

## COMPARACIÓN DE PUNTAJES DE RIESGO PARA PREDECIR ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA

EDUARDO MOREYRA (JR.), DANIEL LORENZATTI, CAMILA MOREYRA, VIVIANA ARIAS, MIGUEL A. TIBALDI, AUGUSTO J. LEPORI, PABLO SARMIENTO, EDUARDO A. MOREYRA

*Servicio de Cardiología, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina*

**Resumen** La aterosclerosis subclínica es un potente predictor de eventos cardiovasculares, aunque se desconoce cuál de los puntajes de riesgo es más eficaz para predecir su presencia en una población latinoamericana. El objetivo fue comparar la *performance* de los puntajes de riesgo: Framingham, Regicor y *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimator* para predecir la existencia de aterosclerosis subclínica en pacientes asintomáticos sin enfermedad cardiovascular conocida; así como determinar la prevalencia y distribución en los distintos lechos vasculares. Desde 2014 a 2017 se evaluaron pacientes de 35 a 75 años asintomáticos y sin enfermedad cardiovascular conocida, a quienes se les realizó una eco Doppler carotídea y femoral, y *score* de calcio. Se definió como aterosclerosis subclínica a la presencia de placas en las arterias carótidas y/o femorales o a la presencia de calcio en las coronarias (*score* de Agatston > 0). Se estudiaron así 212 pacientes, edad media  $53 \pm 7$  años, de los cuales el 60% (128) eran varones. La prevalencia de aterosclerosis subclínica fue 62% (131 casos). De esos 131 con placa en alguno de los territorios, el *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimator* fue el que identificó el mayor número de casos con riesgo cardiovascular elevado (39%), Framingham detectó 20%, y Regicor 0% ( $p < 0.01$ ). La reclasificación neta fue del 41%, 50% y 60% respectivamente ( $< 0.01$ ). La prevalencia de aterosclerosis subclínica en sujetos asintomáticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular fue 62%. El calculador *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimator* fue el más efectivo para predecir aterosclerosis subclínica en esta población.

**Palabras clave:** puntajes de riesgo, aterosclerosis subclínica

**Abstract** *Comparison of risk scores to predict subclinical atherosclerosis.* Subclinical atherosclerosis is a powerful predictor of cardiovascular events, although it is unknown which of the risk scores is more useful to predict its presence in a Latin American population. The objective was to compare the performance of the risk scores: Framingham, Regicor and *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimator* to predict the presence of subclinical atherosclerosis in asymptomatic persons without known cardiovascular disease; as well as determining its prevalence and distribution in the different vascular beds. From 2014 to 2017, patients from 35 to 75 years, asymptomatic and without known cardiovascular disease who underwent a carotid and femoral Doppler echo and calcium score were evaluated. Subclinical atherosclerosis was defined as the presence of plaques in the carotid and/or femoral arteries or the presence of calcium in the coronary arteries (Agatston score > 0). A total of 212 patients were included. The mean age was  $53 \pm 7$  years, of which 60% (128) were male. The prevalence of subclinical atherosclerosis was 62% (131 cases). Of these 131 subjects with a plaque in any of the territories, the *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimator* was the one that identified the highest number of cases with high cardiovascular risk (39%), Framingham detected 20%, and Regicor 0% ( $p < 0.01$ ). The net reclassification was 41%, 50% and 60% respectively ( $< 0.01$ ). The prevalence of subclinical atherosclerosis in asymptomatic persons without a history of cardiovascular disease was 62%. The *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimator* was the most effective predictor of subclinical atherosclerosis in this population.

**Key words:** risk scores, subclinical atherosclerosis

La enfermedad cardiovascular (CV) es la principal causa de morbimortalidad en países desarrollados, siendo responsable de aproximadamente un tercio de las muertes a nivel mundial y del 35% en Argentina<sup>1,2</sup>.

Resulta difícil diagnosticar aterosclerosis en estadios precoces, para aplicar medidas preventivas que puedan evitar o retardar su progresión y sus complicaciones<sup>3</sup>.

