

## Factores de riesgo cardiovascular emergentes frente a clásicos

Carlos Brotons Cuixart, Diana Fernández Valverde, Irene Moral Peláez

Unidad de Investigación. Equipo de Atención Primaria Sardenya-Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau. Barcelona

### FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS

La hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes y el tabaquismo son factores de riesgo mayores y causales de morbi-mortalidad cardiovascular. Estos factores «clásicos» se utilizan comúnmente para evaluar el riesgo cardiovascular absoluto en las consultas de Atención Primaria y especializada.

El estudio que ha descrito más recientemente la carga de estos factores de riesgo cardiovascular clásicos en la población española es el «Estudio de nutrición y riesgo cardiovascular en España» (ENRICA), realizado en el año 2010. Se trata de un estudio descriptivo, transversal y de base poblacional representativa de la población general española mayor de 18 años, donde se establecen la prevalencia, el conocimiento, el tratamiento y el control de cada uno de los principales factores de riesgo cardiovascular.

### Hipertensión arterial

La hipertensión, definida como unas cifras de presión arterial sistólica/diastólica obtenidas de forma protocolizada en la clínica  $\geq 140/90$  mmHg, o estar tratado con medicamentos antihipertensivos, es un problema de salud pública importante debido a su alta prevalencia en muchos países, especialmente en las personas mayores. La prevalencia de la hipertensión en la población general adulta de España se estima que es del 33 %<sup>1</sup>.

### Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia, considerada como cifras de colesterol total superiores a 200 mg/dl, o bien recibir un tratamiento farmacológico hipolipemiente, es el factor de riesgo más prevalente y afecta aproximadamente al 50 % de la población adulta española<sup>2</sup>. Aun considerando cifras de colesterol total altas ( $\geq 250$  mg/dl), la elevada prevalencia de la

hipercolesterolemia persiste (alrededor del 43 % de los varones y el 40 % de las mujeres en población de entre 35 y 74 años).

### Diabetes

En España, la prevalencia de diabetes en población general mayor de 18 años oscila entre un 7 y un 13 %, según algunos estudios de base poblacional<sup>3</sup>. Un estudio realizado en Cataluña<sup>4</sup> mostró que únicamente un 13 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que estaban en prevención primaria y un 12 % de los pacientes en prevención secundaria tenían buen control de los principales factores de riesgo cardiovascular (hemoglobina glucosilada  $\leq 7$  %, presión arterial  $\leq 130/80$  mmHg y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL)  $< 130$  mg/dl en prevención primaria y  $< 100$  mg/dl en prevención secundaria).

### Tabaquismo

La prevalencia global de tabaquismo en el año 2012 en España fue del 23,62 % y provocó 60 456 muertes. El 15,23 % de las muertes ocurridas en España en el 2012 es atribuible al consumo de tabaco<sup>5</sup>.

### CARGA DE LOS FACTORES DE RIESGO EN ATENCIÓN PRIMARIA

El reciente estudio IBERICAN, estudio longitudinal centrado en el análisis del riesgo cardiovascular en adultos atendidos en Atención Primaria en España, muestra que la prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular es elevada, y su control, escaso<sup>6</sup>. Así, el 50,3 % de los sujetos tiene dislipemia; el 47,4 %, hipertensión; el 29,7 %, sedentarismo; el 28,2 %, obesidad abdominal; el 19 %, diabetes; y el 18 % fuma. El grado de control de dislipemia, hipertensión y diabetes fue

del 25,8 %, el 58,5 % y el 75,9 %, respectivamente. El 15,6 % de los sujetos tiene antecedentes de enfermedad cardiovascular, el 7,8 % de cardiopatía isquémica, el 4,6 % de ictus, el 9,6 % de microalbuminuria, el 5,5 % de fibrilación auricular y el 2,9 % de insuficiencia cardíaca.

### FACTORES DE RIESGO EMERGENTES

En las últimas décadas se han identificado otros factores de riesgo (los denominados factores de riesgo emergentes) con implicaciones clínicas potencialmente importantes para la prevención cardiovascular, ya sea a través de la mejora en la predicción del riesgo o para tratar las enfermedades cardiovasculares (tabla 1). Este interés viene dado por el hecho de que los factores de riesgo clásicos no explican la variación interindividual del riesgo cardiovascular. Por

