

Estratificación del Riesgo Cardiovascular

**Estratificación del riesgo cardiovascular:
¿son suficientes las tablas de riesgo, o debe
investigarse la enfermedad aterosclerótica
subclínica?**

Jaume Marrugat

Unitat de Lípids i Epidemiologia Cardiovascular, Institut Municipal
d'Investigació Mèdica (IMIM-H del Mar), PRBB, Barcelona

Sitges, Noviembre 2007

**Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina
Interna**

Cardiopatía isquémica

Oportunidades de prevención

1. Secundaria

Atenuar su impacto

Retrasar su progresión y recidivas

2. Primaria

Retrasar su aparición

Retrasar su expresión como acontecimiento mayor

¿Identificamos correctamente a los sujetos a riesgo?



1992

IMC 29.1
PA 130/70
FC 75
Glucemia 104
Bruce V 91%

Sin Δ EKG

1999

CT 196
TG 80
HDL 46
LDL 134

2001

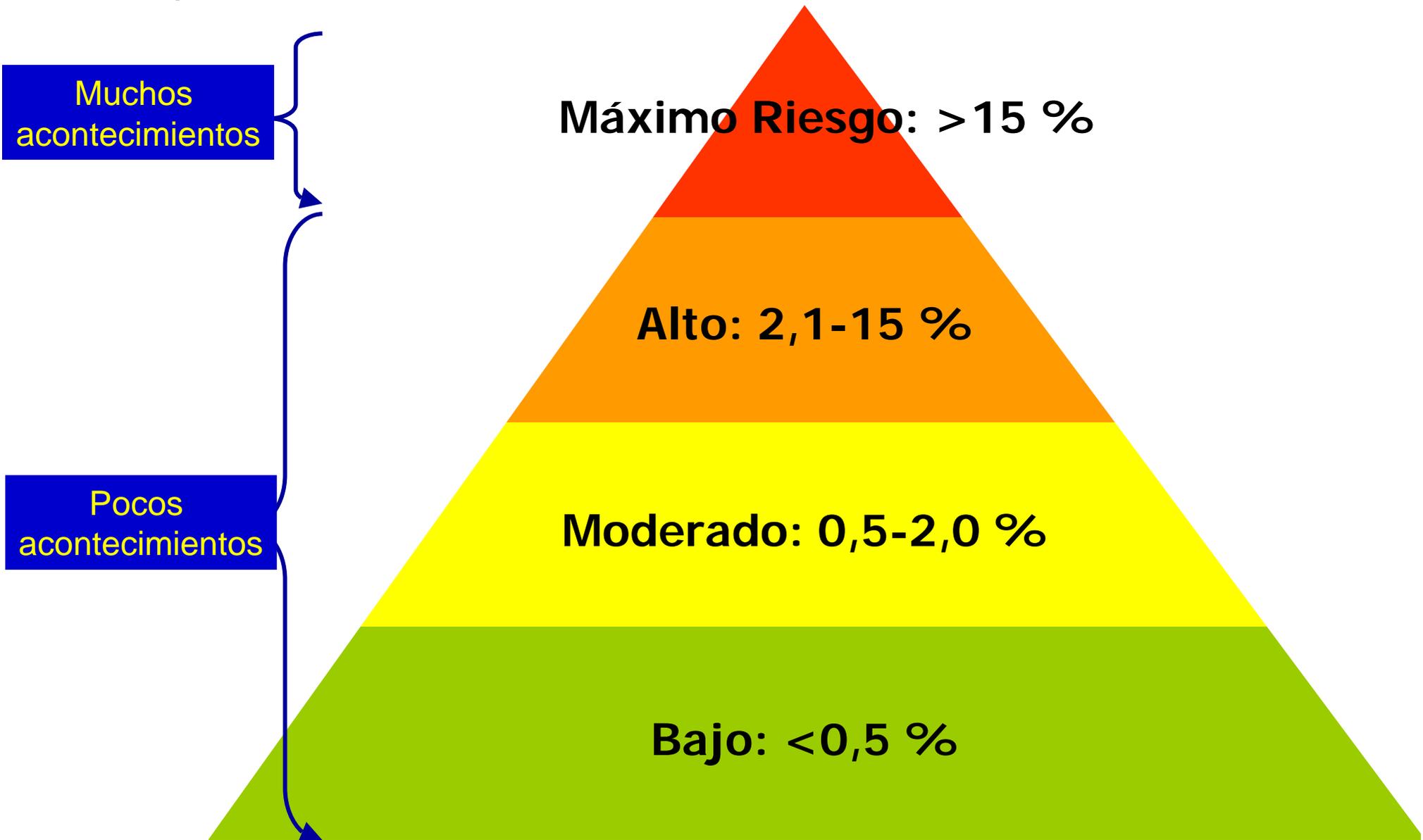
TC 233
LDL 177

Sept 3, 2004

AI \rightarrow CABG \times 4

Las tablas de riesgo que nos gustarían...

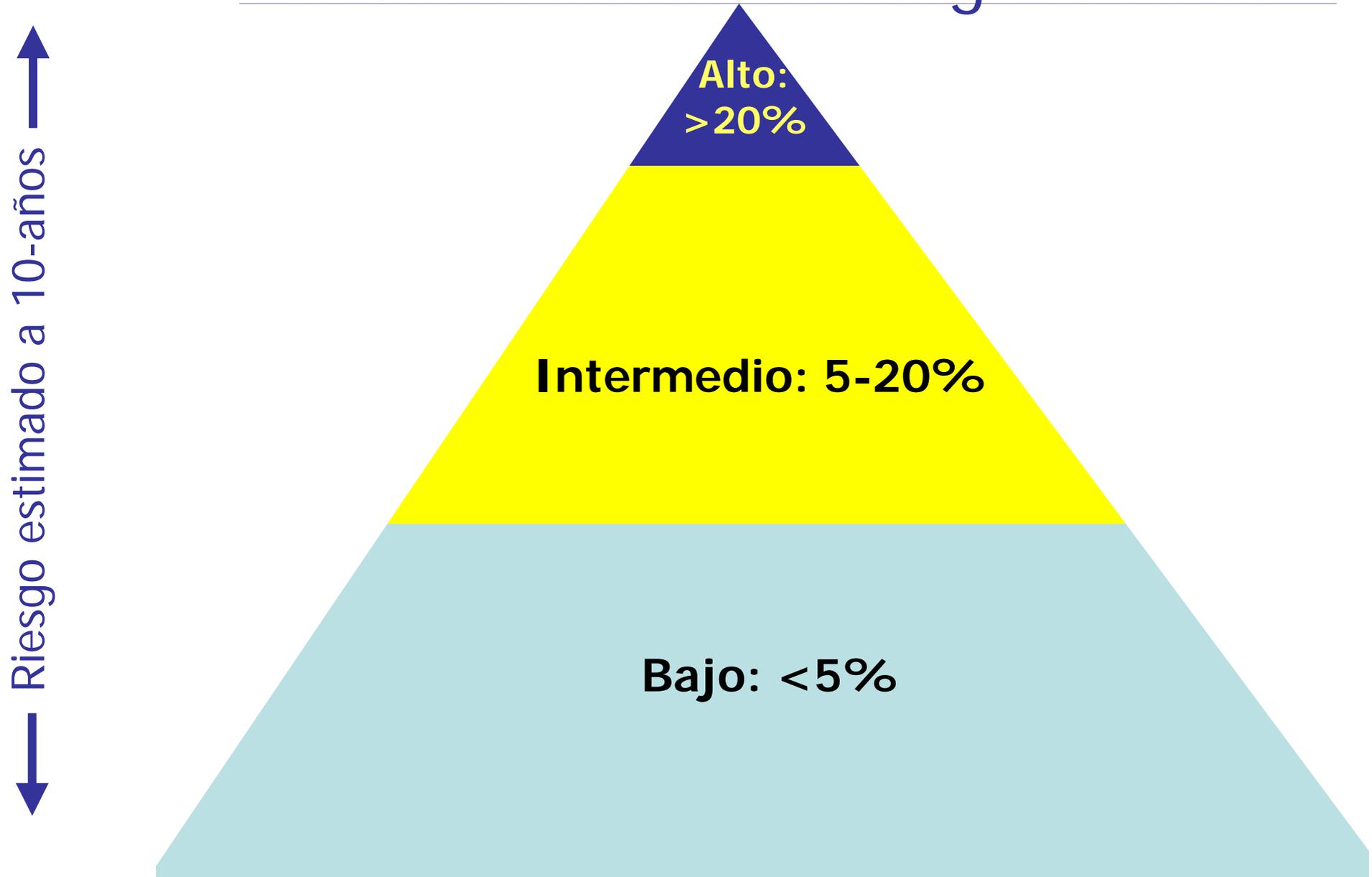
Adaptado de Braunwald, JACC 2006



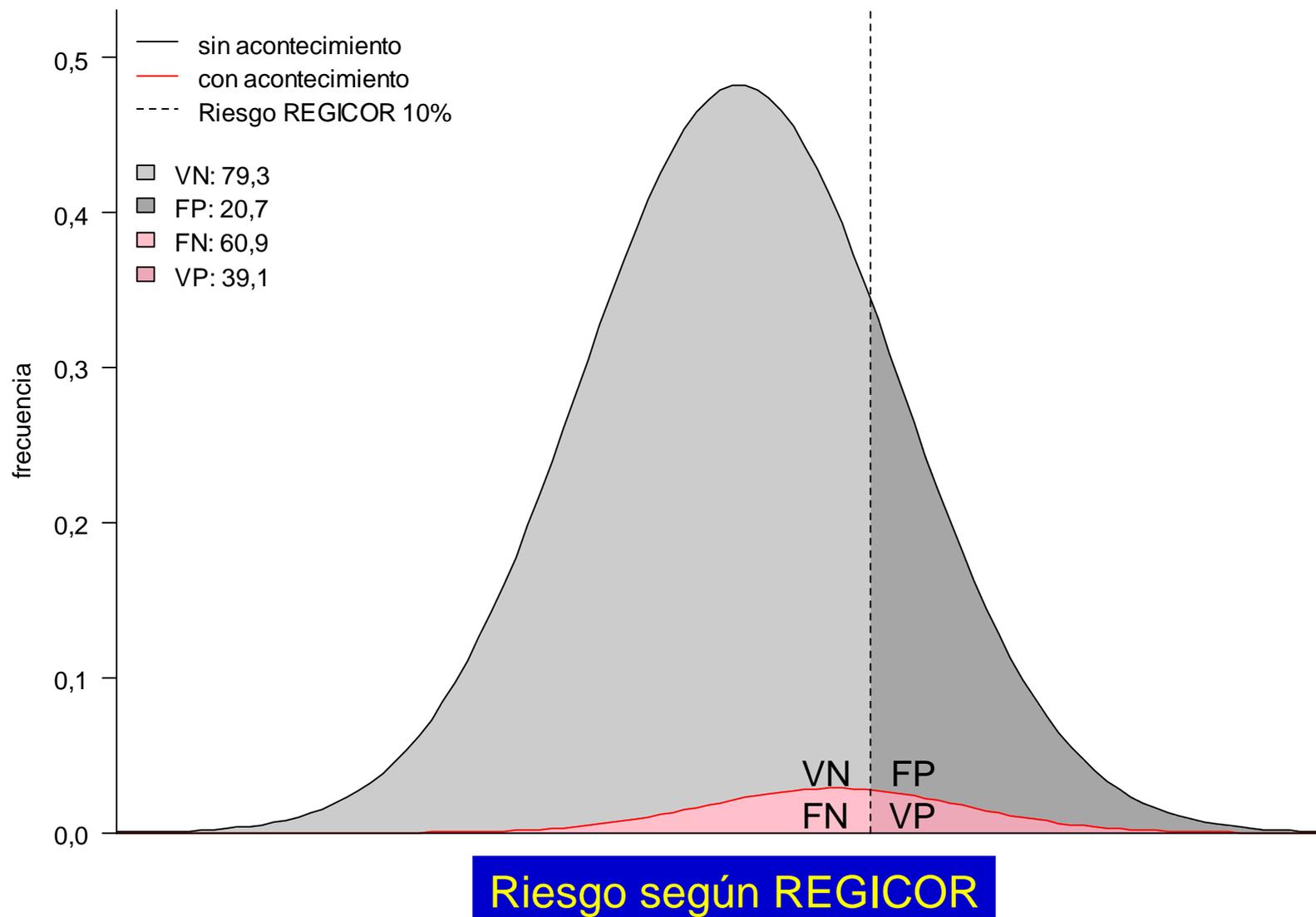
Riesgo CV y acontecimientos cardiovasculares a 5 años en España (estudio VERIFICA)

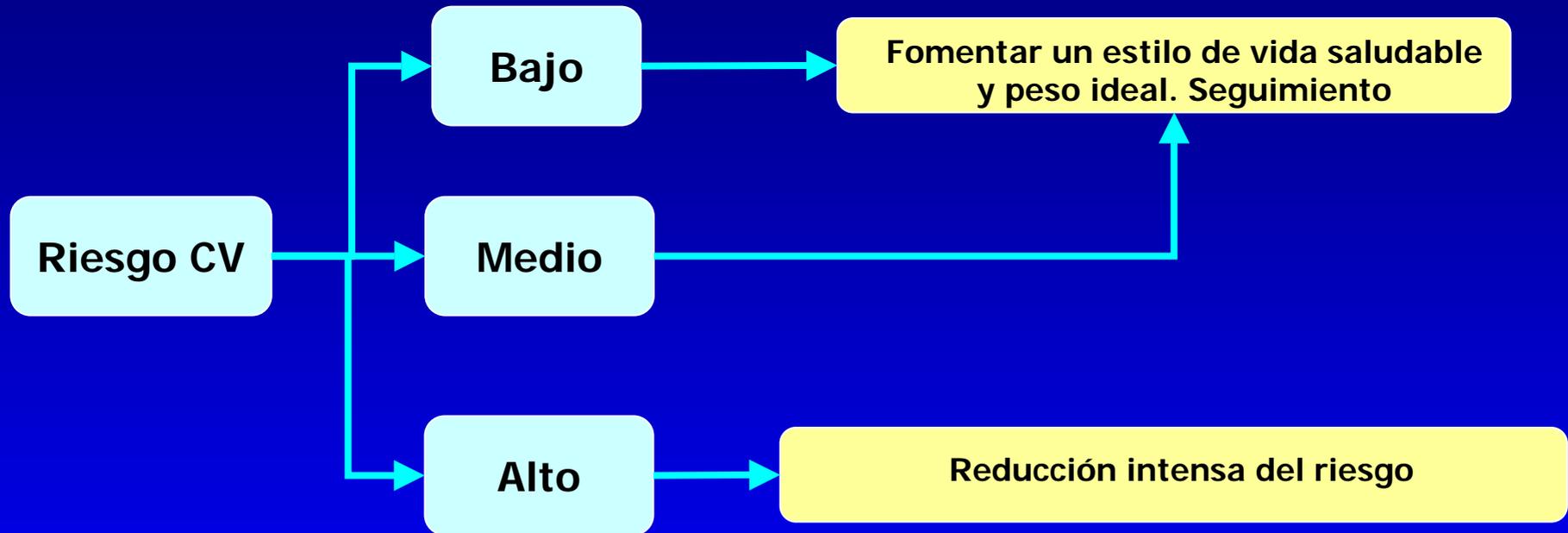
	%Población	% Acontecimientos CV
Riesgo >15%	4,9	14,4%
Riesgo 5-15%	34,4	53,6%
Riesgo < 5%	60,7	31,9%