En la actualidad, se utilizan diversos puntajes de riesgo cardiovascular, basados en los factores de riesgo tradicionales, para estimar la probabilidad de sufrir un evento CV en el lapso de los 10 años siguientes<sup>4-7</sup>. Aunque son eficientes para identificar pacientes con riesgo elevado, su sensibilidad y especificidad para predecir eventos en

Recibido: 7-III-2019

Aceptado: 7-VI-2019

**Dirección postal:** Dr. Eduardo Moreyra (Jr.), Sanatorio Allende, Obispo Oro 42, 5000 Córdoba, Argentina

e-mail: eddie.moreyra@gmail.com

aquellos con riesgo CV bajo o intermedio son limitadas<sup>8, 9</sup>. Evidencia de esto es que el 60 a 70% de los que sufren un infarto agudo de miocardio o muerte súbita no tienen antecedentes de enfermedad CV conocida y el puntaje de riesgo de Framingham en el momento del evento es bajo o intermedio<sup>1, 10</sup>. Más aún, el puntaje de Framingham, desarrollado en 1998<sup>11</sup> y modificado en 2008<sup>7</sup>, el más utilizado a nivel mundial, no ha sido validado en poblaciones latinoamericanas. Existe evidencia de que su valor predictivo en la muestra original de pacientes de EE.UU. no se mantiene cuando se aplica a otras poblaciones, como las de españoles<sup>12</sup>, franceses<sup>13</sup>, italianos<sup>14</sup>, alemanes<sup>15</sup> e ingleses<sup>16</sup>. La publicación en 2013 de la guía de dislipidemia *Adult Treatment Panel IV* (ATP IV), aportó una nueva herramienta de cálculo de riesgo cardiovascular: el AHA-ACC *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimator* (ASCVD) que se basó en estudios de cohortes más contemporáneas<sup>17</sup>. Existe escasa información acerca de la eficacia y limitaciones de este puntaje de riesgo comparado con el puntaje de Framingham en poblaciones latinoamericanas. Finalmente, el puntaje *Registre Gironí del Cor* (Regicor), elaborado sobre la población de Girona (España), ha sido validado en el resto del territorio español y se especuló que podría ser más apto en una población argentina que los puntajes de Framingham y el ASCVD, aunque esta premisa no ha sido demostrada<sup>5, 18</sup>.

La aterosclerosis subclínica (ASC) es una expresión temprana de enfermedad CV y su presencia en cualquier lecho vascular es un predictor de eventos CV independiente y más potente que los factores de riesgo tradicionales y que los puntajes de riesgo CV basados en ellos<sup>19-24</sup>. Por tal motivo, hay quienes consideran que la detección de ASC permite, en forma individualizada, re-estratificar a los pacientes a una categoría de mayor riesgo y favorecer la adecuada indicación del tratamiento preventivo farmacológico con aspirina y estatinas<sup>25, 26</sup>.

En la actualidad, la ecografía Doppler (ED) carotídea y femoral, y la tomografía multicorte cardíaca para la determinación del *score* de calcio coronario son los dos métodos más accesibles para detectar ASC<sup>20, 27</sup>.

No se ha comparado la capacidad del puntaje de Framingham<sup>7</sup>, el puntaje Regicor<sup>5, 18</sup> o el nuevo puntaje recomendado por las recientes guías de dislipidemias, el ASCVD<sup>17</sup>, para predecir la presencia de ASC en sujetos asintomáticos sin enfermedad CV conocida.

Es por esto que los objetivos de este estudio fueron comparar la capacidad de estos tres puntajes para pre-

decir la presencia de ASC en una cohorte de pacientes asintomáticos en Argentina sin antecedentes previos de enfermedad aterosclerótica, y determinar la prevalencia y la distribución de la ASC en los distintos lechos vasculares de esta población.

## Materiales y métodos

Desde marzo de 2014 a marzo de 2017 se analizaron todas las personas, entre 35 y 75 años, que consultaron al área de prevención del Servicio de Cardiología del Sanatorio Allende (Córdoba, Argentina) para una evaluación CV, y se les investigó la presencia de ASC con ED carotídea, femoral y tomografía multicorte. Se revisaron las historias clínicas recabando información acerca de los factores de riesgo CV (hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo y dislipidemia), los antecedentes de enfermedad CV, los tratamientos farmacológicos prescritos, las cifras de presión arterial de la última consulta y los valores de colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDLc), lipoproteína de baja densidad (LDLc) y triglicéridos (TG) del último examen de laboratorio.

Todos los datos se obtuvieron desde la historia clínica en forma retrospectiva y la información se mantuvo en estricta confidencialidad. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Sanatorio Allende.

