar o retrasar el uso de estatinas en algunos casos (8).

Un aspecto importante en este estudio es la forma de cuantificar el valor de cada marcador negativo. Analizan el efecto de un test (en este caso cada uno de los supuestos marcadores negativos de riesgo) sobre la probabilidad pretest de enfermedad mediante el "cociente de riesgo diagnóstico". El método de obtenerlo es estimar los coeficientes de la regresión logística con los factores de riesgo tradicionales, que nos dará los coeficientes pretest. A continuación, se obtienen los coeficientes del mismo modelo añadiendo el test a considerar, con lo que se obtienen los coeficientes posttest, y a través de la resta de ambos coeficientes se obtiene el cociente de riesgo diagnóstico. Nos dará un número que si es menor de 1, implica una disminución del riesgo de enfermedad (20). Así una ausencia de calcio coronario en el TAC resultó en un cociente de riesgo diagnóstico de 0.2 para enfermedad coronaria, lo que quiere decir que el riesgo de un paciente disminuye un 80% con respecto al estimado con los factores de riesgo tradicionales. El cociente de riesgo para enfermedad coronaria de niveles bajos de galectina-3 fue de 0.44, es decir que redujo el riesgo un 56%. Y lo mismo para la ausencia de placa carotídea fue de 0.49, una reducción del riesgo de 51%. Es el método más adecuado para la valoración de los marcadores de riesgo negativo. La adopción de métodos estadísticos actualizados es implecable, quedando ya lejos aquellos análisis casi meramente descriptivos de los primeros estudios epidemiológicos (2). La formación sólida en estadística es ya un imperativo no solo en las facultades de Medicina, sino en los programas de formación de especialistas, que de otra forma no podrán interpretar con criterio propio las publicaciones científicas.

El estudio de los factores de riesgo cardiovascular sigue progresando cada año, mejorando nuestra comprensión de la enfermedad, de forma que podemos establecer mejores estrategias para prevenirla a gran escala, mejorando la salud de amplios grupos de población. El enfoque de los primeros años iba dirigido a detectar los factores que favorecen su aparición, los factores de riesgo y los marcadores de riesgo. Además, se desarrollaron métodos para detectar la enfermedad en sus inicios,



mucho antes de que ocasione síntomas, como la medición del calcio coronario en el TAC. Todo ello nos lleva a identificar individuos sanos que deben recibir tratamiento preventivo, como las estatinas, y aconsejar modificaciones de estilo de vida que se pueden impulsar desde las administraciones. Hay todavía una base genética y factores humorales y ambientales aún no conocidos que irán perfeccionando el modelo de detección e intervención. Un paso importante es la detección de los marcadores de riesgo negativos, que permitirán disminuir el número de individuos sometidos a tratamientos farmacológicos

de prevención (**Figura**). Un hallazgo adicional del estudio de Mortensen (9) es la detección de la galectina-3. Además de servir como marcador de riesgo negativo cuando sus niveles son bajos, hay investigaciones que le confieren un papel etiológico en la enfermedad cardiovascular, y como posible diana terapéutica. Pero esto todavía no es más que una hipótesis por confirmar.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Correo electrónico: grubira1@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. T.R. Dawber, G.F. Meadors, F.E. Moore, Jr., Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study, *Am. J. Public Heal. Nations Heal.* 41 (1951) 279. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1525365/> (accessed September 22, 2019).
2. W. Kannel, T.R. Dawber, A. Kagan, N. Revotskie, J. Stokes, Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study., *Ann. Intern. Med.* 55 (1961) 33-50. doi:10.7326/0003-4819-55-1-33.
3. C.J. O'Donnell, R. Elosua, Cardiovascular risk factors. Insights from framingham heart study, *Rev. Esp. Cardiol.* 61 (2008) 299-310. doi:10.1157/13116658.
4. D.J. Gordon, J.L. Probstfield, R.J. Garrison, J.D. Neaton, W.P. Castelli, J.D. Knoke, D.R. Jacobs, S. Bangdiwala, H.A. Tyroler, High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies., *Circulation.* 79 (1989) 8-15. doi:10.1161/01.cir.79.1.8.
5. R.M. Conroy, K. Pyörälä, A.P. Fitzgerald, S. Sans, A. Menotti, G. De Backer, D. De Bacquer, P. Ducimetière, P. Jousilahti, U. Keil, I. Njølstad, R.G. Oganov, T. Thomsen, H. Tunstall-Pedoe, A. Tver-