Predicción actual de acontecimientos CV en función de los factores de riesgo clásicos



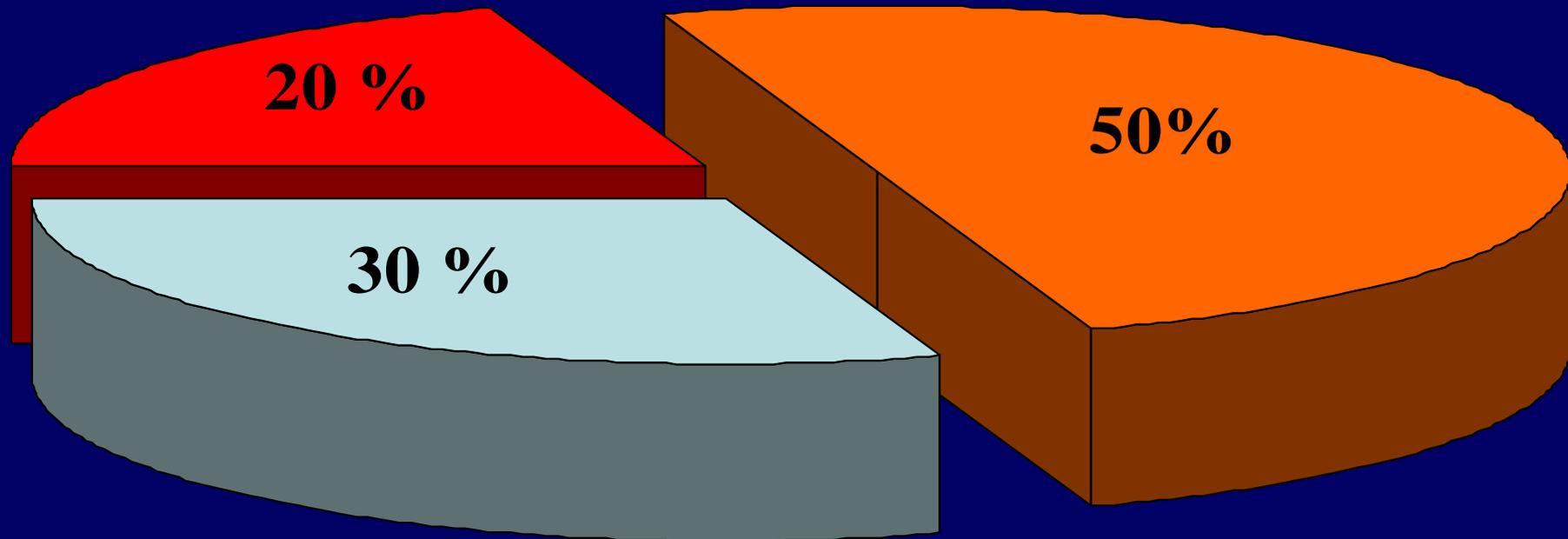
Un ejemplo del efecto de utilizar un punto de corte al 10% a 10 años en los pacientes participantes en el estudio VERIFICA





¿Es posible mejorar este algoritmo?

Mecanismo anatómico-patológico del síndrome coronario agudo



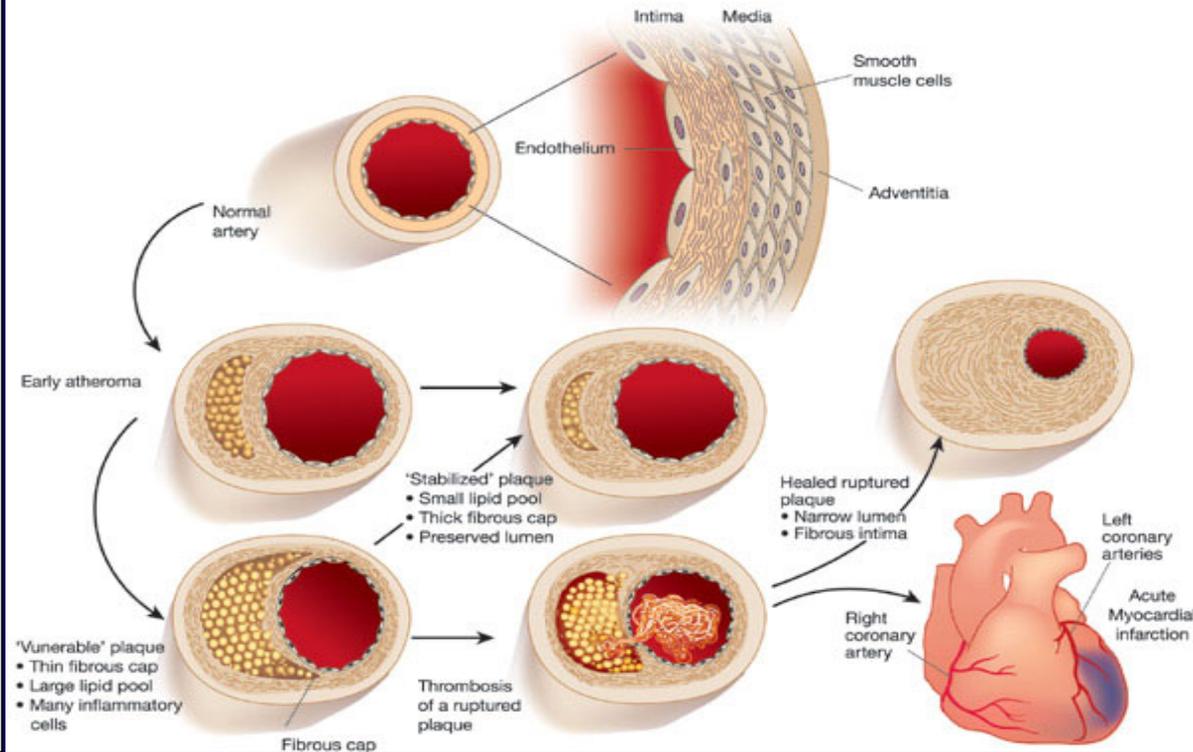
■ Ausencia rotura placa

■ Rotura placa estenótica

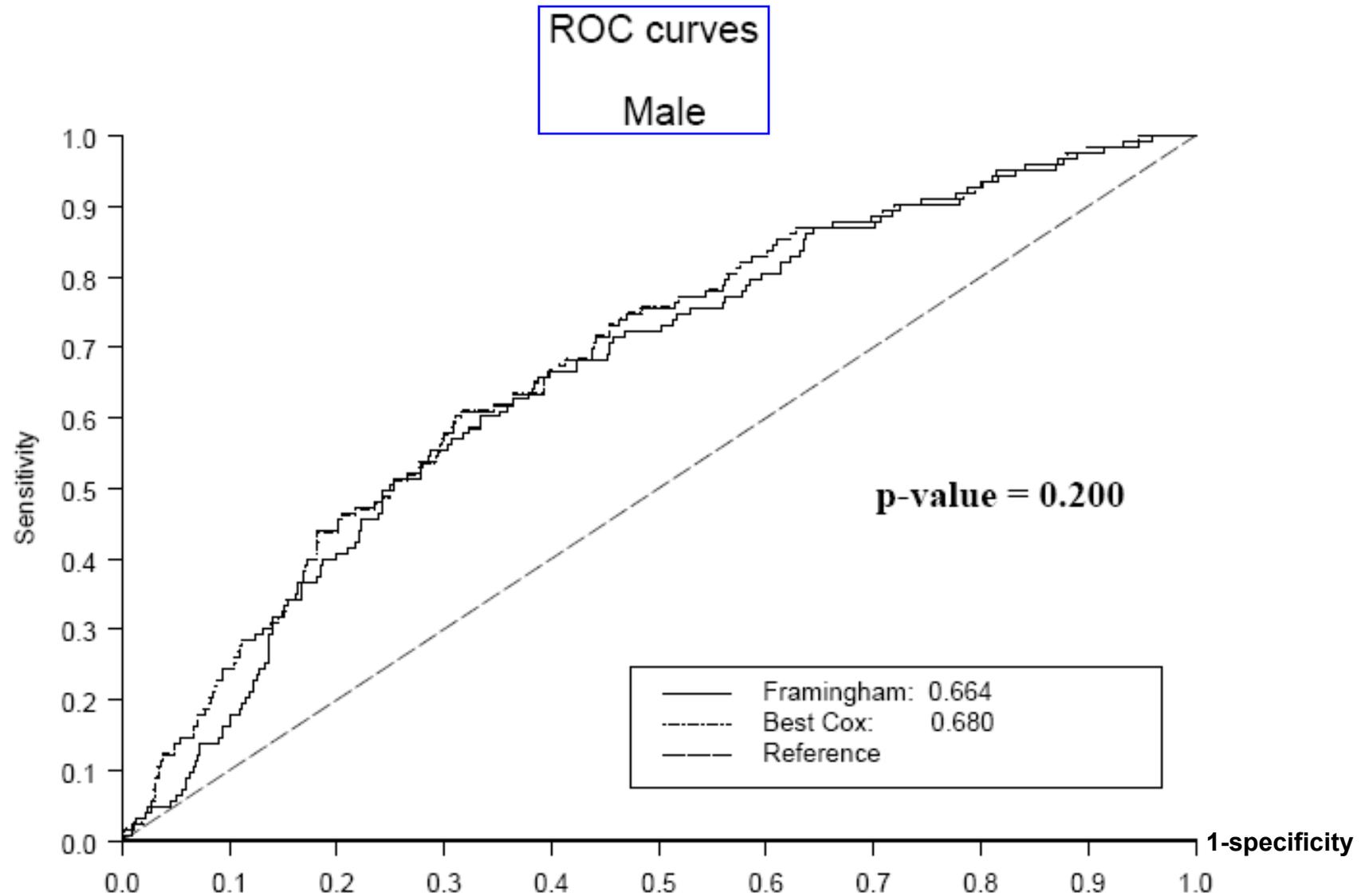
■ Rotura placa no estenótica

El reto

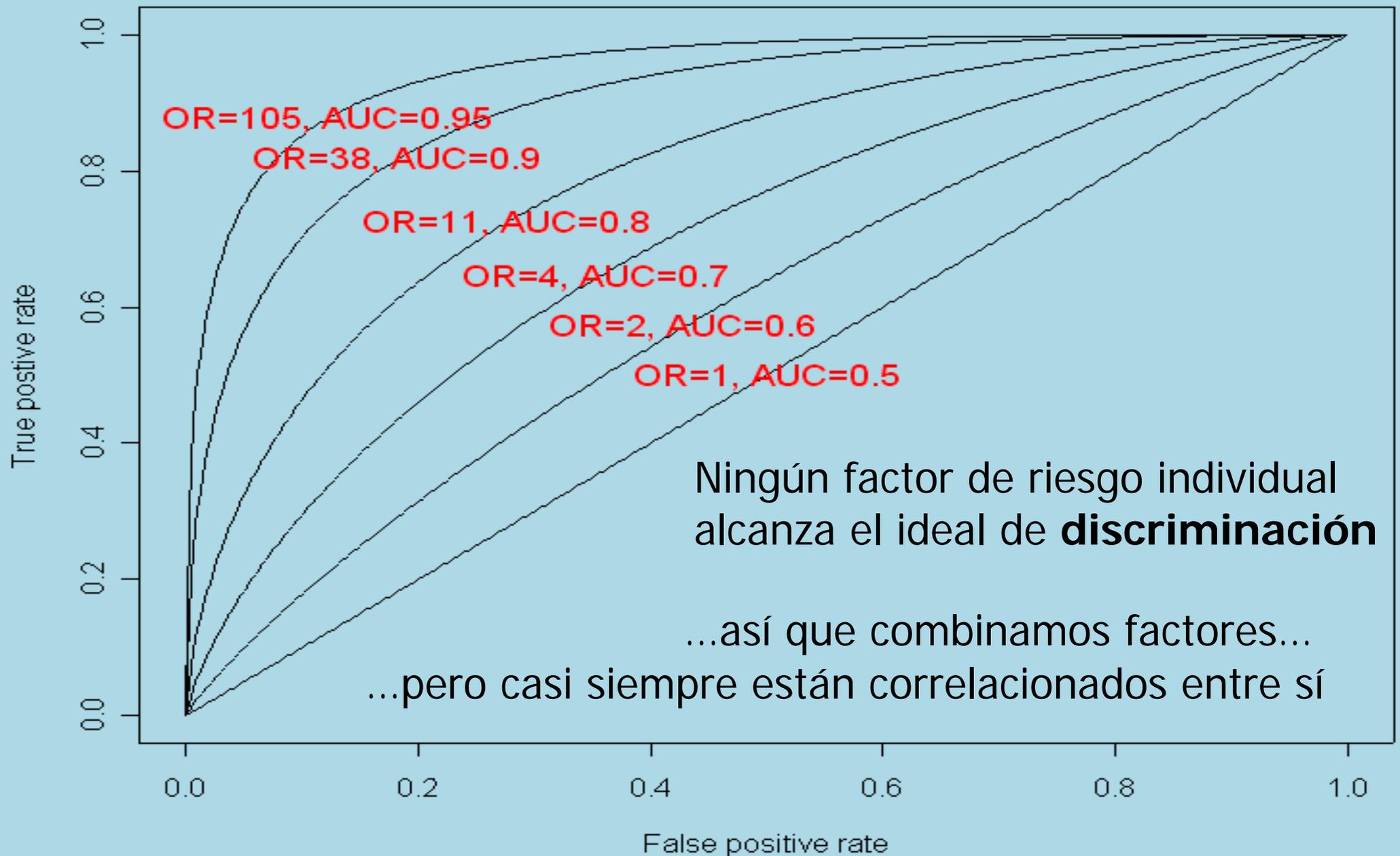
- **Identificar pacientes [vulnerables] con placas vulnerables (estenóticas o no) susceptibles de rotura**



Receiver operating curves for the predicted risk according to the original function and the best Cox model fitted with the VERIFICA study cohort in **men**: function **discrimination** capacity. REGICOR & Framingham



Curvas ROC y AUC correspondientes a varias OR para valores ≥ 2 DS



Algunos ejemplos de propuestas para la mejora de la capacidad de discriminación en población asintomática

- **Marcadores de riesgo**

- Inflamación: PCRhs, Interleukinas, VCAM, ICAM....
- Homocisteína,
- Oxidación (LDLox),
- Lp(a),
- IMC, medida de la cintura,
- Antecedentes familiares,
- Microalbuminuria, insuficiencia renal,
- Predisposición genética (Microchips)

Área bajo la curva (AUC) de enfermedad cardiovascular (ECV) para Factores de Riesgo CV *vs.* Factores de Fiesgo CV + PCRhs