Se incluyeron consultantes asintomáticos, a los que se les habían realizado ED carotídea, femoral y *score* de calcio. Estos estudios debían haberse realizado en un período no mayor de un año.

Se excluyeron aquellos con antecedentes de enfermedad CV conocida (antecedentes de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, crisis isquémica transitoria o revascularización coronaria, carotídea o de arterias periféricas) y a los tratados con estatinas.

A los sujetos incluidos se les calculó el riesgo CV a 10 años con los tres puntajes empleando los respectivos calculadores disponibles en la *web*. Las variables utilizadas, los eventos CV analizados, los niveles de corte para clasificar el riesgo CV y la dirección en la *web* de los puntajes están consignadas en Tabla 1. En la comparación de los tres puntajes se consideró como más eficaz al que pudiera identificar el mayor número de pacientes con ASC en la categoría de riesgo elevado y que requiriera una menor reclasificación a una categoría de riesgo superior o inferior de acuerdo con la presencia o ausencia de ASC.

Las imágenes ecográficas bidimensionales de cortes transversales y longitudinales se obtuvieron con ecógrafos Phillips® I33, GE S5 y GE E9. En todos los casos se utilizaron transductores lineales de 7 MHz. El procedimiento carotídeo consistió en la evaluación de la presencia de placas ateroscleróticas en la arteria carótida común, bifurcación carotídea, bulbo carotídeo, carótidas interna y externa de territorios derecho e izquierdo. El procedimiento femoral consistió en la evaluación de la presencia de placas de aterosclerosis en ambas arterias femorales comunes, a nivel de la bifurcación y a 1.5 cm por arriba y por debajo de ese punto de referencia<sup>19</sup>.

El *score* de calcio se realizó con un tomógrafo multicorte General Electric Optima® de 128 cortes (Conneticut, EE.UU.).

TABLA 1.— Puntajes para estimar el riesgo cardiovascular y comparación de sus principales características

	Framingham	ASCVD	Regicor
VARIABLES	Edad, sexo, diabetes, PAS, tratamiento antihipertensivo, colesterol, HDLc y tabaquismo	Edad, etnicidad, sexo, diabetes, tratamiento antihipertensivo, colesterol, HDLc y tabaquismo	Edad, sexo, diabetes, PAS, PAD, colesterol, HDLc y tabaquismo
Eventos CV analizados	Muerte CV, infarto no fatal, angina de pecho, CIT, ACV isquémico o hemorrágico, claudicación intermitente e IC	Muerte CV, infarto no fatal, y ACV fatal y no fatal	Infarto fatal y no fatal, y angina de pecho
Niveles de corte	Riesgo bajo < 10% Riesgo intermedio 10-20% Riesgo elevado > 20%	Riesgo bajo < 5% Riesgo intermedio 5-7.5% Riesgo elevado >7.5%	Riesgo bajo < 10% Riesgo intermedio 10-20% Riesgo elevado > 20%
Sitio Web	<a href="https://reference.medscape.com/calculator/framingham-cardiovascular-disease-risk">https://reference.medscape.com/calculator/framingham-cardiovascular-disease-risk</a>	<a href="http://www.cvriskcalculator.com/">http://www.cvriskcalculator.com/</a>	<a href="https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?1">https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?1</a>

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CV: cardiovascular; CIT: crisis isquémica transitoria; ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimator ; ACV: accidente cerebro vascular; IC: insuficiencia cardíaca; LDLc: low-density lipoprotein cholesterol; HDLc: high-density lipoprotein cholesterol

Los procedimientos se realizaron sin material de contraste. Se realizó gatillado mediante electrocardiograma al 80% del intervalo RR, obteniendo una adquisición única de 30 cortes de 3 mm de espesor. La presencia de calcio coronario se identificó y cuantificó utilizando el *score* de Agatston<sup>28</sup>.

Se definió como ASC a la presencia de placas ateroscleróticas en los territorios carotídeo y/o femoral o la presencia de calcio en las coronarias con un *score* de Agatston superior a 0. La placa de aterosclerosis se definió como una estructura focal localizada en la pared interna del vaso con un engrosamiento de al menos 0.5 mm o por lo menos a un aumento de un 50% del espesor del complejo íntima-media (CIM) que lo circunda, o como un engrosamiento íntima-media (EIM)  $\geq 1.5$  mm<sup>27, 29</sup>.