- dal, H. Wedel, P. Whincup, L. Witheimsen, I.M. Graham, Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project, *Eur. Heart J.* 24 (2003) 987-1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3.
6. R.B. D'Agostino, R.S. Vasan, M.J. Pencina, P.A. Wolf, M. Cobain, J.M. Massaro, W.B. Kannel, General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care, *Circulation*. 117 (2008) 743-753. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
7. F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano, K.C. Koskinas, M. Casula, L. Badimon, M.J. Chapman, G.G. De Backer, V. Delgado, B.A. Ference, I.M. Graham, A. Halliday, U. Landmesser, B. Mihaylova, T.R. Pedersen, G. Riccardi, D.J. Richter, M.S. Sabatine, M.-R. Taskinen, L. Tokgozoglu, O. Wiklund, C. Mueller, H. Drexel, V. Aboyans, A. Corsini, W. Doehner, M. Farnier, B. Gigante, M. Kayikcioglu, G. Krstacic, E. Lambrinou, B.S. Lewis, J. Masip, P. Moulin, S. Petersen, A.S. Petronio, M.F. Piepoli, X. Pintó, L. Råber, K.K. Ray, Ž. Reiner, W.F. Riesen, M. Roffi, J.-P. Schmid, E. Shlyakhto, I.A. Simpson, E. Stroes, I. Sudano, A.D. Tselepis, M. Viigimaa, C. Vindis, A. Vonbank, M. Vrablik, M. Vrsalovic, J.L. Zamorano, J.-P. Collet, K.C. Koskinas, M. Casula, L. Badimon, M. John Chapman, G.G. De Backer, V. Delgado, B.A. Ference, I.M. Graham, A. Halliday, U. Landmesser, B. Mihaylova, T.R. Pedersen, G. Riccardi, D.J. Richter, M.S. Sabatine, M.-R. Taskinen, L. Tokgozoglu, O. Wiklund, S. Windecker, V. Aboyans, C. Baigent, J.-P. Collet, V. Dean, V. Delgado, D. Fitzsimons, C.P. Gale, D. Grobbee, S. Halvorsen, G. Hindricks, B. Iung, P. Jüni, H.A. Katus, U. Landmesser, C. Leclercq, M. Lettino, B.S. Lewis, B. Merkely, C. Mueller, S. Petersen, A.S. Petronio, D.J. Richter, M. Roffi, E. Shlyakhto, I.A. Simpson, M. Sousa-Uva, R.M. Touyz, D. Nibouche, P.H. Zelveian, P. Siostrzonek, R. Najafov, P. van de Borne, B. Pojskic, A. Postadzhiyan, L. Kypris, J. Špinar, M.L. Larsen, H.S. Eldin, M. Viigimaa, T.E. Strandberg, J. Ferrières, R. Agladze, U. Laufs, L. Rallidis, L. Bajnok, T. Gudjonsson, V. Maher, Y. Henkin, M.M. Gulizia, A. Mussagaliyeva, G. Bajraktari, A. Kerimkulova, G. Latkovskis, O. Hamoui, R. Slapikas, L. Visser, P. Dingli, V. Ivanov, A. Boskovic, M. Nazzi, F. Visseren, I. Mitevska, K. Retterstøl, P. Jankowski, R. Fontes-Carvalho, D. Gaita, M. Ezhov, M. Foscoli, V. Giga, D. Pella, Z. Fras, L.P. de Isla, E. Hagström, R. Lehmann, L. Abid, O. Ozdogan, O. Mitchenko, R.S. Patel, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, *Eur. Heart J.* (2019). doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
8. S.M. Grundy, N.J. Stone, A.L. Bailey, C. Beam, K.K. Birtcher, R.S. Blumenthal, L.T. Braun, S. de Ferranti, J. Faiella-Tommasino, D.E. Forman, R. Goldberg, P.A. Heidenreich, M.A. Hlatky, D.W. Jones, D. Lloyd-Jones, N. Lopez-Pajares, C.E. Nduemele, C.E. Orringer, C.A. Peralta, J.J. Saseen, S.C. Smith, L. Sperling, S.S. Virani, J. Yeboah, 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., *Circulation*. 139 (2019) e1082-e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625.