Estudio	Diseño	Sexo	RR ajustado, Q4:Q1	AUC ECV FR	AUC ECV RF + CRP
Women's Heath Study	Prospective	Mujer	2.3	0.81	0.81
Rotterdam Study	Nested C/C	Ambos	1.2	0.773	0.778
MONICA Germany	Prospective	Hombre	2.2	0.735	0.750
Reykjavik Cohort Study	Nested C/C	Ambos	1.4	0.64	0.65
Framingham Offspring	Prospective	Ambos	1.9	0.74	0.74
Framingham Heart	Prospective	Ambos	1.6	0.78	0.78
CHS (6 novel RF)	Prospective	Ambos	N/D	0.73	0.72

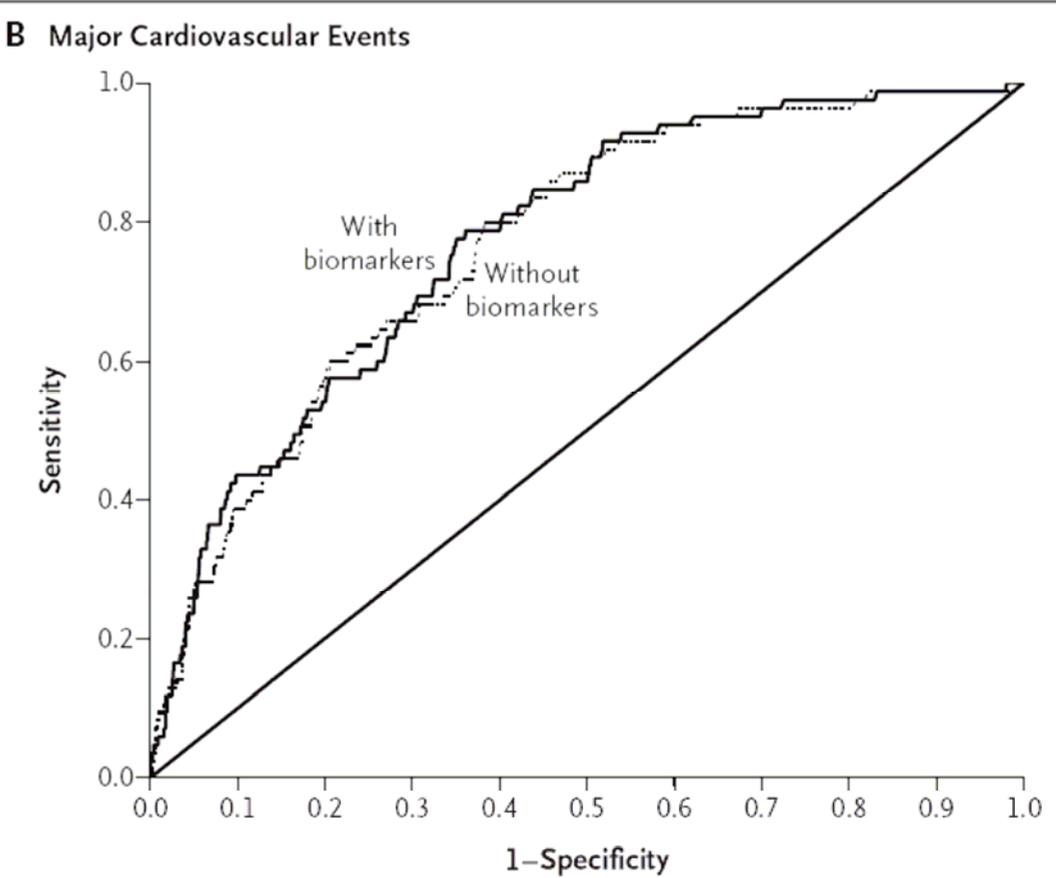
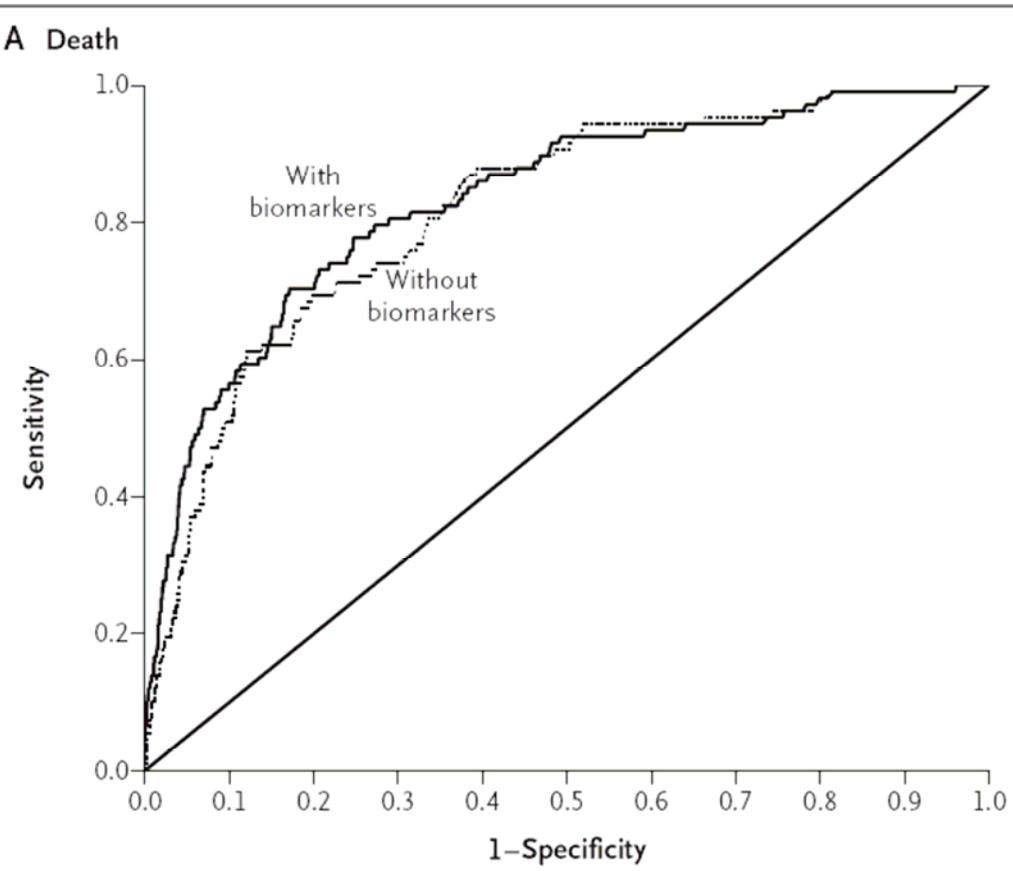
Valor predictivo adicional de los antecedentes familiares de muerte prematura cardiovascular

Modelo multivariado*	AUC		
	Men	Women	Combined
SIN antecedentes familiares	0.80	0.81	0.82
CON antecedentes familiares	0.81	0.82	0.83

* Incluye edad, colesterol total/HDL, TAS, tratamiento HTA, diabetes, IMC, y tabaco.

Curvas ROC para muerte o acontecimientos CV de una multi-puntuación de 10 factores emergentes.

High-sensitivity C-reactive protein; B-type natriuretic peptide, N-terminal pro-atrial natriuretic peptide, serum aldosterone, and plasma renin; fibrinogen; plasminogen-activator inhibitor type 1; D-dimer; homocysteine; and the urinary albumin-to-creatinine ratio.



Impacto de los marcadores genéticos

Población del estudio ARIC:

11 SNP se asociaron a CI

Se creó una puntuación de riesgo genético:

-1, 0, +1 para cada SNP

el Riesgo relativo por cada incremento de 1 punto: 1.10



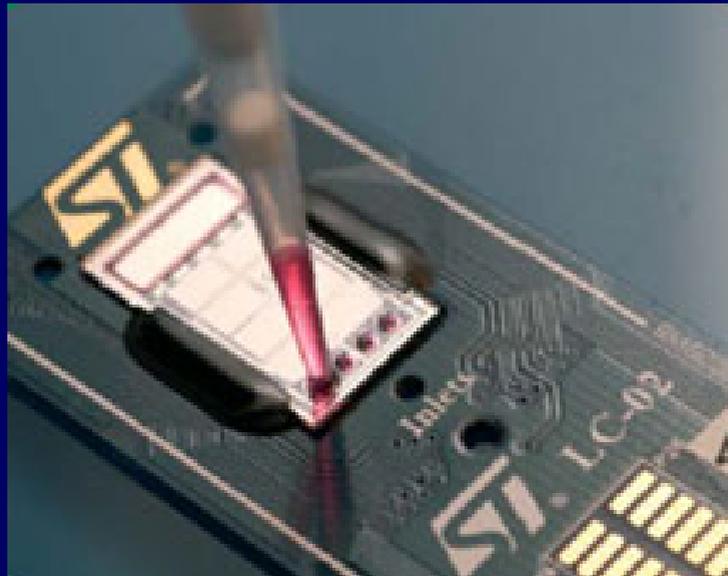
Genotipado de 40 pts con CI prematura para 11 SNP candidatos

AUC con Factores de Riesgo CV únicamente: 0.744

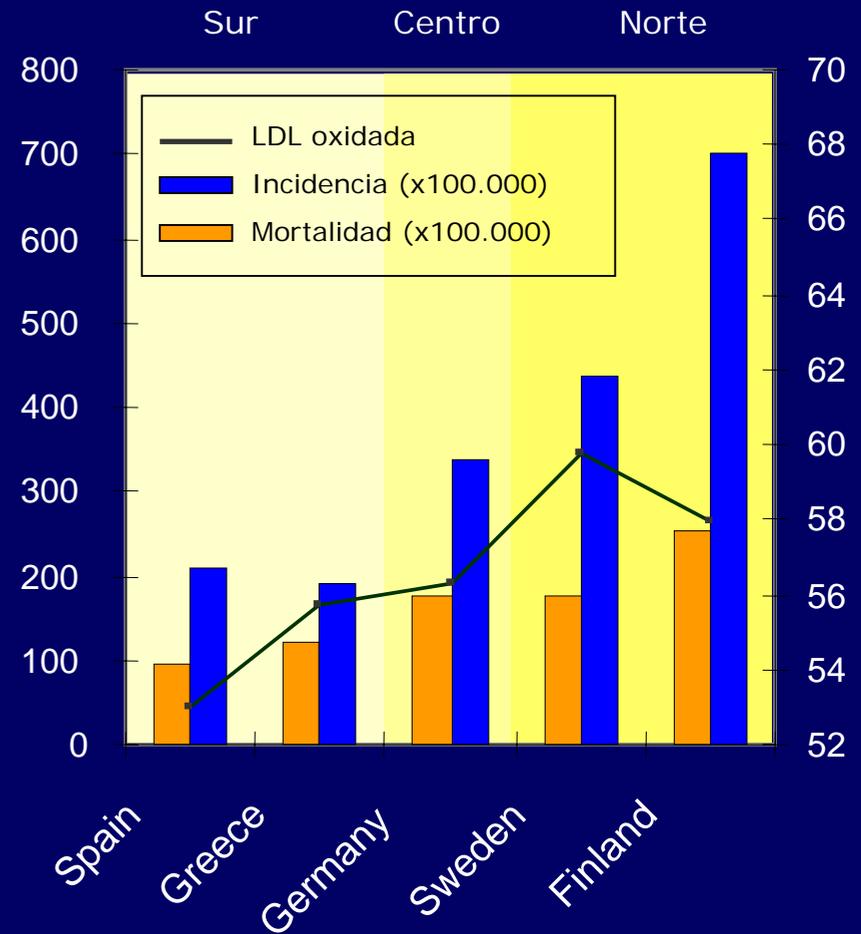
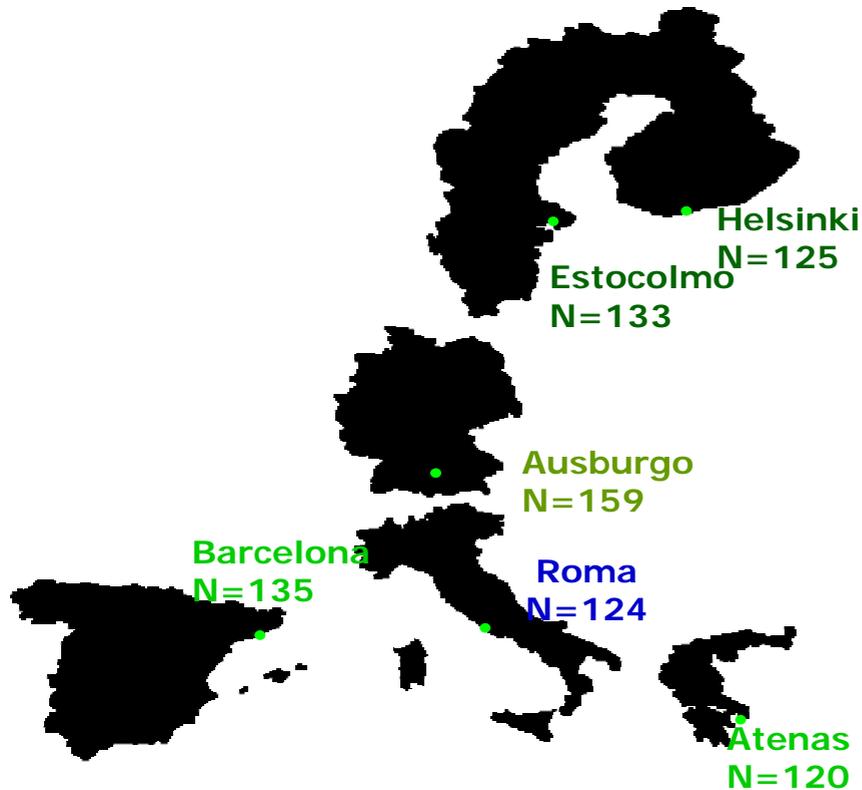
AUC para FRCV + Riesgo Genético: 0.746

Pruebas genéticas

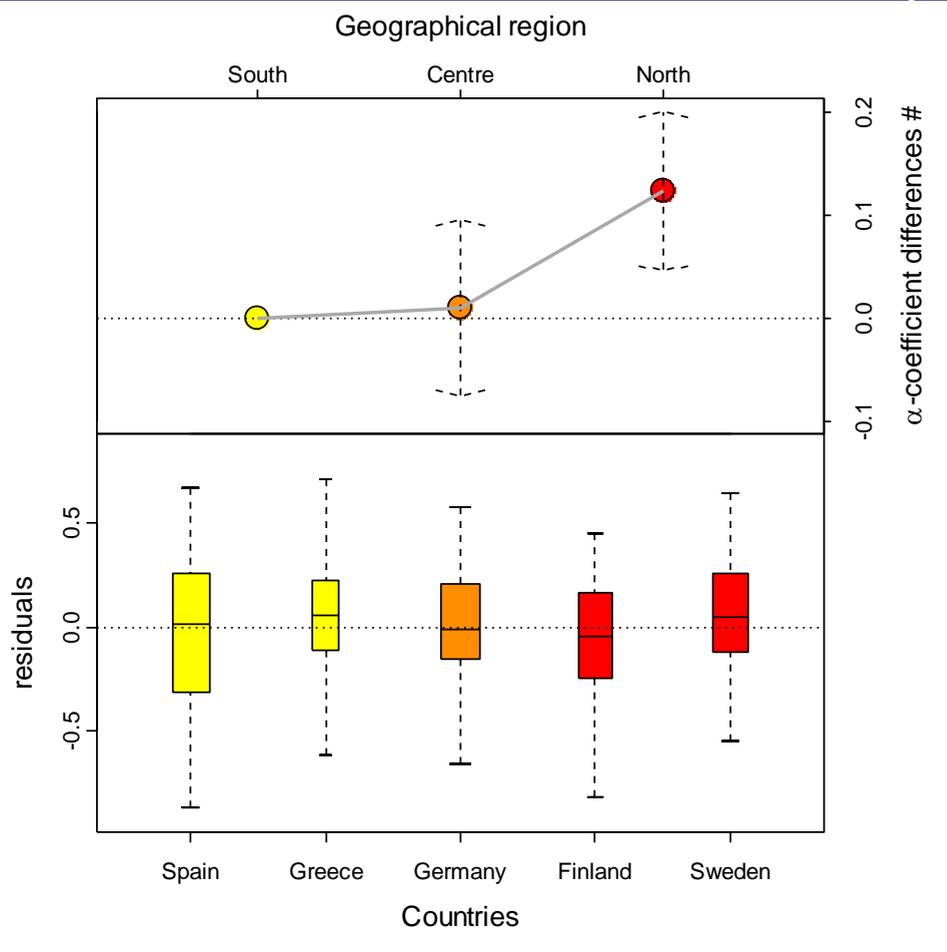
- Chips diagnósticos / pronósticos



Incidencia y mortalidad por enfermedad coronaria en hombres (x100.000) y niveles de **LDL oxidada** (U/L) ajustados por niveles de triglicéridos, en hombres con CI crónica, en Europa.