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar ( $\pm$  DS) y se compararon usando el *Student T-Test* o la prueba U de Mann-Whitney, según correspondiera. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y se compararon con la prueba  $\chi^2$  o el test de Fisher, según correspondiera. La comparación entre los tres *scores* de riesgo se realizó con la prueba *one-way ANOVA* para variables independientes. La efectividad de los tres *scores* de riesgo CV para predecir ASC se analizó con la prueba  $\chi^2$ . Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . Para el análisis estadístico se utilizaron los programas InfoStat y MedCalc.

## Resultados

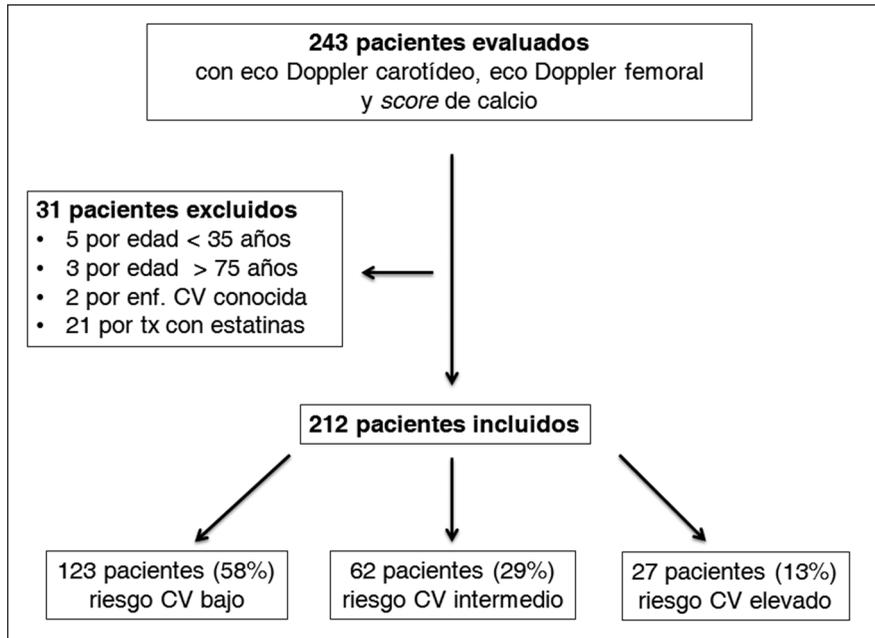
Entre 2014 y 2017 se analizó un total de 243 consultantes asintomáticos que fueron evaluados con ED carotídea y femoral, y *score* de calcio efectuados en un período menor de un año. De éstos, 31 fueron excluidos, 5 por

edad menor de 35 años, 3 por edad superior a 75 años, 2 por enfermedad CV conocida y 21 por estar recibiendo tratamiento con estatinas en el momento de la evaluación. De los 212 incluidos, el 58% (123) tenía un riesgo CV bajo, el 29% (62) riesgo intermedio y el 13% (27), elevado según el *score* de Framingham (Fig. 1).

La edad media fue de  $53 \pm 7$  años, 60% (128) eran hombres, 41% (86) hipertensos, 16% (34) fumadores, 43% (91) dislipidémicos y 4% (8) diabéticos. El promedio de colesterol total fue  $206 \pm 32$  mg/dl y de HDLc  $56 \pm 13$  mg/dl. La presión arterial sistólica promedio fue  $124 \pm 11$  mmHg y la diastólica  $77 \pm 7$  mmHg. El riesgo estimado por el puntaje de Framingham fue de  $11 \pm 6$ , lo que implica que el riesgo CV global de la población era bajo a intermedio (Tabla 2).