**Tabla 1.** Factores de riesgo emergentes de las enfermedades aterotrombóticas

- **Biomarcadores lipídicos:**
  - Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad
  - Triglicéridos
  - Lipoproteína (a)
  - Apolipoproteína A1 y B
  - Lipoproteína asociada a fosfolipasa A2
- **Biomarcadores inflamatorios:**
  - Proteína C reactiva
  - Interleucinas 1, 6 y 18
  - Factor de necrosis tumoral  $\alpha$
- **Biomarcadores de hemostasia y trombosis:**
  - Fibrinógeno
  - Factores de coagulación II, V y VIII
  - Antígeno del factor von Willebrand
  - Activador de plasminógeno tisular
  - Inhibidor del activador del plasminógeno 1
  - Dímero D
- **Biomarcadores cardíacos:**
  - Troponina de alta sensibilidad
  - Péptido natriurético tipo B
- **Biomarcadores renales:**
  - Creatinina
  - Microalbuminuria
  - Cistatina C
  - Calcio
  - Fosfato/factor de crecimiento fibroblástico 23
  - Ácido úrico
- **Otros factores:**
  - Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura
  - Factores psicosociales
  - Técnicas de imagen

ejemplo, una proporción no desdeñable de pacientes (un 10-15 %) que padecen enfermedad cardiovascular no tiene ningún factor de riesgo cardiovascular clásico. Para muchos de estos factores emergentes la relación causal con la enfermedad cardiovascular no está bien establecida, aunque existen diversas líneas de investigación ya en marcha que exploran estas relaciones<sup>7</sup>.

Una relación estadísticamente significativa entre un factor de riesgo emergente y la enfermedad cardiovascular es reveladora, pero no es suficiente para determinar si resulta clínicamente relevante. La significación estadística en este caso indica solo que la concentración o el nivel del factor de riesgo difieren entre los individuos con y sin la enfermedad. Debido a que la distribución de las concentraciones de un factor emergente entre los que padecen la enfermedad y los que no la padecen puede solaparse sustancialmente, el valor de este en un determinado individuo es muy limitado, aun incluso existiendo una asociación estadística en el total de la muestra. Por este motivo se ha propuesto combinar criterios (discriminación, calibración y reclasificación), para evaluar la utilidad de un nuevo factor (tabla 2).

Hoy en día también disponemos de evidencias nuevas basadas en estudios de aleatorización mendeliana. Lo que caracteriza estos estudios es la utilización de variantes génicas, donde el fenómeno natural variable elegido corresponde a un determinado polimorfismo génico que esté relacionado con algún factor de exposición, candidato de ser causa de alguna enfermedad o desenlace que se quiera analizar. Esta metodología se fundamenta en la segunda ley de Mendel (ley de segregación de los caracteres), que indica que, salvo excepciones, el reparto de los genes parentales entre los gametos sucede de manera aleatoria gracias a la división meiótica que sufren las células germinales durante la gametogénesis. Es decir, la transferencia génica de padres a hijos es un suceso al azar (aleatorización natural) que puede asemejarse a la asignación casual a los diferentes grupos experimentales que se hace en un ensayo clínico aleatorizado. Esta circunstancia ha permitido que los estudios de aleatorización mendeliana se equiparen a los ensayos clínicos, con la diferencia de que a los individuos participantes en el estudio de aleatorización mendeliana se los asigna al azar a diferentes genotipos, en lugar de a los distintos grupos del ensayo clínico. Por ejemplo, los individuos son asignados naturalmente al nacer a una variante genética que aumente los niveles de c-LDL o bien a no heredar dicha variante. Las personas que llevan la variante y las que no la llevan son seguidas para detectar la aparición de un resultado de interés. Gracias a esta metodología, actualmente se están realizando importantes avances en el estudio de las relaciones existentes entre diferentes factores de riesgo emergentes y determinadas enfermedades cardíacas.

**Tabla 2.** Criterios de selección para evaluar el valor predictivo incremental de los nuevos biomarcadores

| Estadístico                       | Atributo        | Descripción   | Ventajas   | Limitaciones   |
|-----------------------------------|-----------------|---|--|--|
| Estadístico C, área bajo la curva | Discriminación  | Captura la sensibilidad y especificidad a través de un rango completo de puntos de corte                        | Fácil de entender  | Es difícil que los nuevos biomarcadores incrementen el estadístico C cuando las variables existentes discriminan bien  |
| Prueba de Hosmer-Lemeshow         | Calibración     | Evalúa la concordancia entre las tasas de eventos estimados y las tasas de eventos observados                   | Evalúa la precisión de los riesgos previstos (base para las decisiones clínicas)   | Sensible a las diferencias basales de riesgo de la población. Podría ser poco precisa si no se hacen ajustes en el modelo (recalibración)  |
| Mejora de la reclasificación neta | Reclasificación | Evalúa la proporción de individuos reclasificados correctamente mediante la adición de un nuevo biomarcador(es) | Clínicamente relevante cuando las categorías de riesgo están vinculadas a decisiones de tratamiento<br>Incorpora la precisión de reclasificación | Sensible a los cambios en el número de categorías de riesgo y elección de puntos de corte<br>Da el mismo peso a las reclasificaciones que es poco probable que afecten a las decisiones clínicas |

### Factores lipídicos

Se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos y estudios de aleatorización mendeliana que el c-LDL es un agente causal de la enfermedad cardiovascular, y se considera un objetivo primario para la prevención cardiovascular.