El gradiente de lipoperoxidación NO se explica por los factores clásicos relacionados con el equilibrio oxidación/antioxidación

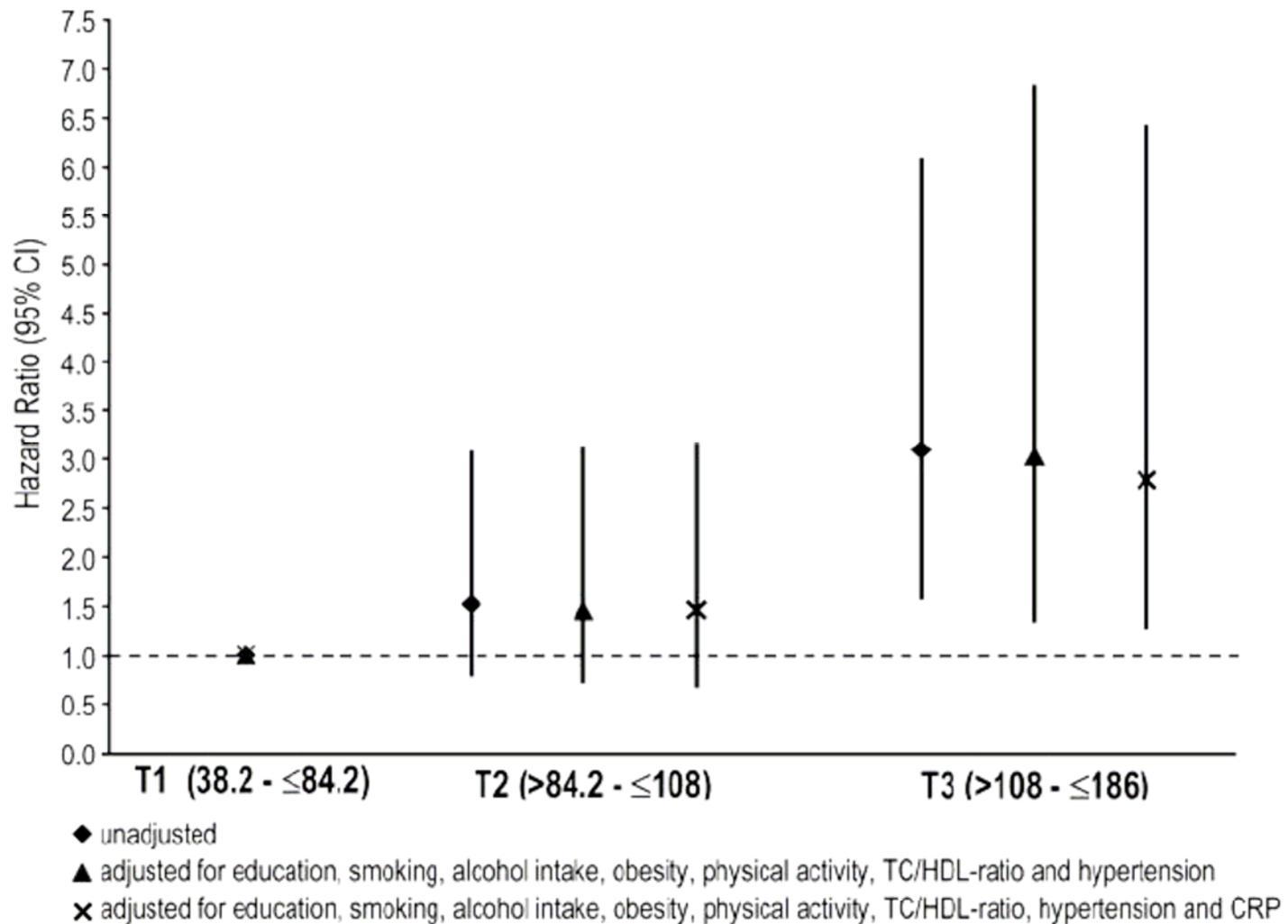


	Coefficient (SD)	p-value
Geographical area	--	<0.001
Centre area - South area	0.010 (0.043)	0.820
North area - South area	0.123 (0.039)	0.002
Triglycerides‡, mmol/L	0.041 (0.034)	0.225
Total Cholesterol‡, mmol/L	0.709 (0.082)	<0.001
HDL-C, mmol/L	-0.257 (0.059)	<0.001
Age	0.002 (0.002)	0.227
Body Mass Index, kg/m ²	-0.002 (0.003)	0.507
Alcohol consumption, g/day (ref. none)		
Low	0.064 (0.041)	0.119
Medium	0.034 (0.042)	0.427
High	0.115 (0.044)	0.009
EEPA, Kcal/day (ref. none)		
Low	0.049 (0.044)	0.266
Medium	0.068 (0.044)	0.126
High	-0.004 (0.044)	0.928
Mediterranean Diet Score	-0.004 (0.004)	0.365
Antioxidant Diet Score	-0.002 (0.006)	0.707

La probabilidad de que los niveles de LDL oxidada del Norte fueran los más elevados es de 98.9%.

‡Transformacion logaritmica.

Riesgo relativo de Enfermedad CV para los terciles de la LDL oxidada en un caso control anidado en la cohorte MONICA-Kora (n=350)



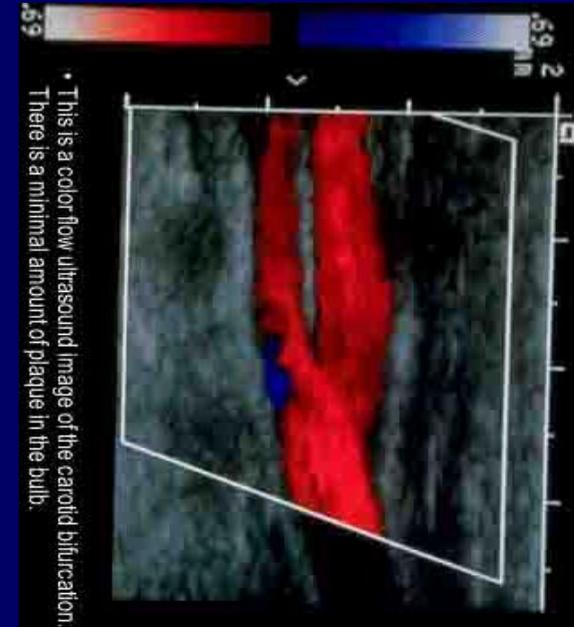
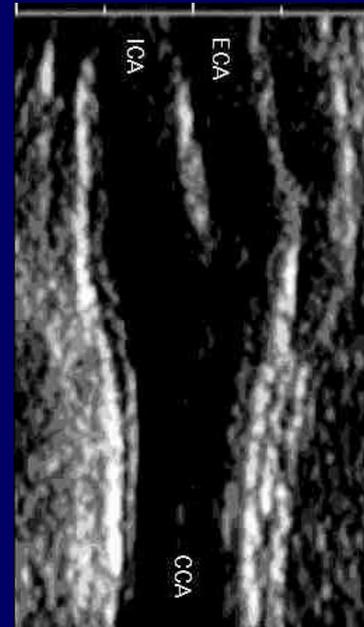
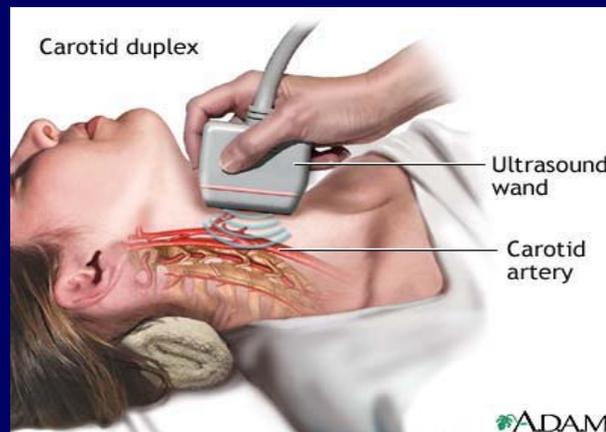
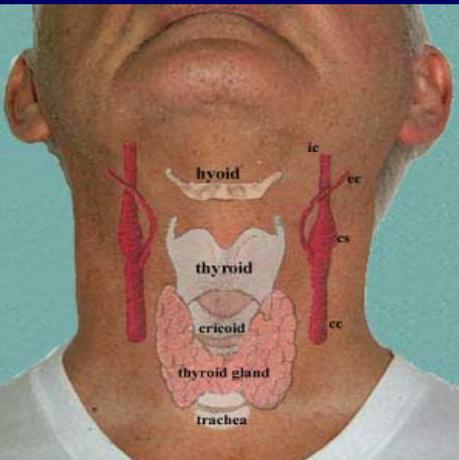
Ejemplos para la mejora de la capacidad de discriminación en población asintomática

Exploraciones no invasivas

- Prueba de esfuerzo → muchos falsos positivos en población, difícil de poner en práctica
- Estudio función endotelial → difícil de estandarizar e interpretar
- Índice brazo-tobillo → barato, requiere entrenamiento, indica enfermedad arterial periférica

Grosor de la íntima media (IMT)

- El IMT de la a. carótida se asocia con la presencia e incidencia de enfermedad CV.
- Indica la gravedad de la arteriosclerosis.
- Cara, no estandarizada, faltan datos para uso clínico en cribado poblacional



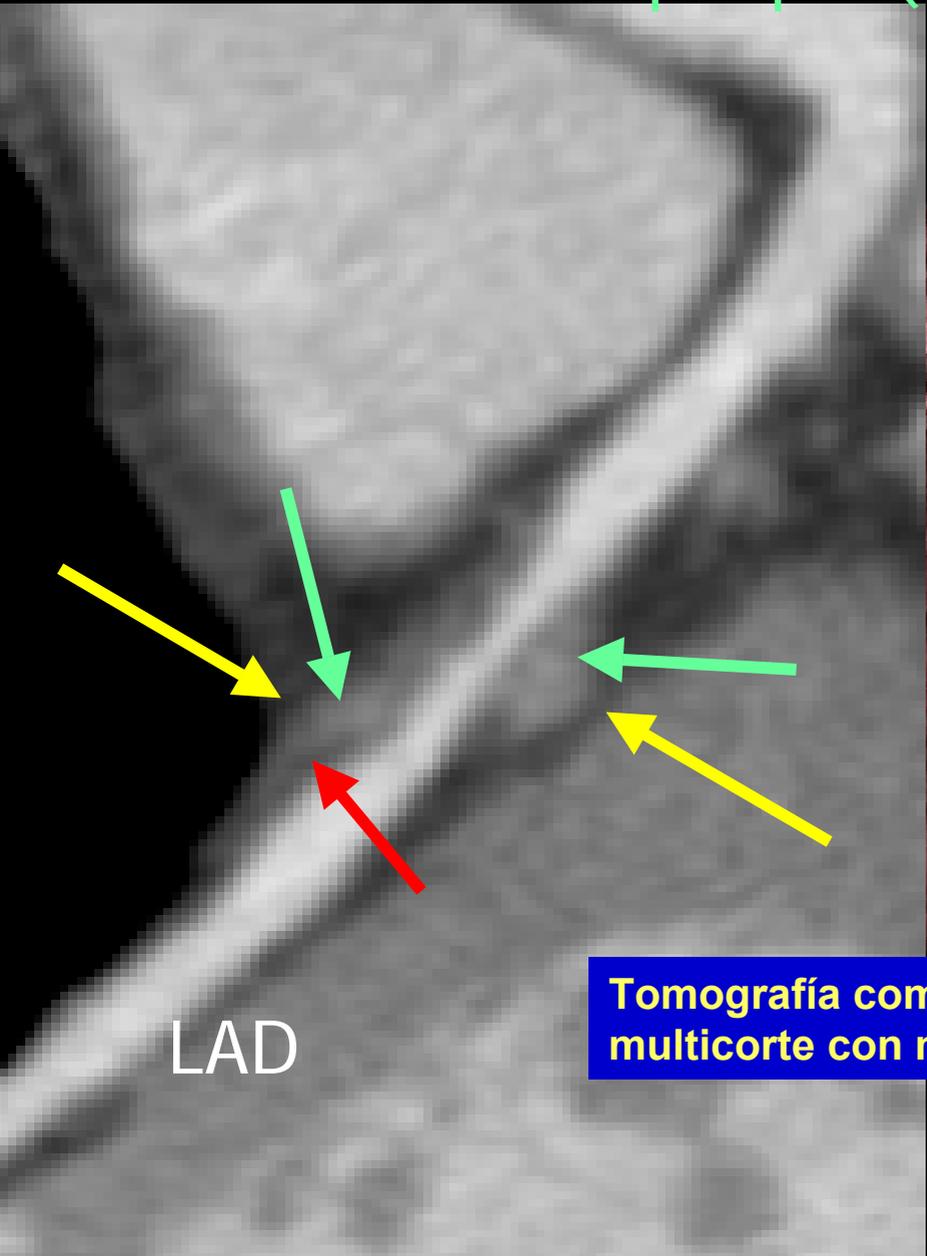
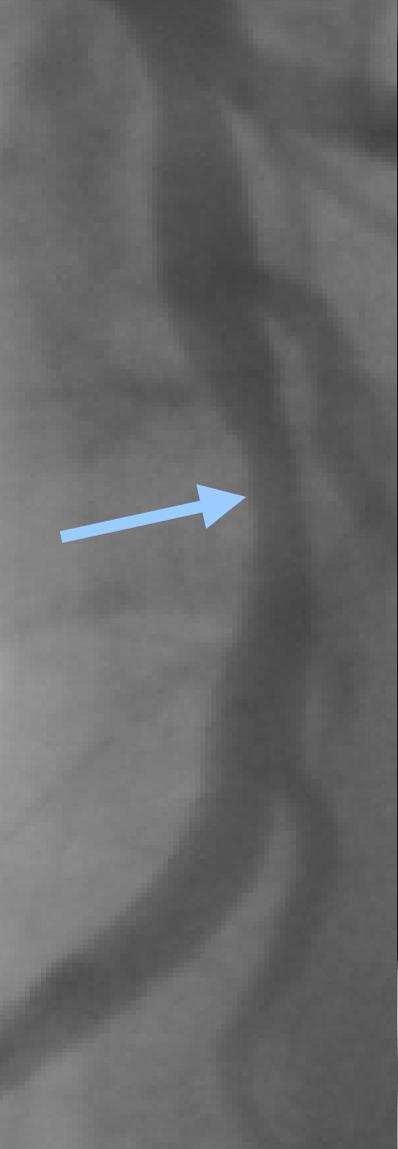
Ejemplos para la mejora de la capacidad de discriminación en población asintomática