La prevalencia de ASC en por lo menos un territorio vascular fue del 62% (131). La prevalencia y distribución de ASC de acuerdo con el territorio vascular involucrado se muestra en la Figura 2. La distribución de la ASC entre los tres territorios fue similar, involucrando al carotídeo en el 38% de los casos, al femoral en el 31% y al coronario en el 37%. La ASC se localizó en un único territorio en el 31% de los casos, en dos en el 19% y en los tres en el 12% de la cohorte (Tabla 3). La prevalencia de ASC según el riesgo CV estimado con el puntaje de Framingham fue: 96% para los pacientes de riesgo elevado, 67% para

Fig. 1.– Flujo de inclusión y distribución de acuerdo con el riesgo cardiovascular estimado con el puntaje de Framingham



enf.: enfermedad; CV: cardiovascular; tx: tratamiento

TABLA 2.– Características de la población

Variables	
Número de pacientes	212
Edad, media ± DE	53 ± 7
Masculino, n (%)	128 (60)
Hipertensión arterial, n (%)	86 (41)
Presión arterial sistólica, mmHg, media ± DE	124 ± 11
Presión arterial diastólica, mmHg, media ± DE	77 ± 7
Tabaquistas, n (%)	34 (16)
Diabetes, n (%)	8 (4)
Dislipidemia, n (%)	91 (43)
Colesterol, mg/dl, media ± DE	206 ± 32
LDLc, mg/dl, media ± DE	125 ± 31
HDLc, mg/dl, media ± DE	56 ± 13
Triglicéridos, mg/dl, media ± DE	130 ± 50
Puntaje global de Framingham, media ± DE	11 ± 6
Riesgo CV bajo (puntaje de Framingham),	123 (58)
Riesgo CV intermedio (puntaje de Framingham), n (%)	62 (29)
Riesgo CV elevado (puntaje de Framingham), n (%)	27 (13)

CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; LDLc: low-density lipoprotein cholesterol; HDLc: high-density lipoprotein cholesterol

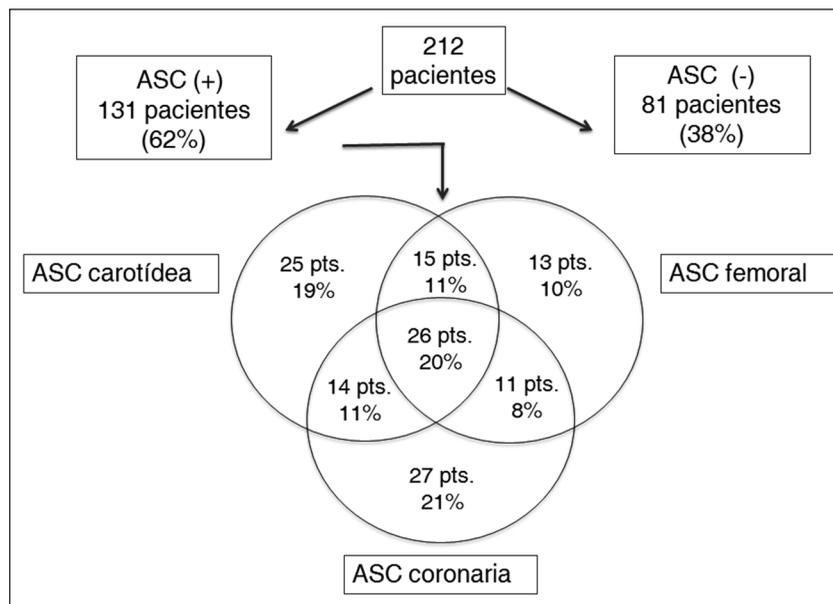
los de riesgo intermedio y 51% para los de riesgo bajo ( $p < 0.01$ ).

En esta cohorte el riesgo estimado de un evento CV en 10 años fue más elevado con el puntaje de Framingham

( $11 \pm 6$ ) que con el puntaje ASCVD ( $6 \pm 4$ ), siendo más bajo con el puntaje Regicor;  $4 \pm 2$  ( $p < 0.01$ ) (Tabla 4).

Se observó una escasa correspondencia entre los tres puntajes para clasificar a los pacientes de la cohorte en

Fig. 2.– Prevalencia y distribución de aterosclerosis subclínica de acuerdo con territorio vascular



ASC: aterosclerosis subclínica; pts.: pacientes

TABLA 3.– Prevalencia de aterosclerosis subclínica y porcentaje de distribución en los territorios vasculares

ASC, n (%)	131 (62)
ASC carotídea, n (%)	80 (38)
ASC femoral, n (%)	65 (31)
ASC coronaria, n (%)	78 (37)
Ausencia de ASC, n (%)	81 (38)
ASC en un solo territorio, n (%)	65 (31)
ASC en dos territorios, n (%)	40 (19)
ASC en tres territorios, n (%)	26 (12)

ASC: aterosclerosis subclínica

las categorías de riesgo elevado, intermedio y bajo, siendo el puntaje ASCVD el que clasificó a un mayor número de ellos en la categoría de riesgo elevado. En cambio, el puntaje Regicor fue el que identificó un mayor número de sujetos como pertenecientes al grupo de riesgo CV bajo (Tabla 4, Fig. 3).

