

Editorial

De las escalas de riesgo poblacional a la cuantificación de la aterosclerosis subclínica: hacia un nuevo paradigma en la predicción cardiovascular



From Risk Scales to Subclinical Atherosclerosis Quantification Through Non-invasive Imaging: Toward a New Paradigm in Cardiovascular Risk Prediction

José M. Castellano Vázquez^{a,b,c,*}

^a Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^b Centro Integral de Enfermedades Cardiovasculares (CIEC), Hospital Universitario Montepríncipe, HM Hospitales, Madrid, España

^c Facultad de Medicina, Universidad CEU San Pablo, Madrid, España

Historia del artículo:

On-line el 8 de febrero de 2017

LIMITACIONES DE LAS ESCALAS DE RIESGO TRADICIONALES

Los cambios continuos que han sufrido las guías de prevención primaria han tenido como resultado un mejor control de factores de riesgo, lo cual ha contribuido de manera significativa a la reducción en las tasas de enfermedad aterosclerótica cardiovascular (EASCV). En España, aproximadamente la mitad del descenso en la mortalidad coronaria se ha atribuido a la reducción de los principales factores de riesgo y la otra mitad, a los tratamientos basados en la evidencia¹. En Estados Unidos, en el periodo de 2003 a 2013, las tasas de mortalidad coronaria y por accidente cerebrovascular disminuyeron en términos relativos el 28,8 y el 33,7% respectivamente². A pesar de estas impresionantes reducciones de la mortalidad cardiovascular en las últimas décadas, la EASCV continua siendo la primera causa de muerte y morbilidad prevenibles no solo en países desarrollados, sino que se ha convertido en la primera causa de mortalidad y morbilidad en países en vías de desarrollo³.

La actual guía europea de prevención cardiovascular^{4,5} recomienda la utilización de una herramienta probabilística que incluye factores de riesgo cardiovascular tradicionales para estimar el riesgo futuro de EASCV. El uso generalizado de estas escalas de riesgo supone una estrategia atractiva, dado que permite establecer estimaciones cuantitativas del riesgo cardiovascular a 10 y 30 años de una forma simple, barata y fácil, al tiempo que proporciona información para establecer la estrategia clínica más adecuada.

Si bien las escalas de riesgo son fáciles de usar y proporcionan una medición cuantitativa del riesgo, es importante reconocer limitaciones inherentes para la prevención primaria de la EASCV en gran parte de la población. Entre ellas, la falta de precisión inherente al aplicar a individuos escalas derivadas de modelos de

riesgo poblacionales. Las escalas tradicionales omiten factores de riesgo probados, como la historia familiar de enfermedad coronaria prematura, los tratamientos previos de factores de riesgo (p. ej., la intensidad, la duración e incluso la adherencia a la utilización de estatinas), la variabilidad en las mediciones de factores de riesgo, la magnitud de los factores de riesgo (exfumadores), el tiempo de exposición y la variabilidad de la exposición a los factores de riesgo en el tiempo, lo que hace que el uso transversal de las escalas tradicionales subestime significativamente el riesgo individual en muchos casos, lo cual resulta en la infratilización de tratamientos farmacológicos y modificaciones de estilos de vida⁶. Además, la mayoría de los eventos cardiovasculares suceden en individuos clasificados en riesgo bajo o intermedio según las escalas convencionales. Finalmente, la mayoría de las escalas contemporáneas no han sido validadas prospectivamente en su precisión y su capacidad para disminuir eventos cardiovasculares.

PERSONALIZACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR MEDIANTE LA CUANTIFICACIÓN NO INVASIVA DE LA ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA

A diferencia de las escalas tradicionales, basadas en cálculos probabilísticos derivados de estudios poblacionales, las técnicas de imagen no invasivas, como la puntuación de calcio de arterias coronarias (CAC) y la ecografía carotídea, permiten la visualización y la cuantificación de la carga aterosclerótica. En otras palabras, permite medir el efecto acumulativo de todos los determinantes de riesgo de un individuo durante su vida en el territorio arterial de interés, con lo que se integra la exposición a factores de riesgo conocidos y desconocidos. La personalización del riesgo a través de la evaluación y cuantificación de la carga aterosclerótica se ha considerado como la principal ventaja de la imagen cardiovascular no invasiva, generalmente por su capacidad para reflejar de modo más preciso las complejas redes de interacciones biológicas y la interconectividad multiorgánica que subyace a la enorme complejidad de la patogenia de la aterosclerosis como fenómeno

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.10.018>, Rev Esp Cardiol. 2017;70:551-558.