Exploraciones no invasivas

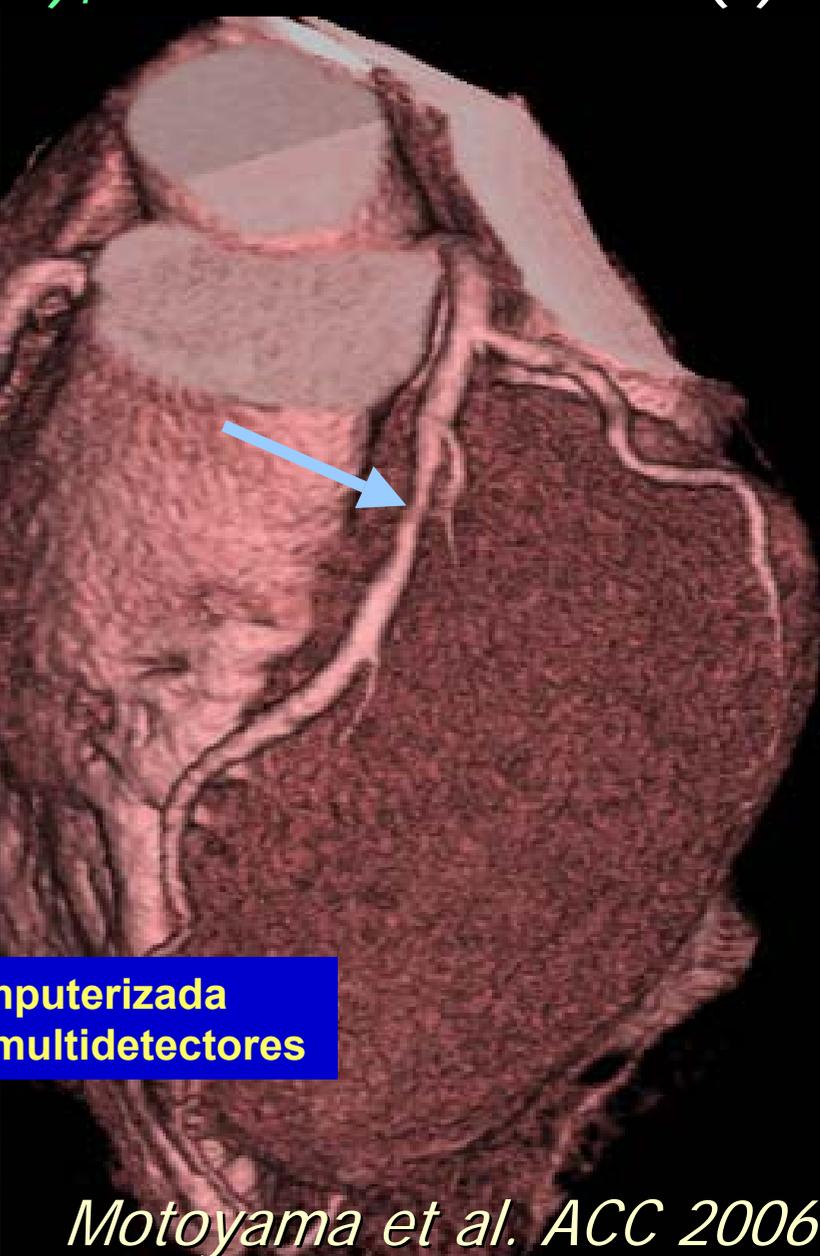
- Calcio intracoronario → capacidad predictiva baja
- Resonancia magnética → resolución aun escasa, cara
- Tomografía coronaria multidetectores → cara, mucha radiación, escasamente probada, pero prometedora...

Positive remodeling (+), Soft plaque (+),
Fibrous plaque (+), Calcification (-)

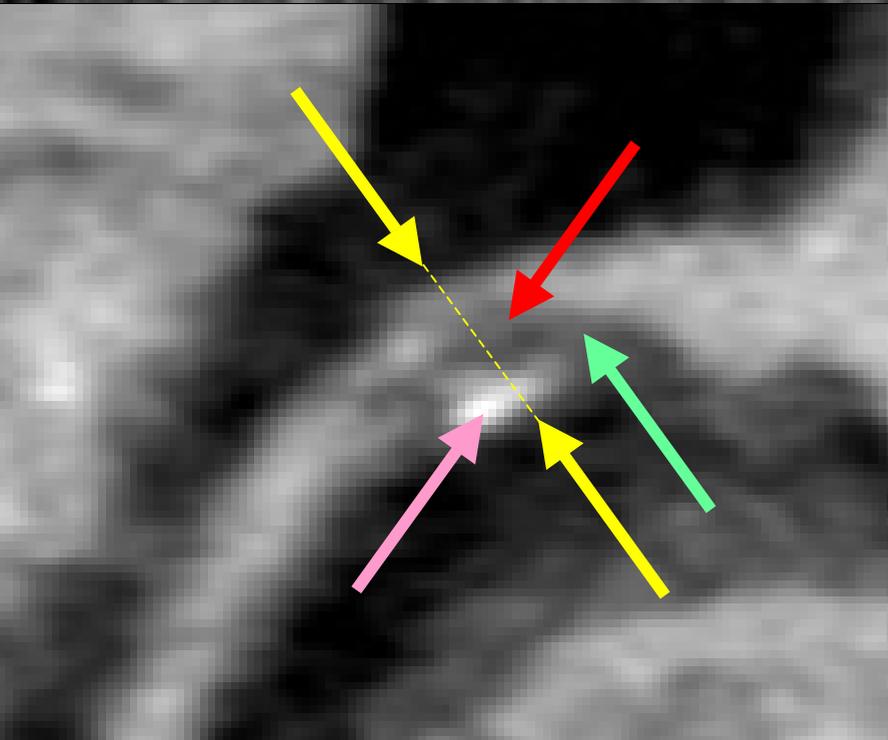
Coronariografía



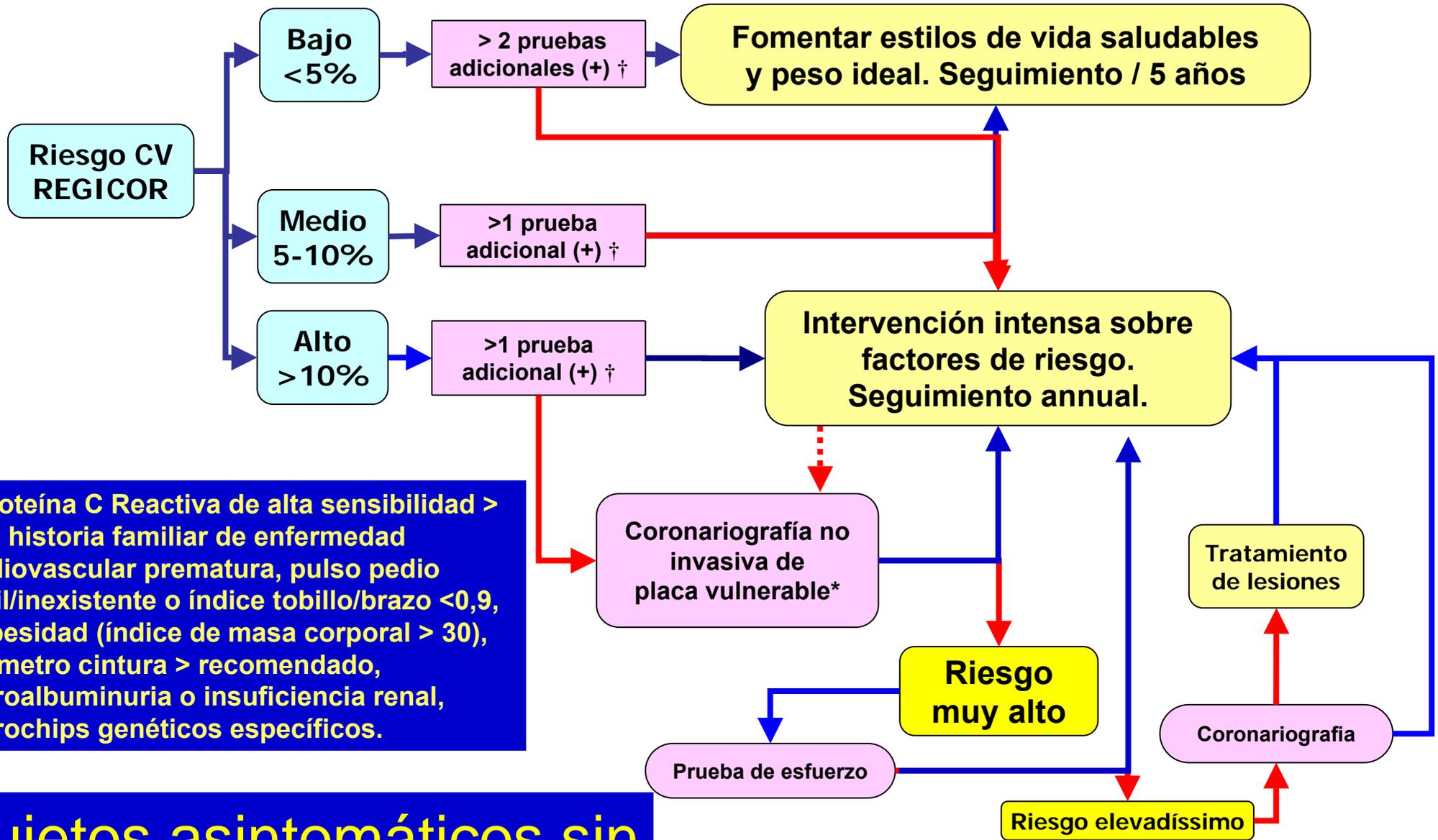
Tomografía computarizada multicorte con multidetectores



Motoyama et al. ACC 2006



- Positive remodeling (+)
- Soft plaque (+)
- Fibrous plaque (+)
- Spotty calcification (+)
- large calcification (-)



† Proteína C Reactiva de alta sensibilidad > 1g/l, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, pulso pedio débil/inexistente o índice tobillo/brazo <0,9, u obesidad (índice de masa corporal > 30), perímetro cintura > recomendado, microalbuminuria o insuficiencia renal, microchips genéticos específicos.

Sujetos asintomáticos sin Antecedentes de ECV

1996



1992

IMC	29.1
PA	130/70
FC	75
Glucemia	104
Bruce V	91%

Sin Δ EKG

1999

CT	196
TG	80
HDL	46
LDL	134

2001

TC	233
LDL	177

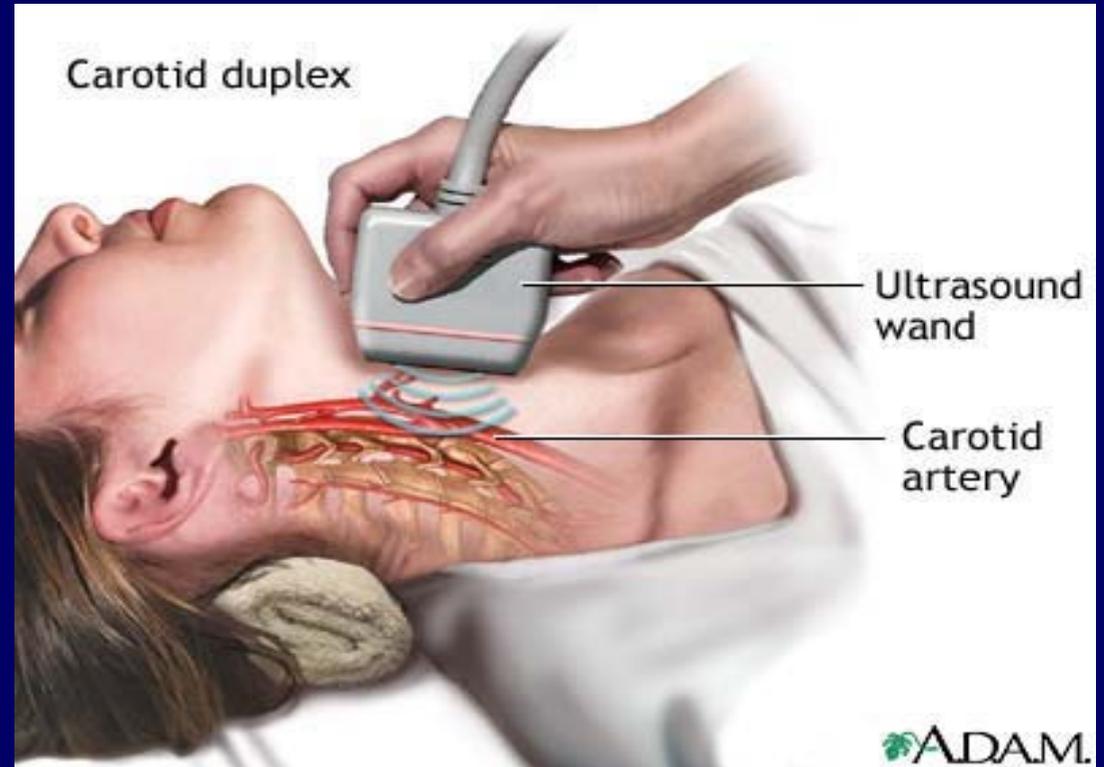
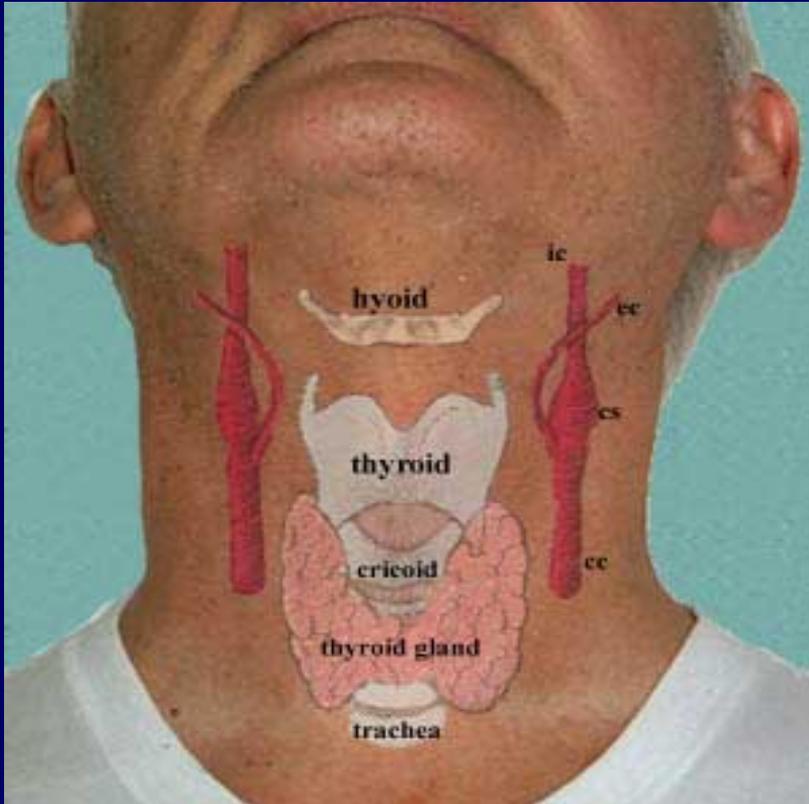
Sept 3, 2004