De los 131 con presencia de ASC en al menos un territorio vascular, el puntaje ASCVD fue el que identificó un mayor número de sujetos con riesgo CV elevado (39%), el Framingham un 20%, y el Regicor 0%, ( $p < 0.01$ ) (Fig. 4).

La reclasificación desde una categoría elevada hacia una categoría inferior sobre la base de ausencia de ASC fue infrecuente para los puntajes ASCVD (3%),

Framingham (1%) y Regicor (0%),  $p < 0.01$  (Tabla 4). La reclasificación desde categorías baja o intermedia hacia una categoría de riesgo elevada sobre la base de la presencia de ASC, fue más frecuente, siendo el puntaje más efectivo, es decir el que requirió menor reclasificación el ASCVD (37%), seguido del Framingham (49%) y del Regicor (60%),  $p < 0.01$  (Tabla 4). Finalmente, la reclasificación neta, es decir la combinación de reclasificación hacia una categoría menor o superior fue del 41%, 50% y 60% para los puntajes ASCVD, Framingham y Regicor respectivamente ( $< 0.01$ ), lo que demostró que el puntaje ASCVD fue significativamente más eficaz que los otros dos por clasificar correctamente un mayor porcentaje de sujetos (Tabla 4, Fig. 5).

## Discusión

Los hallazgos de este estudio fueron los siguientes: 1. La prevalencia de ASC en sujetos asintomáticos sin antecedentes de enfermedad CV previa fue aproximadamente del 60%. 2. El puntaje ASCVD fue más eficiente que los puntajes de Framingham y Regicor para predecir ASC, pues clasificó a un mayor número de casos de ASC en la categoría de riesgo elevado. También fue más eficaz que los otros puntajes al requerir una menor reclasificación

TABLA 4.– Comparación entre los tres puntajes de riesgo cardiovascular, en 212 casos estudiados\*

	Framingham	ASCVD	Regicor	p
Score promedio, media $\pm$ DS	11 $\pm$ 6	6 $\pm$ 4	4 $\pm$ 2	< 0.01
Riesgo CV elevado, n (%)	27 (13)	59 (28)	0 (0)	< 0.01
Riesgo CV intermedio, n (%)	62 (29)	32 (15)	4 (2)	< 0.01
Riesgo CV bajo, n (%)	123 (58)	121 (57)	208 (98)	< 0.01
Reclasificación a riesgo más elevado, n (%)	105 (49)	79 (37)	127 (60)	< 0.01
Reclasificación a riesgo más bajo, n (%)	1 (1)	7 (3)	0 (0)	< 0.01
Reclasificación total, n (%)	106 (50)	86 (41)	127 (60)	< 0.01

CV: cardiovascular

\*La definición de riesgo CV bajo, intermedio y elevado para los puntajes de Framingham y Regicor es < 10%, 10-20% y > 20% respectivamente. Para el puntaje ASCVD: < 5%, 5-7.5% y > 7.5% respectivamente.

Fig. 3.– Comparación de los puntajes de riesgo para clasificar a la cohorte en las categorías de riesgo bajo, intermedio y elevado (n: 212)

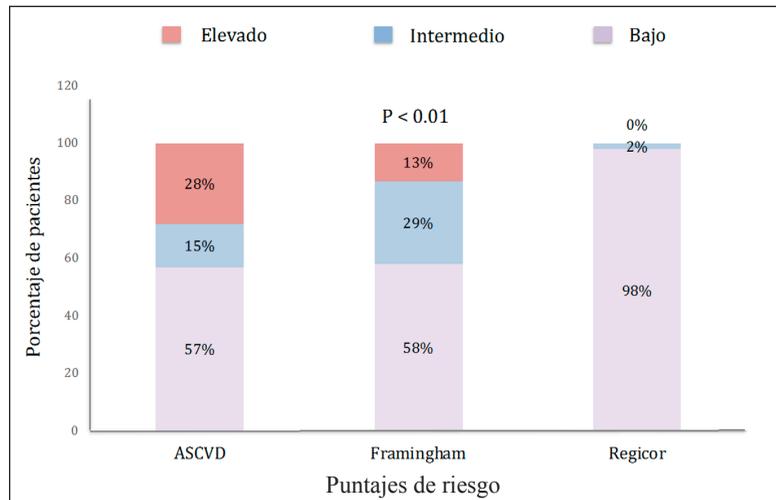


Fig. 4.– Comparación de los puntajes de riesgo para clasificar correctamente en la categoría de riesgo elevado a pacientes que tienen aterosclerosis subclínica