* Autor para correspondencia: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Instituto de Salud Carlos III, Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, España.

Correo electrónico: jmcastellano@cnic.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.024>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

sistémico⁷. De hecho, se ha demostrado reiteradamente que el CAC mejora de manera significativa la capacidad predictiva de EASCV y la capacidad de identificar a los individuos que se benefician del uso de terapias farmacológicas intensas, tales como ácido acetilsalicílico y estatinas, por encima de los factores de riesgo tradicionales⁸.

Diferentes estudios poblacionales han encontrado correlaciones entre la presencia y la gravedad de la aterosclerosis en diferentes territorios vasculares⁹, lo que permite la detección precoz en arterias periféricas de personas aparentemente sanas, particularmente en las arterias carótidas.

La valoración del riesgo cardiovascular mediante ultrasonido carotídeo se ha basado en la medición del grosor intimomedial (GIM) y la evaluación y caracterización de placas ateroscleróticas. La relación entre GIM y enfermedad cardiovascular no es lineal, parece que tiene más capacidad predictiva en mujeres que en varones, carece de estándar de medición y definición y presenta alta variabilidad y baja reproducibilidad intraindividual¹⁰. En el metanálisis llevado a cabo por Den Ruijter et al., no se demostró valor añadido con la medición del GIM carotídeo respecto a la clasificación de riesgo de Framingham (*Framingham Risk Score* [FRS]) en cuanto a la predicción de eventos cardiovasculares futuros, incluso en el subgrupo de riesgo intermedio¹¹. Por lo tanto, no es de sorprender que tanto la guía estadounidense de 2013¹² como la reciente guía europea de 2016⁴ hayan dejado de recomendar su uso sistemático en la valoración del riesgo cardiovascular.

La cuantificación del área de placa carotídea mediante ecografía bidimensional se ha demostrado más precisa que el GIM y se asocia a la presencia de eventos coronarios y cerebrovasculares¹³.

UTILIDAD DE LA IMAGEN NO INVASIVA EN LAS HIPERCOLESTEROLEMIAS GENÉTICAS

La hipercolesterolemia genética (HG) es una alteración genética caracterizada por concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) muy elevadas, aumento del riesgo cardiovascular (hasta 20 veces mayor) y presencia de enfermedad cardiovascular prematura, y la enfermedad coronaria es la primera causa de mortalidad y morbilidad en individuos diagnosticados de HG¹⁴. Se debe a mutaciones en 3 genes: el gen del receptor de LDL, el gen que codifica la apolipoproteína B y el gen que codifica la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK-9). En la práctica, alrededor de 60% de los pacientes con diagnóstico clínico de HG no presentan ninguna mutación detectable en alguno de estos 3 genes, por lo que se ha propuesto una causa poligénica del incremento de las concentraciones de cLDL en estos pacientes¹⁵.

La identificación de estos individuos es compleja, dado que presentan la alteración genética desde el nacimiento con valores de cLDL aumentados y permanecen asintomáticos hasta la aparición de daño de órgano diana. Por lo tanto, los afectados entran en contacto con el sistema de salud bien cuando sufren síntomas, a través de la realización casual de una medición de cLDL, bien a través de un programa de cribado, en el cual se estudia a los individuos por asociación familiar, bien a través de programas de cribado poblacional.

La estratificación del riesgo cardiovascular de estos individuos es compleja: las escalas de estimación del riesgo cardiovascular como el SCORE o el FRS no son apropiadas para esta población, dado que los individuos con HG están en un riesgo considerablemente mayor debido a la exposición a altas concentraciones de cLDL durante toda su vida. Además, las HG representan un grupo de enfermedades de base genética muy heterogéneas no solo en genotipo, sino en cuanto a la expresión del riesgo cardiovascular individual. Dicha heterogeneidad supone una limitación práctica

añadida en cuanto al manejo clínico de estas personas, dado que, aun teniendo un riesgo aumentado, no todos los pacientes tienen el mismo riesgo cardiovascular.

La prevención primaria de la EASCV mediante tratamiento precoz y agresivo de las concentraciones de cLDL y la modificación de otros factores de riesgo cardiovasculares se ha demostrado eficaz¹⁴. El manejo clínico, especialmente en la era actual de introducción de tratamiento con anticuerpos monoclonales sumándose a las demás terapias existentes, exige una reclasificación más precisa que ayude a identificar y priorizar dichas estrategias de tratamiento.