AI \rightarrow CABG \times 4

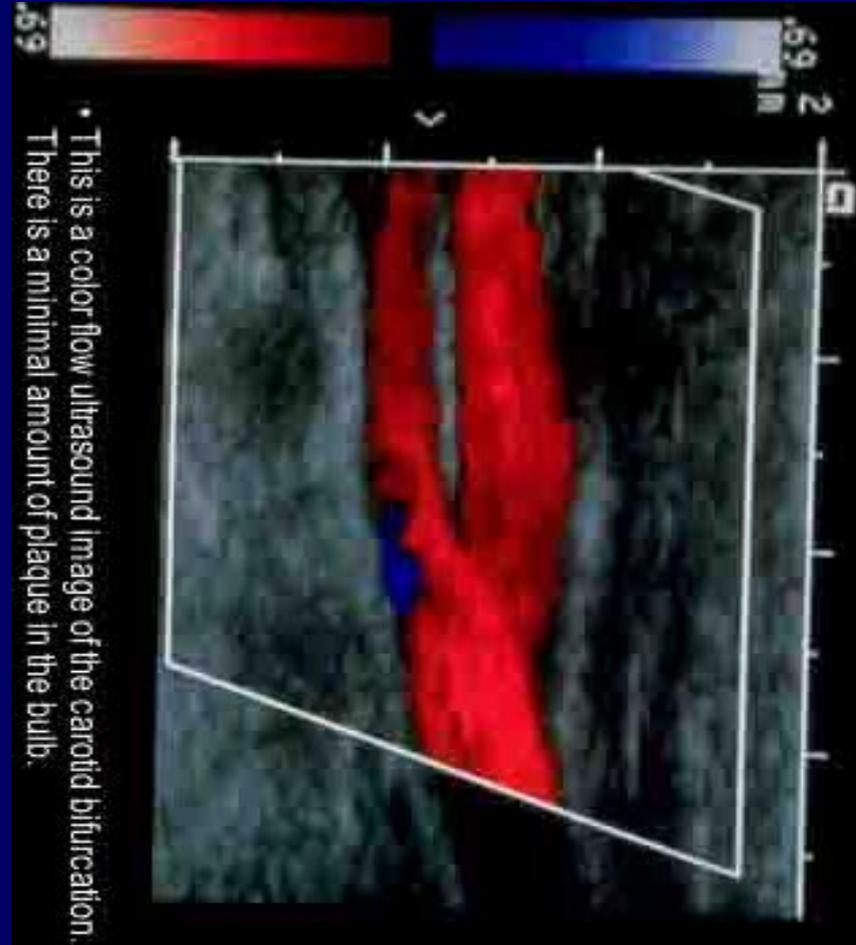
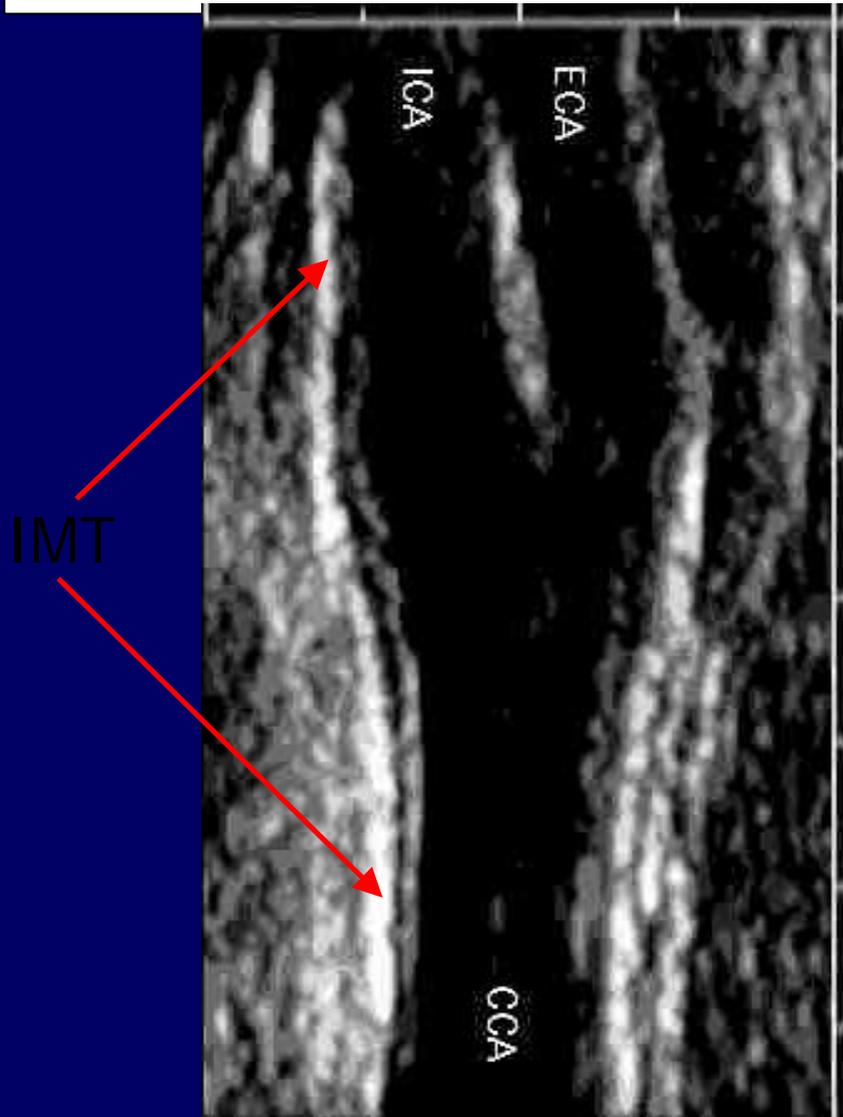
Vidas potenciales salvadas con tratamiento de los factores de riesgo coronario clásicos en USA

<i>Factor de riesgo</i>	<i>Prevalencia</i>	<i>Reducción en mortalidad tras intervención</i>	<i>Adherencia a la intervención</i>	<i>Vidas salvadas por 1000 cribados</i>
<i>Tabaco</i>	670/1.000	50%	22% (6m)	12-54
<i>Inactividad física</i>	>580/1.000	20%	50% (1 a)	9-19
<i>LDL</i>	260/1.000	30%	75% (2 a)	9-13
<i>HTA</i>	410/1.000	14%	21% (5 a)	2-9

Examen carotideo (I)



Examen carotideo (y II)



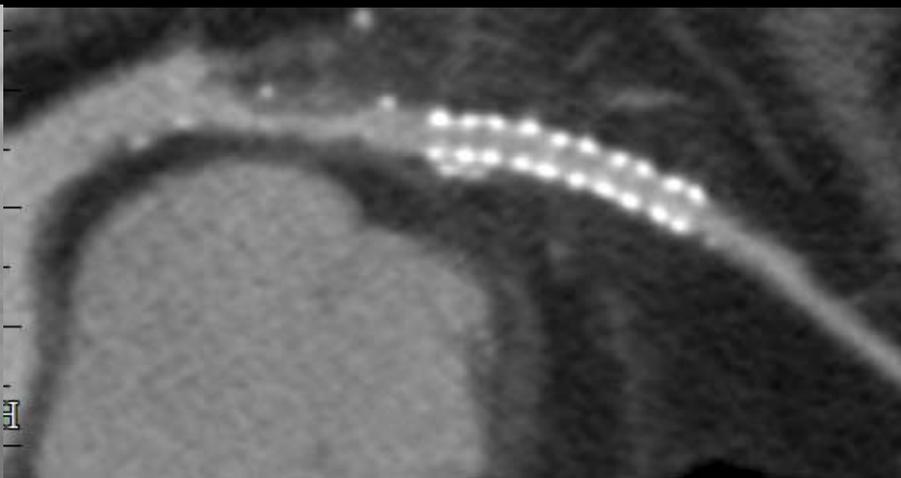
Estenosis

CAG

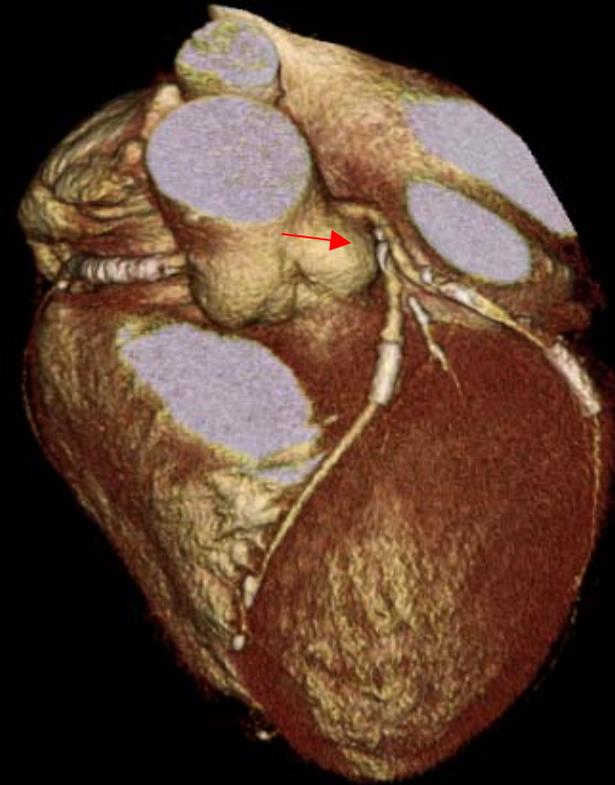


CAG: LAD #6 50%

256-slice MSCT

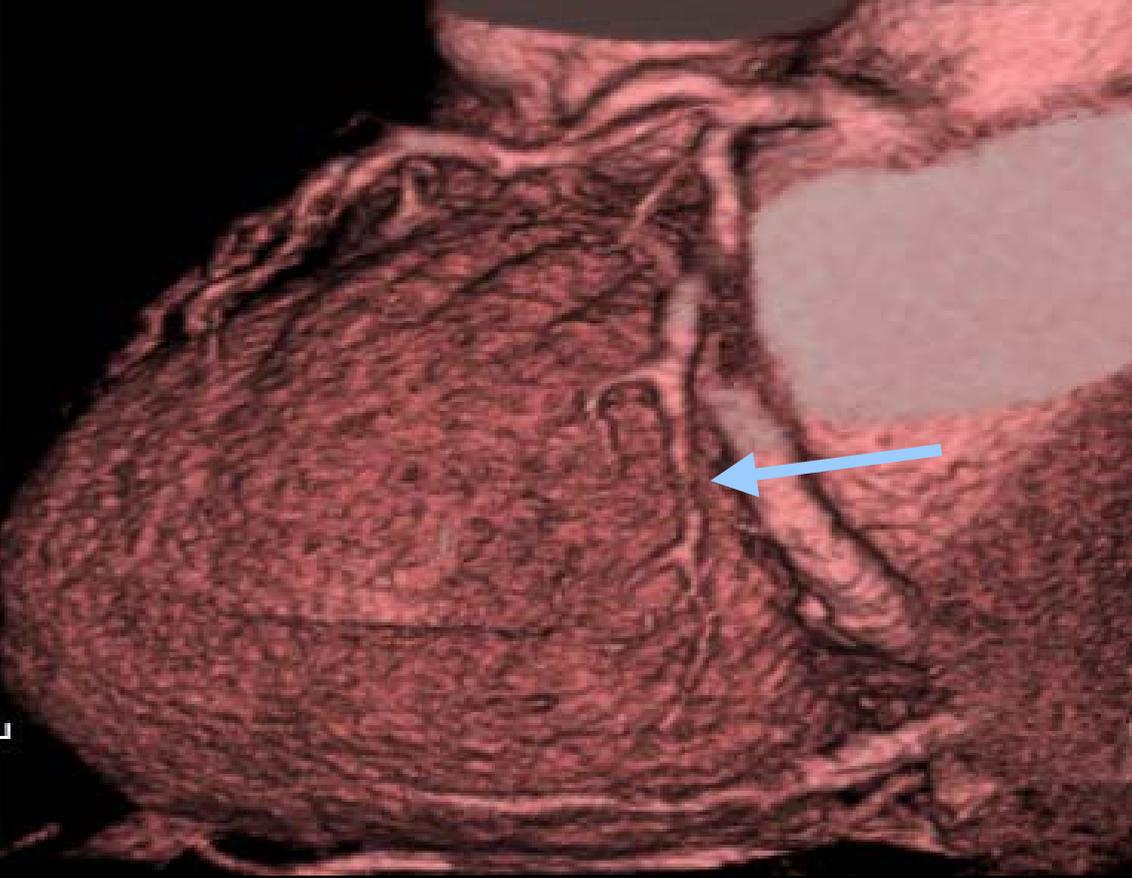
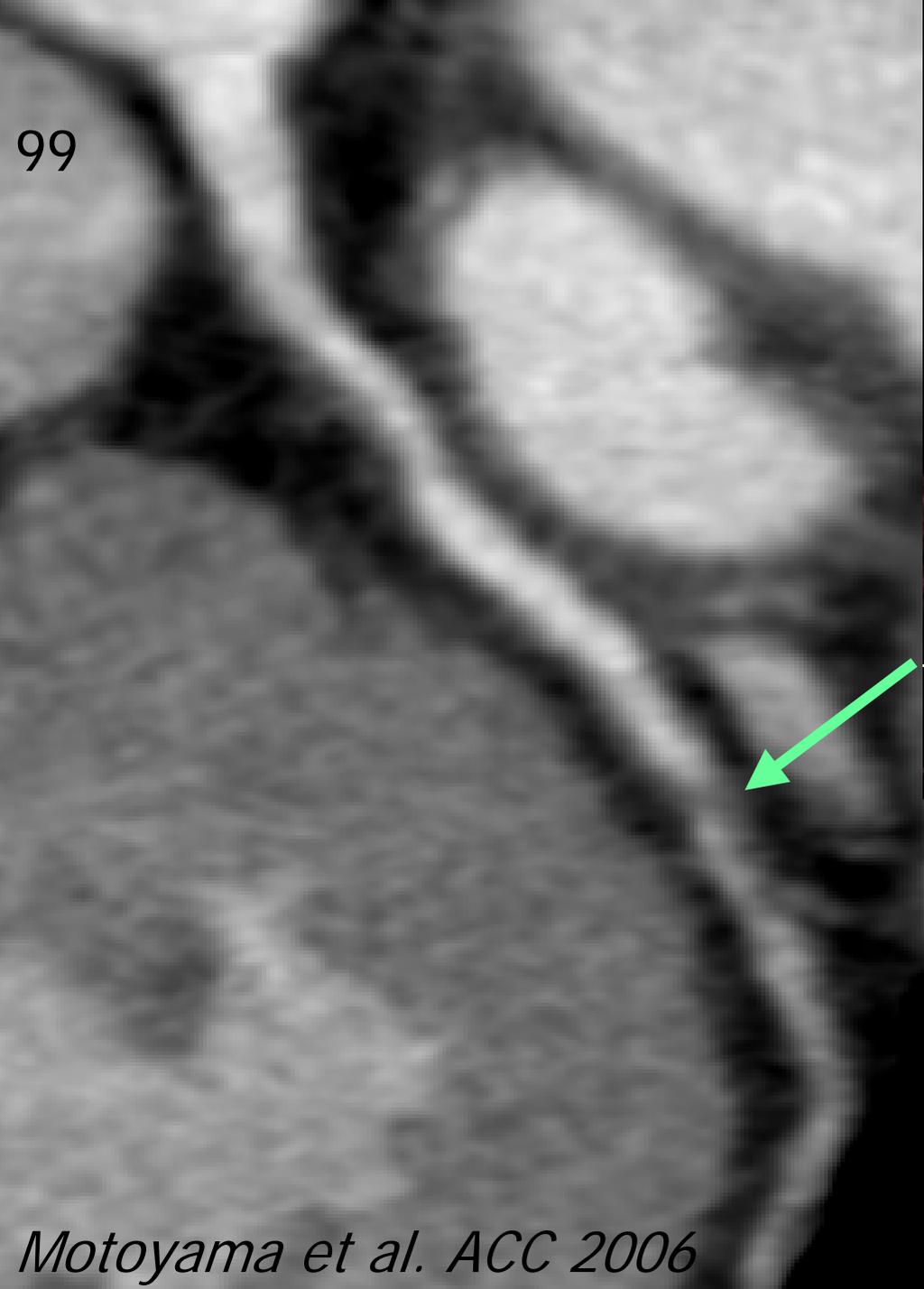