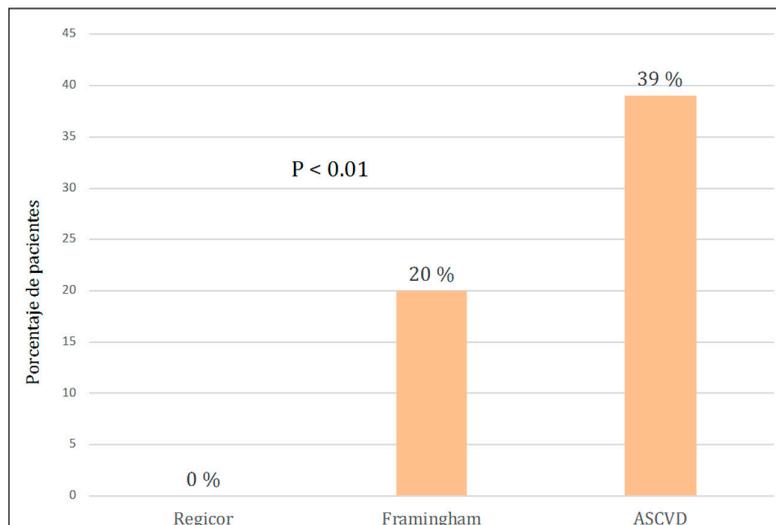
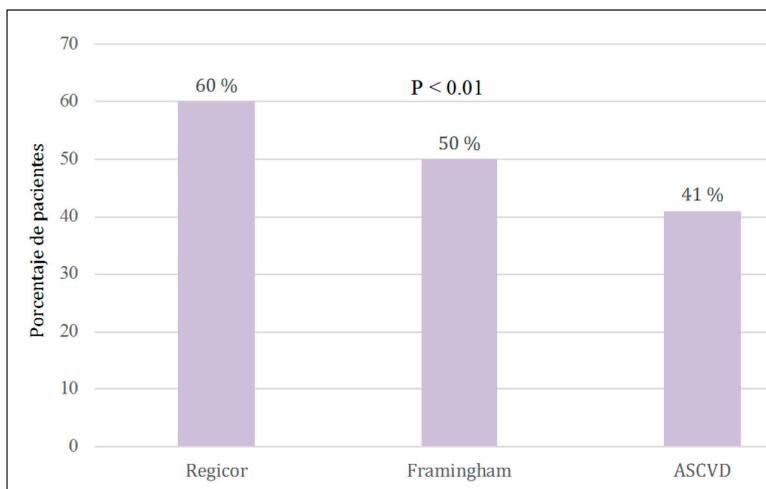


Fig. 5.- Comparación de los puntajes en la reclasificación a una categoría de riesgo mayor o menor (reclasificación neta) de acuerdo con la presencia o ausencia de aterosclerosis subclínica



neta a una categoría superior o inferior sobre la base de la presencia o ausencia de ASC.

La prevalencia de ASC en la población de este estudio fue elevada, 62%, similar a lo descrito por los estudios *Progression of Early Subclinical Atherosclerosis* (PESA) y *Aragón Workers Health Study* (AWHS), los cuales son los únicos que también evaluaron la presencia de ASC en múltiples territorios vasculares, hallando una prevalencia de ASC del 63% y 72% respectivamente<sup>30, 31</sup>. La mayor prevalencia de ASC descrita en el estudio AWHS probablemente se debió a que incluyó únicamente a hombres generando un sesgo de selección<sup>31</sup>.