Por lo tanto, en el contexto de la HG, resulta obligatorio estudiar el valor predictivo de modalidades de diagnóstico que permitan cuantificar el avance de la enfermedad aterosclerótica. Hoy en día no está validada ninguna modalidad de imagen no invasiva que prediga la prevalencia y la progresión de la aterosclerosis y los eventos cardiovasculares en individuos con HG asintomáticos.

Múltiples estudios han demostrado la correlación entre la presencia de placas carótidas y la HG¹⁶. El estudio presentado por Bea et al. en *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA*¹⁷ representa un hito, por ser el primero en demostrar la utilidad de la ecografía carotídea en la predicción de eventos «duros» en una población con HG seguida prospectivamente una media de 6,26 años. La presencia de placas carótidas se asoció con un elevado riesgo de sufrir un evento cardiovascular, 4,3 veces mayor que en ausencia de placas y 2,4 veces superior tras ajustar por los principales factores de riesgo.

El estudio tiene profundas implicaciones, dado que demuestra que la visualización de placa carotídea en una población de HG (clasificada en alto riesgo) identifica correctamente a los pacientes con mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular. La correcta estratificación del riesgo dentro de una población con tan alto riesgo, pero claramente heterogénea, permitirá unificar criterios de intensidad del tratamiento e indicar tratamientos combinados.

CUANTIFICACIÓN DE LA CARGA DE PLACA CAROTÍDEA: ¿LA ECOGRAFÍA 3D ES EL FUTURO?

La implementación de toda innovación comienza, habitualmente, por subgrupos de pacientes seleccionados, bien definidos por estar en un estadio concreto de la enfermedad o, más comúnmente, por presentar un perfil de riesgo muy elevado, como es el caso del actual estudio.

En los últimos años, varios estudios liderados por Valentín Fuster han explorado el valor predictivo de una técnica novedosa, basada en la cuantificación del volumen tridimensional (3D) (y no el área usando ecografía bidimensional [2D]) de la carga de placa carotídea para la predicción de eventos cardiovasculares¹⁸.

El estudio BioImage supone un hito en la utilización de técnicas de imagen no invasivas para aumentar la precisión en la predicción del riesgo cardiovascular. Baber et al. llevaron a cabo un estudio prospectivo de una cohorte asintomática (n = 7.687; media de edad, 69,6 años), con el objetivo de predecir los eventos aterotrombóticos a corto plazo (3 años) mediante imagen no invasiva de 2 territorios arteriales: valoraron la carga aterosclerótica total en las carótidas mediante ecografía 3D y CAC¹⁹. El estudio demostró que la carga de placa carotídea mediante ecografía 3D era comparable al CAC en la predicción de mortalidad e infarto de miocardio, así como angina y revascularización coronaria, en una media de seguimiento de 2,7 años.

Alrededor de 60% de la población total del estudio y la mitad de los clasificados en bajo riesgo mediante FRS presentaban carga aterosclerótica por alguna de las 2 técnicas de imagen. Tanto el CAC como la ecografía 3D carotídea reclasificaron a los pacientes de manera más precisa que el FRS, con un índice de reclasificación neto parecido. Más del 40% de los pacientes en riesgo intermedio según el

FRS y el 12% del total fueron reclasificados apropiadamente mediante las técnicas de imagen. Además, ambas técnicas de imagen reclasificaron a bajo riesgo a más de la mitad de la población que no sufrió eventos en todas las categorías del FRS (3.152 por CAC y 2.792 por ecografía 3D, de 5.726 individuos). Los resultados demostraron que la presencia de aterosclerosis en ambos territorios arteriales confiere más riesgo que un único territorio, en todas las categorías de riesgo, con un gradiente de riesgo entre aumento de CAC y aumento de carga aterosclerótica carotídea que permaneció independiente de los factores de riesgo y entre ambas técnicas de imagen, lo cual añade el impacto incremental de la aterosclerosis sistémica en el riesgo cardiovascular a corto plazo.

RETOS EN LA IMPLEMENTACIÓN DE LA IMAGEN NO INVASIVA EN LA PREDICCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

¿Cuáles son los retos más importantes a la hora de implementar la imagen para mejorar la predicción cardiovascular? El más importante es el coste, el segundo es la seguridad (en el caso de CAC es la radiación) y el tercero es la selección de los pacientes. Por último, y dado que el 80% de los eventos cardiovasculares ocurren en países de rentas medias y altas, la técnica ideal debería de ser escalable e implementable incluso en dichas regiones.