CT: LAD #6 50% (HR51/m)



VR

Case 59 (69y, Male, BW68kg)



SAP 77 yr. M

Positive remodeling (-)

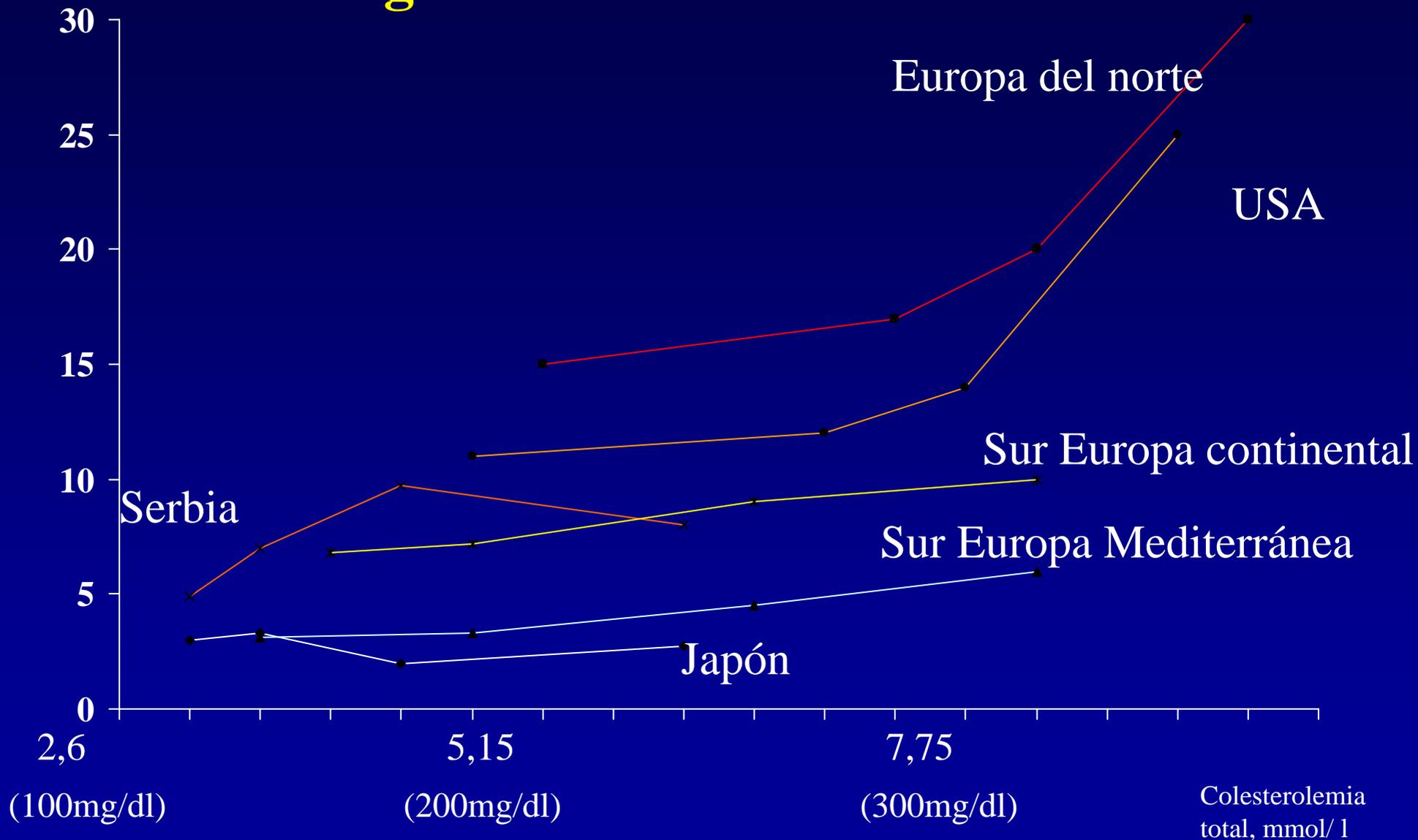
Soft plaque (-)

Fibrous plaque (+)

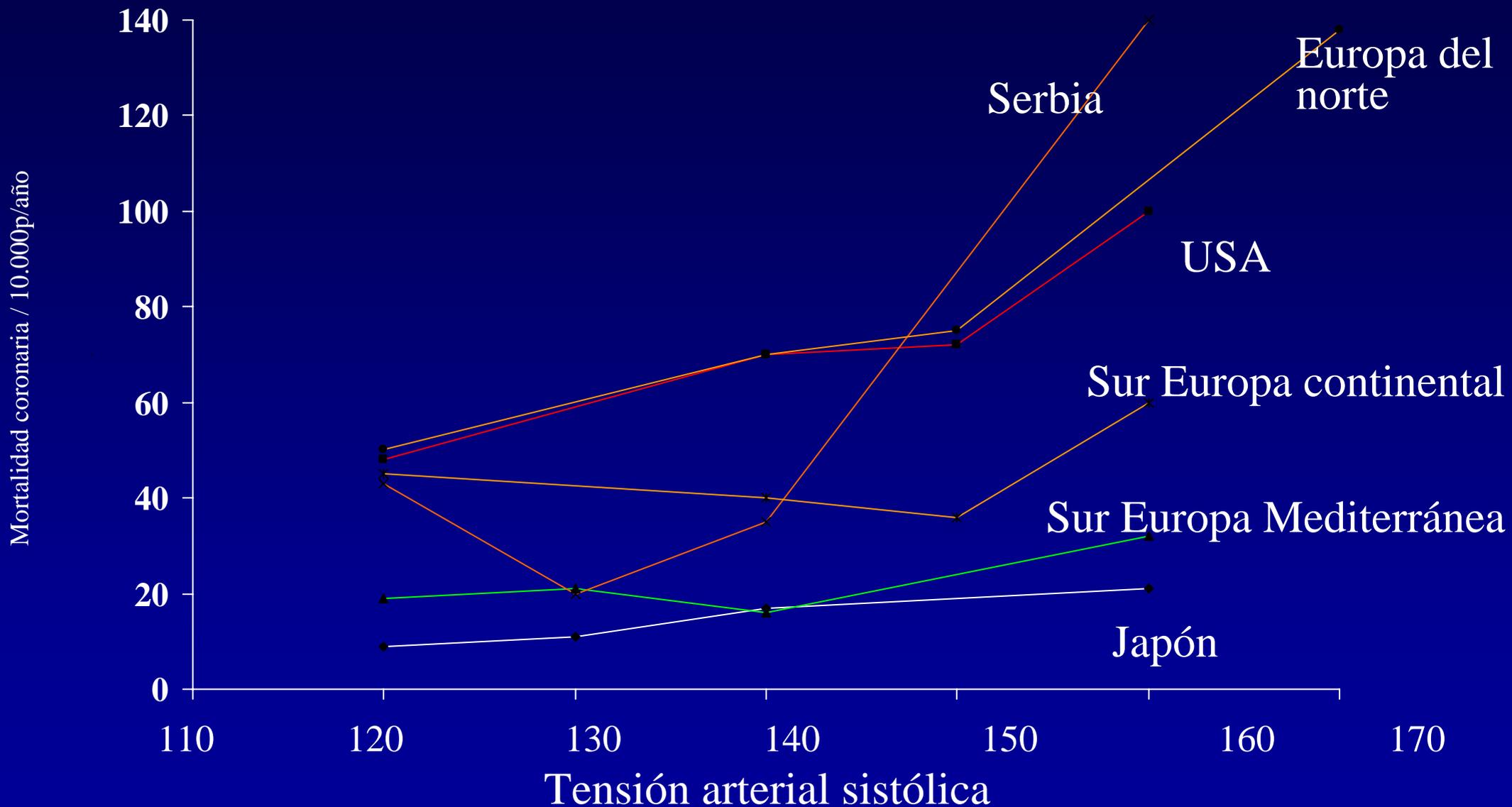
No spotty or large Calcification (-)