9. M.B. Mortensen, V. Fuster, P. Muntendam, R. Mehran, U. Baber, S. Sartori, E. Falk, Negative Risk Markers for Cardiovascular Events in the Elderly, *J. Am. Coll. Cardiol.* 74 (2019) 1-11. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.049.
10. A.S. Agatston, W.R. Janowitz, F.J. Hildner, N.R. Zusmer, M. Viamonte, R. Detrano, Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography., *J. Am. Coll. Cardiol.* 15 (1990) 827-32. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-t.
11. L.J. Shaw, P. Raggi, E. Schisterman, D.S. Beriman, T.Q. Callister, Prognostic Value of Cardiac Risk Factors and Coronary Artery Calcium Screening for All-Cause Mortality, *Radiology*. 228 (2003) 826-833. doi:10.1148/radiol.2283021006.
12. R. Corti, V. Fuster, J.J. Badimon, Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes, *J. Am. Coll. Cardiol.* 41 (2003) S7-S14. doi:10.1016/S0735-1097(02)02833-4.
13. V. Valenti, B. Ó Hartaigh, R. Heo, I. Cho, J. Schulman-Marcus, H. Gransar, Q.A. Truong, L.J. Shaw, J. Knapper, A.A. Kelkar, P. Sandesara, F.Y. Lin, S. Sciarretta, H.J. Chang, T.Q. Callister, J.K. Min, A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: A prospective follow-up of 9,715 individuals, *JACC Cardiovasc. Imaging*. 8 (2015) 900-909. doi:10.1016/j.jcmg.2015.01.025.
14. M.J. Blaha, M. Cainzos-Achirica, P. Greenland, J.W. McEvoy, R. Blankstein, M.J. Budoff, Z. Dardari, C.T. Sibley, G.L. Burke, R.A. Kronmal, M. Szklo, R.S. Blumenthal, K. Nasir, Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), *Circulation*. 133 (2016) 849-58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018524.
15. J.T. Salonen, R. Salonen, Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease., *Arterioscler. Thromb. a J. Vasc. Biol.* 11 (1991) 1245-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1911709> (accessed October 8, 2019).
16. S.H. Johnsen, E.B. Mathiesen, Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease, *Curr. Cardiol. Rep.* 11 (2009) 21-27. doi:10.1007/s11886-009-0004-1.
17. H. Sillesen, P. Muntendam, A. Adourian, R. Entrekim, M. Garcia, E. Falk, V. Fuster, Carotid Plaque Burden as a Measure of Subclinical Atherosclerosis: Comparison With Other Tests for Subclinical Arterial Disease in the High Risk Plaque BioImage Study, *JACC Cardiovasc. Imaging*. 5 (2012) 681-689. doi:10.1016/J.JCMG.2012.03.013.
18. R.A. De Boer, A.A. Voors, P. Muntendam, W.H. Van Gilst, D.J. Van Veldhuisen, Galectin-3: A novel mediator of heart failure development and progression, *Eur. J. Heart Fail.* 11 (2009) 811-817. doi:10.1093/eurjhf/hfp097.
19. J. Ibarrola, L. Matilla, E. Martínez-Martínez, A. Gueret, A. Fernández-Celis, J.-P. Henry, L. Nicol, F. Jaisser, P. Mulder, A. Ouvrard-Pascaud, N. López-Andrés, Myocardial Injury After Ischemia/Reperfusion Is Attenuated By Pharmacological Galectin-3 Inhibition., *Sci. Rep.* 9 (2019) 9607. doi:10.1038/s41598-019-46119-6.
20. A.C.J.W. Janssens, Y. Deng, G.J.J.M. Borsboom, M.J.C. Eijkemans, J.D.F. Habbema, E.W. Steyerberg, A new logistic regression approach for the evaluation of diagnostic test results, *Med. Decis. Mak.* 25 (2005) 168-177. doi:10.1177/0272989X05275154.