La ecografía 2 D carotídea se ha demostrado de gran capacidad predictiva en diferentes cohortes en prevención primaria, con capacidad de reclasificar el riesgo más allá del estimado por las escalas de riesgo tradicionales y, en el caso de las HG, identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y, por lo tanto, tributarios de tratamientos combinados, de alta intensidad y a altas dosis.

La visualización de la carga aterosclerótica carotídea y la medición del volumen de placa mediante la ecografía 3D permiten disponer de una herramienta de imagen no invasiva con capacidad predictiva similar al CAC pero sin ningún riesgo para la salud del paciente, que no expone a radiación, se puede repetir, es portátil, escalable y más barata que el CAC.

El futuro de la predicción cardiovascular sin duda incluirá la ecografía 3D. Se esperan mejoras en esta técnica que estarán disponibles a corto plazo, tanto en su capacidad de medición como en la disponibilidad de procesamiento de datos *online*, lo que supondrá mayor capacidad de detección de aterosclerosis en estadios tempranos, mediciones más precisas, y la capacidad de repetición de estudios para evaluar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Estudios como Biolmage sin duda serán pioneros en la aplicación de las técnicas de imagen no invasivas para la cuantificación y la evaluación de la carga aterosclerótica en estudios poblacionales. La mayoría de los estudios se están realizando en poblaciones mayores de 60 años. El proceso aterosclerótico en este grupo etario tiende a estar bien establecido tras décadas de progresión y puede no ser totalmente reversible. En este contexto, y para evaluar el inicio y la progresión de la aterosclerosis, el estudio PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*), proporcionará información de poblaciones de mediana edad²⁰. PESA es un estudio longitudinal, coordinado por el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y en consorcio con el Banco Santander y la Fundación Botín, sobre el uso de las técnicas de imagen para detectar la prevalencia y la progresión de la enfermedad aterosclerótica en una población de 4.500 trabajadores del Banco Santander de entre 40 y 54 años, seguidos durante 9 años. El estudio, además, estudiará la asociación entre parámetros clínicos y la presencia de diferentes características genéticas, epigenéticas, metabólicas y proteómicas, factores medioambientales y hábitos de salud, como dieta, actividad física y sedentarismo, y biorritmos.

Se valora a los participantes con técnicas de imagen básicas —como CAC, ecografía 3D de las arterias carótidas y 2 D de la aorta abdominal— y otras más avanzadas, como resonancia magnética cardíaca y tomografía por emisión de positrones. Los resultados del estudio PESA, al igual que el estudio de Bea et al. publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, sin duda ayudarán a establecer de manera más precisa la utilidad clínica de la estratificación del riesgo cardiovascular mediante la evaluación no invasiva de la carga aterosclerótica individual.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, et al. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;4:988-996.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:447.
3. Castellano JM, Narula J, Castillo J, et al. Promoting cardiovascular health worldwide: strategies, challenges, and opportunities. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:724-730.
4. Task FM, Piepoli MF, Hoes AW, 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) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207.
5. Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica, revisores expertos para la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica y Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:894-899.
6. Amor AJ, Masana L, Soriguer F, et al. Estimación del riesgo cardiovascular en España según la guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:417-425.
7. Weber LA, Cheezum MK, Reese JM, et al. Cardiovascular imaging for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease events. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2015;8:1-13.
8. Erbel R, Budoff M. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure. *Eur Heart J*. 2012;33:1201-1213.
9. Otsuka F, Fuster V, Narula J, Virmani R. Omnipresent atherosclerotic disease: time to depart from analysis of individual vascular beds. *Mt Sinai J Med*. 2012;79:641-653.
10. Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:1025-1038.
11. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:796-803.
12. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2935-2959.
13. Peters SA, Den Ruijter HM, Bots ML, et al. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012;98:177-184.
14. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-3490.
15. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolemia: a case-control study. *Lancet*. 2013;381:1293-1301.
16. Paraskevas KL, Mikhailidis DP, Veith FJ, et al. Carotid plaques correlates in patients with familial hypercholesterolemia. *Angiology*. 2016;67:471-477.
17. Bea AM, Civeira F, Jarauta E, et al. Asociación de la presencia de placa carotídea en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemias genéticas. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:551-558.
18. 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. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:681-689.
19. 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;65:1065-1074.
20. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation*. 2015;131:2104-2113.