En la actualidad, se han descrito otros mecanismos novedosos, como la inhibición de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCK9). Los anticuerpos monoclonales que inhiben la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 producen reducciones muy importantes del c-LDL y, recientemente, en el estudio FOURIER se ha demostrado una disminución significativa de un 15 % de la morbimortalidad cardiovascular<sup>8</sup> en pacientes con enfermedad cardiovascular y en tratamiento con estatinas.

Las lipoproteínas de alta densidad se conocen como lipoproteínas antiaterogénicas. Estas recogen el colesterol de los tejidos periféricos para transportarlo al hígado y una parte se elimina por vía biliar y la otra se reutiliza. Los ensayos para tratar de disminuir la enfermedad cardiovascular con inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (torcetrapib, evacetrapib y dalcetrapib), a pesar de aumentar de forma más que notable los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (entre un 30 y un 120 %), su capacidad de flujo de colesterol y disminuir (de forma modesta) los niveles de c-LDL, no han dado por el momento resultados positivos. Recientemente, se ha comunicado que, en el ensayo REVEAL, el anacetrapib ha obtenido resultados favorables en la variable combinada de muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio y revascularización co-

ronaria en pacientes de riesgo alto que ya estaban recibiendo una estatina de alta intensidad.

Aunque las concentraciones de triglicéridos se asocian débilmente con la enfermedad cardiovascular y no mejoran la predicción del riesgo cuando se añaden a los factores de riesgo clásicos, estudios de aleatorización mendeliana recientes sugieren que las lipoproteínas ricas en triglicéridos pueden estar implicadas causalmente en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. La lipoproteína lipasa y la apolipoproteína C3 están íntimamente ligadas al metabolismo de los triglicéridos. Se ha demostrado que los polimorfismos genéticos en los genes de la lipoproteína lipasa y la apolipoproteína C3 que dan lugar a altas concentraciones de triglicéridos se asocian a un aumento del riesgo de infarto de miocardio. La lipoproteína (a) o Lp(a) es una lipoproteína similar al c-LDL, y sus concentraciones se asocian positivamente con la enfermedad coronaria y menos con ictus. No está claro que la Lp(a) mejore la predicción del riesgo, pero sí se ha visto, sin embargo, que polimorfismos genéticos en el gen *LPA* indican que la Lp(a) está asociada causalmente con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

En la actualidad, hay ensayos clínicos en marcha con fármacos que disminuyen la Lp(a) y los triglicéridos.

### Marcadores inflamatorios

Los procesos inflamatorios pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad vascular aterosclerótica. Sin embargo, la evidencia que disponemos

sobre la relevancia causal en el riesgo de enfermedad vascular es escasa.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda y es el marcador inflamatorio del que hoy en día disponemos de más estudios. Un metanálisis realizado con datos individuales mostró que una elevación de una desviación estándar de las concentraciones de PCR se asociaba a un aumento del riesgo de enfermedad coronaria del 37 % y con un incremento del riesgo de ictus del 27 %. Sin embargo, en un metanálisis de estudios de aleatorización mendeliana se observó que los genes que codifican la PCR no se asociaron con un aumento de riesgo de la enfermedad coronaria.

El único ensayo clínico que se ha llevado a cabo con el objetivo de reducir la PCR es el reciente estudio CANTOS. Pacientes con un infarto de miocardio previo y concentraciones altas de PCR recibieron tres dosis de canakinumab o placebo. En el grupo con canakinumab se constató una reducción de las concentraciones de PCR dependiente de la dosis, sin observarse una disminución del c-LDL. La dosis de 150 mg de canakinumab redujo un 15 % de manera estadísticamente significativa la variable principal combinada de infarto de miocardio, ictus no fatal y muerte por enfermedad cardiovascular<sup>9</sup>.

Existe menos evidencia de otros marcadores inflamatorios, como las interleucinas 1, 6 y 18 o el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Actualmente, hay ensayos clínicos en curso.