Mortalidad coronaria a 25 años en el estudio 7 países según la colesterolemia

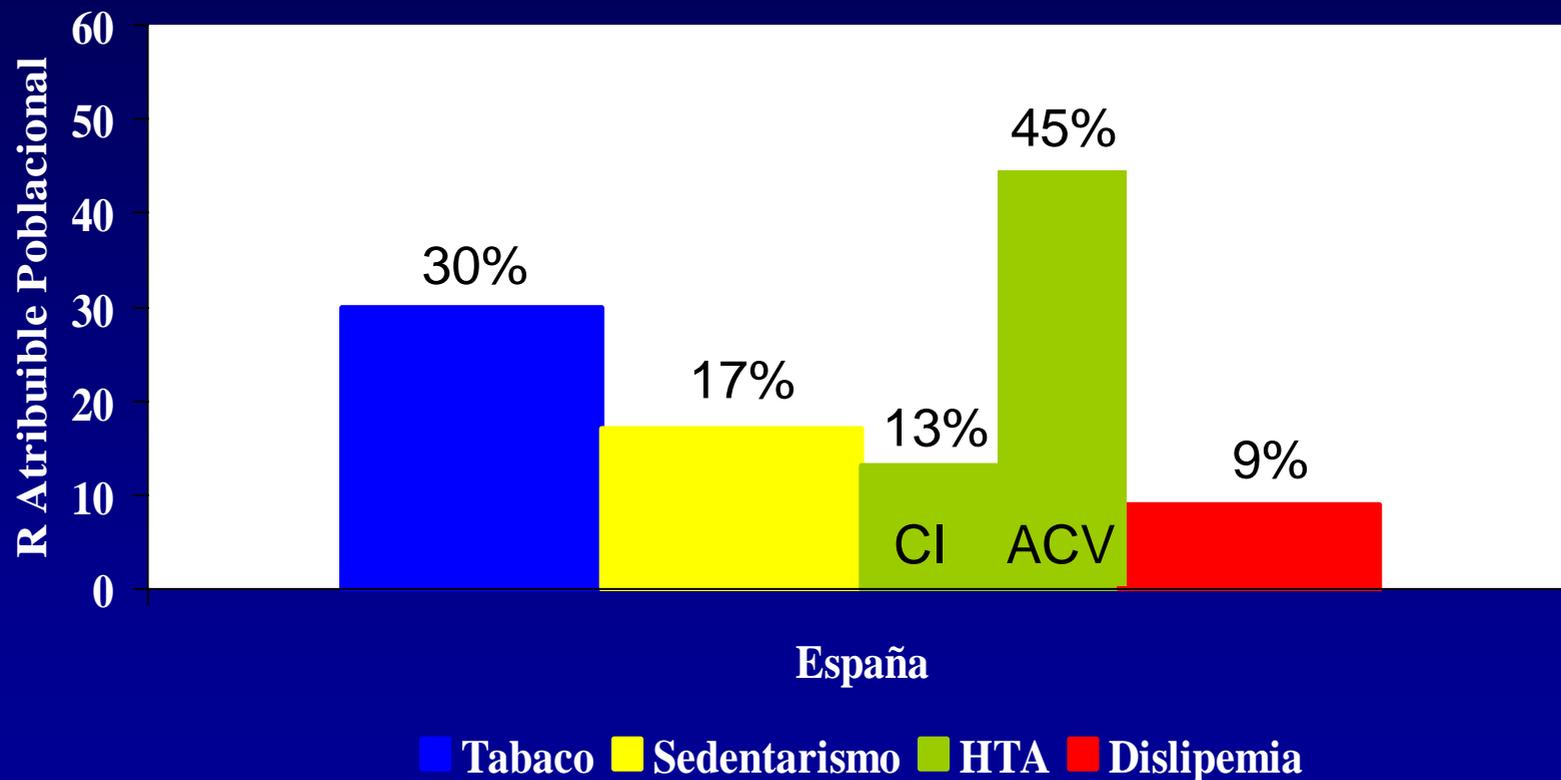
Tasa de mortalidad coronaria, %



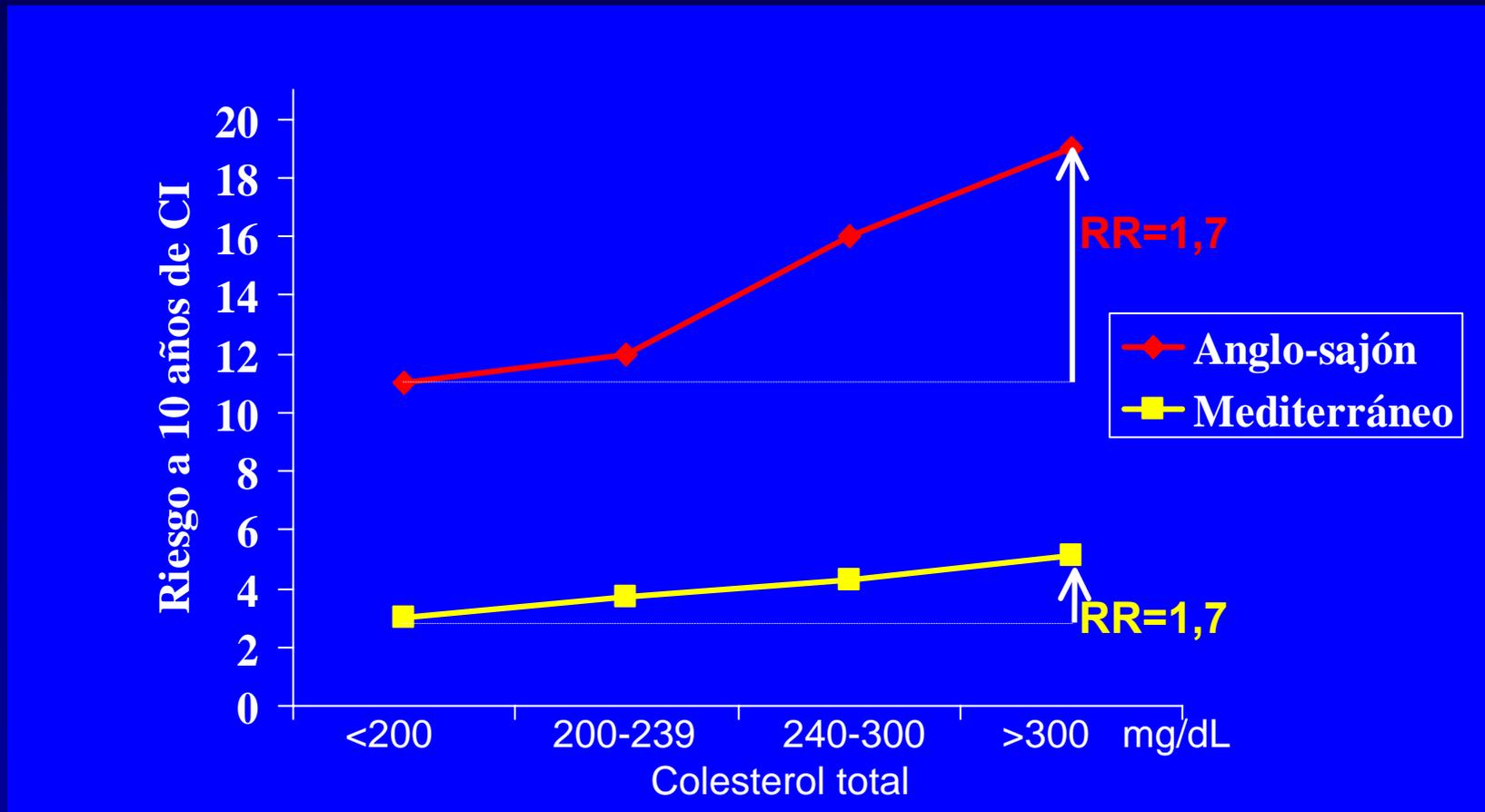
Mortalidad coronaria ajustada a 25 años en el estudio 7 países según la tensión arterial sistólica



Riesgo atribuible poblacional de CI asociado a distintos factores de riesgo en España

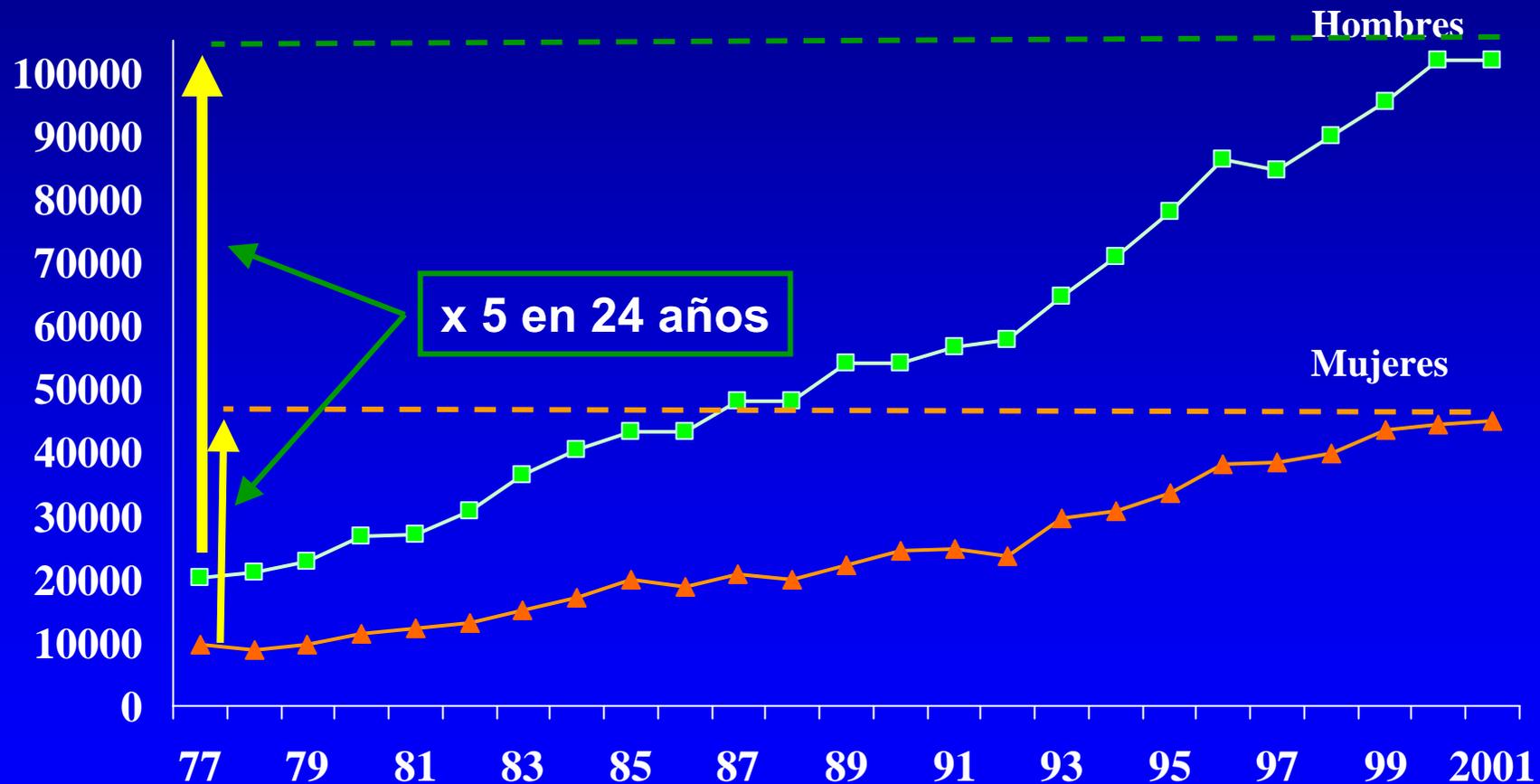


Efecto del colesterol sobre el riesgo de cardiopatía isquémica

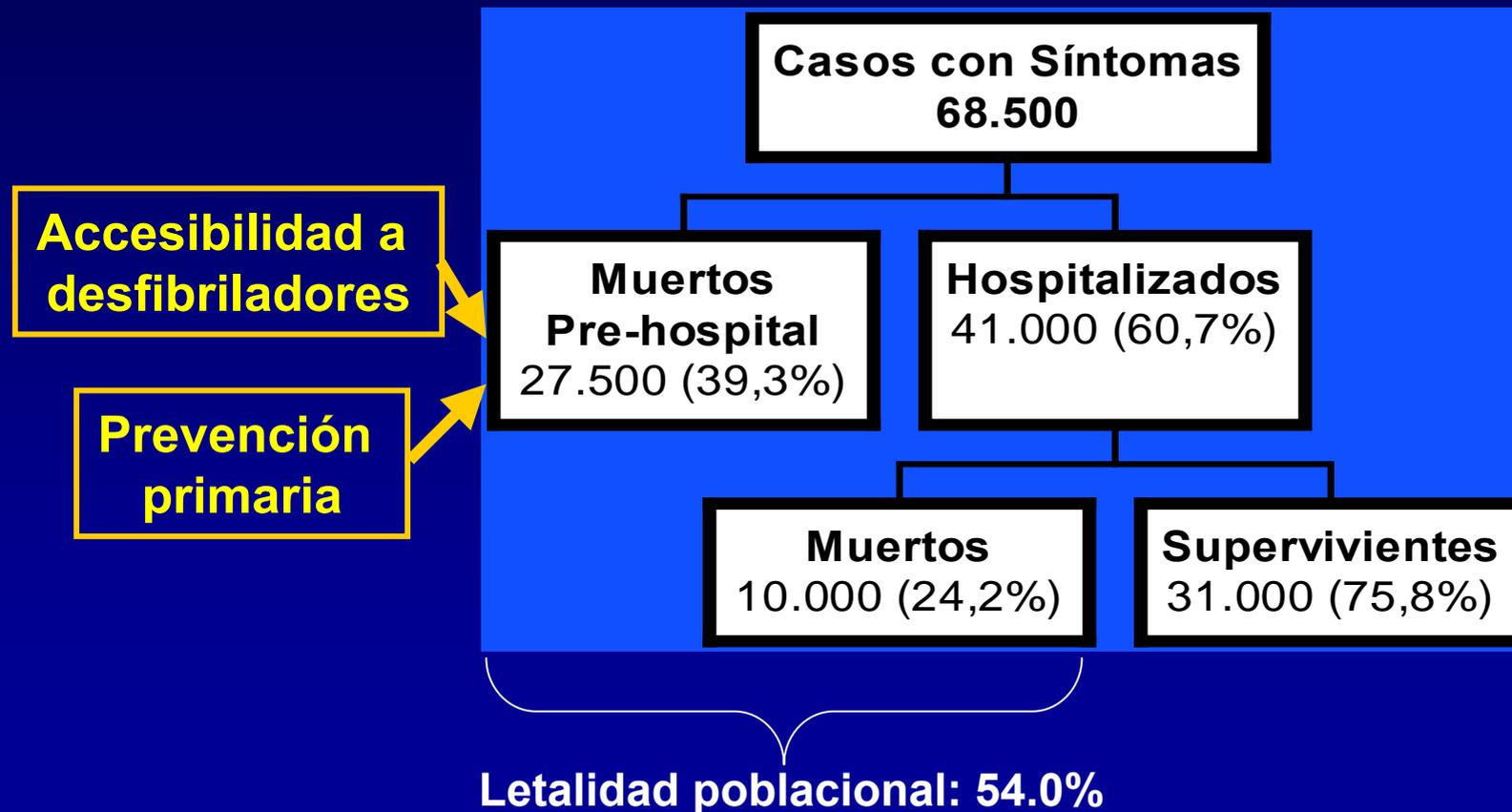


Altas Hospitalarias por cardiopatía isquémica (CI) en España

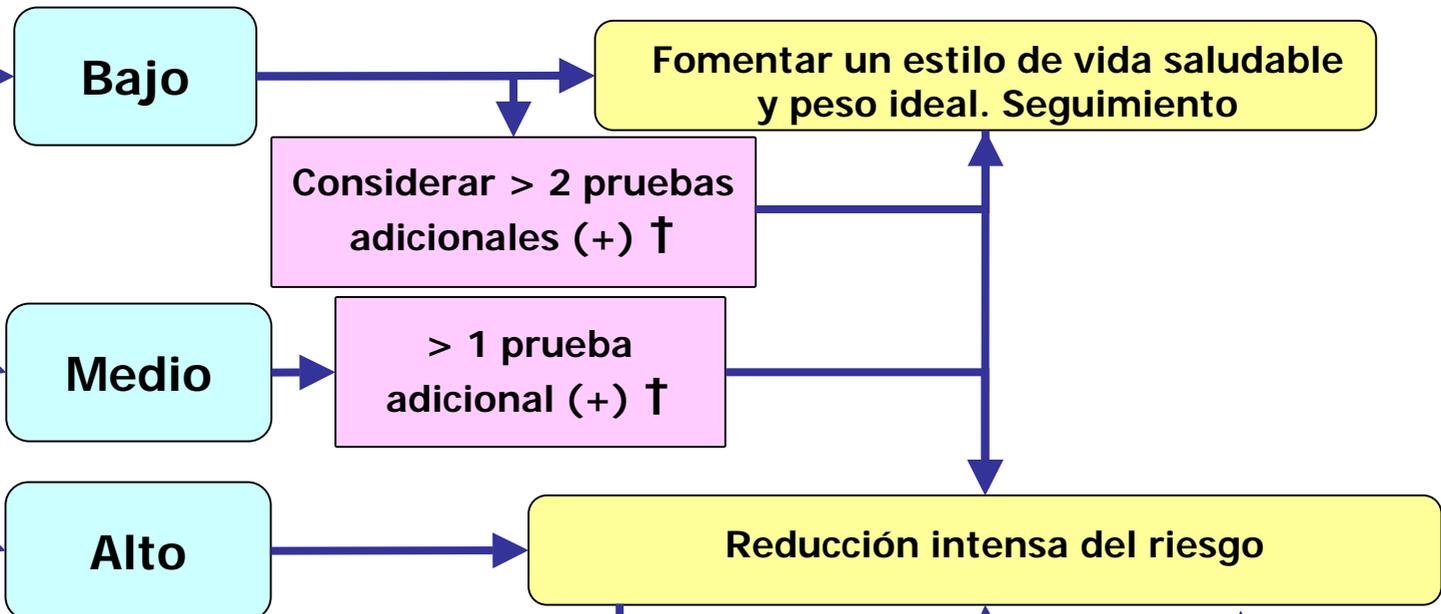
Número de altas por CI



Número estimado de pacientes con IAM en España en 2002, mortalidad a 28 días Todas las edades



Riesgo CV *



† Proteína C Reactiva de alta sensibilidad > 1g/l, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, pulso pedio débil/inexistente o índice tobillo/brazo <0,9, u obesidad (índice de masa corporal > 30), perímetro cintura > recomendado, microalbuminuria o insuficiencia renal, microchips genéticos específicos.

Sujetos asintomáticos sin Antecedentes de ECV

Riesgo elevadísimo → Tratamiento de lesiones



† Proteína C Reactiva de alta sensibilidad > 1g/l, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, pulso pedio débil/inexistente o índice tobillo/brazo <0,9, u obesidad (índice de masa corporal > 30), perímetro cintura > recomendado, microalbuminuria o insuficiencia renal, microchips genéticos específicos.

Sujetos asintomáticos sin Antecedentes de ECV