### **Biomarcadores hemostáticos y trombóticos**

El fibrinógeno es el factor hemostático más estudiado. Un metanálisis de estudios observacionales prospectivos puso de relieve que un aumento de 1 g/l de fibrinógeno plasmático se asociaba a un incremento del 82 % de enfermedad coronaria y también a un incremento de un 82 % de ictus, aunque no se ha demostrado la asociación causal con los estudios de aleatorización mendeliana.

Existe menos evidencia de otros factores hemostáticos, como el activador tisular del plasminógeno, el dímero D o el factor von Willebrand.

### **Marcadores cardíacos**

Las concentraciones altas de péptidos natriuréticos (como la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral [NT-proBNP]) en pacientes sin enfermedad cardiovascular

se han asociado a elevación del riesgo de enfermedad coronaria, ictus o insuficiencia cardíaca. Sin embargo, añadir la NT-proBNP a los modelos de riesgo con los otros factores clásicos mejora muy modestamente la predicción del riesgo. Los datos de los que disponemos acerca de la troponina de alta sensibilidad (troponina T y troponina I) y su capacidad de mejorar la predicción del riesgo todavía son más escasos que los que tenemos de la NT-proBNP.

### **Factores renales**

Se ha visto que una reducción de un 30 % en la función renal medida mediante el filtrado glomerular se asocia a un aumento del 30 % en el riesgo cardiovascular. Una reducción del filtrado de 60 a 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se asocia a un incremento de hasta cuatro veces el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Se han descrito algunos factores de riesgo emergentes como la homocisteína o el ácido úrico, que serían los responsables de la elevación del riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal no explicada por la presión arterial. Sin embargo, la evidencia existente hasta la fecha no va a favor de que sean factores causales de la enfermedad cardiovascular.

Las concentraciones altas de fosfato se han relacionado con un aumento de la calcificación arterial renal. Cada aumento de 0,3 mmol/l de fosfato (lo que equivale a una reducción del filtrado glomerular de 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se asocia a un incremento de un 30 % en la enfermedad cardiovascular. No obstante, no existen ensayos clínicos que hayan demostrado el beneficio de la reducción del fosfato.

### **Otros factores de riesgo**

#### **Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura**

La historia familiar (primer grado de parentesco) de una enfermedad cardiovascular prematura, antes de 55 años en los hombres y antes de los 65 años en las mujeres, eleva el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente, por lo que se recomienda preguntar a los pacientes sobre estos antecedentes, ya que podrían modificar su riesgo. Algunos marcadores genéticos se han asociado con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, pero todavía no se recomienda su uso en la práctica clínica.

### Factores psicosociales

La clase socioeconómica baja, la falta de apoyo social, el estrés en el trabajo y en la vida familiar, la hostilidad, la depresión, la ansiedad y otras enfermedades mentales se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular y a un peor pronóstico de la enfermedad cardiovascular, una vez ya presente<sup>10</sup>.

### Técnicas de imagen

Actualmente, no se han valorado de una manera rigurosa como herramientas de cribado en la evaluación del riesgo

cardiovascular. Se necesita más evidencia en la calibración, reclasificación y coste-efectividad. No se ha demostrado que la reducción de la presión arterial o del colesterol en aquellos pacientes reclasificados como de riesgo alto o con una prueba de imagen mejore el pronóstico. Las pruebas de imagen más estudiadas son el calcio intracoronario mediante tomografía axial computarizada coronaria (una puntuación  $\geq 300$  en unidades Agatston o el percentil 75 por edad, sexo y raza se consideran indicativos de un aumento del riesgo), la presencia de placas arterioscleróticas carotídeas y un índice tobillo-brazo  $< 0,90$ . No se recomienda la medición del grosor de la íntima-media carotídea debido a la falta de estandarización del método, la alta variabilidad y la baja reproducibilidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Banegas JR, Graciani A, De la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillon P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 2012;60: 898-905.
2. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayan-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:551-8.
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
4. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermsilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35:774-9.
5. Córdoba García R, Camarrelles Guillem F, Muñoz Seco E, Gómez Puente J, Ramírez Manent JI, San José Arango J, et al. Recomendaciones sobre estilos de vida. *Aten Primaria* 2016;48(Supl 1):S27-38.
6. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MA, Llisterri Caro JL, Pallarés Carratalá V, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, et al.; en representación de los investigadores del estudio IBERICAN. Características basales y manejo clínico de los primeros 3.000 pacientes incluidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal). *Semergen* 2017;43:493-500.
7. Lacey B, Herrington WG, Preiss D, Lewington S, Armitage J. The role of emerging risk factors in cardiovascular outcomes. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:1-10.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
9. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, 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.