Un dato relevante fue que la mayoría (96%) de los catalogados como de riesgo elevado tuvo ASC. No obstante, más impactante fue que la prevalencia de ASC en sujetos de riesgo intermedio fue del 67% y en los de riesgo bajo del 51%. Estos hallazgos confirman la eficacia de los puntajes para identificar correctamente a los sujetos de riesgo elevado y sus limitaciones para descartar ASC en los de riesgo intermedio y bajo<sup>30, 32-34</sup>. Estos resultados también sugieren que la aterosclerosis incipiente se asocia a factores de riesgo no utilizados por los puntajes vigentes para la estimación del riesgo CV, aspecto que merece ser profundamente investigado.

En los países desarrollados, los puntajes de riesgo son frecuentemente utilizados para estimar el riesgo CV y guiar las estrategias de prevención<sup>35</sup>. Distintos puntajes

son utilizados por diversas guías, los cuales recomiendan mejorar los hábitos higiénico-dietéticos en todas las categorías de riesgo, reservando el tratamiento farmacológico solo para los individuos con riesgo CV elevado<sup>18,35</sup>. Los puntajes Framingham y Regicor definen como elevado al riesgo > 20% a 10 años de seguimiento<sup>7,18</sup>. Por primera vez el umbral de corte bajó a > 7.5% cuando se publicaron las guías de dislipidemia de *American College of Cardiology/ American Heart Association* (ACC/AHA) en 2013<sup>17</sup>. Crearon un nuevo puntaje de riesgo llamado ASCVD que se basó en cuatro estudios poblacionales contemporáneos de gran envergadura (*Framingham Original and Offspring Cohorts*<sup>36, 37</sup>, *Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study*<sup>38</sup>, *Atherosclerotic Risk in Communities Study*<sup>39</sup> y *Cardiovascular Health Study*<sup>40</sup>) en los cuales los eventos CV fueron formalmente adjudicados. La reducción del nivel de corte para definir riesgo elevado se basó en el resultado de un metaanálisis del *Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaboration Group*, que mostró que pacientes con riesgo superior a un 5% se beneficiaban del tratamiento con estatinas<sup>41</sup>. Decidieron elevar el nivel de corte a un 7.5% debido al reconocimiento implícito de que el nuevo calculador tiende a sobrestimar el riesgo de eventos CV<sup>35</sup>. La decisión de crear este nuevo puntaje surgió de las limitaciones del puntaje de Framingham, producto de haber sido desarrollado sobre la base de estudios poblacionales efectuados

hace muchos años incluyendo, casi exclusivamente, una población de sujetos anglosajones y dejando fuera otras etnias. Además, no se incluyó en la definición de eventos duros a los accidentes cerebrovasculares. El ASCVD corrigió estas limitaciones incluyendo estudios poblacionales contemporáneos, sumando sujetos afroamericanos e incorporando los accidentes cerebrovasculares como parte de los eventos primarios. Si bien estos cambios representaron un avance sobre el puntaje de Framingham, no incluyeron en su estudio a latinoamericanos<sup>35</sup>.

En la actualidad, los puntajes ASCVD y Framingham son los más utilizados en nuestro medio sin que hayan sido concebidos ni validados en poblaciones latinoamericanas. Desafortunadamente, los países latinoamericanos todavía no han desarrollado puntajes basados en poblaciones autóctonas. El puntaje Regicor es quizás, desde el punto de vista étnico, el más aplicable a nuestro medio, pero tampoco ha sido legitimado fuera de España. Se desconoce cuál es el más apropiado para emplear en la población argentina. Uno de los objetivos de este trabajo fue comparar la efectividad de estos tres puntajes en individuos de nuestro medio. Si bien los puntajes de riesgo han sido concebidos para predecir eventos y no la presencia de ASC, el potente valor predictivo que posee la aterosclerosis sobre la incidencia de eventos CV, lo convierte en adecuado subrogante para comparar la eficacia de los tres puntajes. Más aún, utilizar ASC como subrogante tiene sentido en ausencia de la infraestructura y medios económicos necesarios para llevar a cabo un estudio epidemiológico con eventos CV como puntos finales a largo plazo.

El presente estudio mostró que el puntaje ASCVD fue más eficaz que los otros dos para predecir la presencia de ASC. En contra de la hipótesis de este trabajo, el puntaje Regicor, generado en la evaluación de una población hispana con algunos rasgos similares a la población argentina, paradójicamente, fue el menos eficaz de los tres. Se caracterizó por puntuar a esta cohorte con valores de riesgo menores que los puntajes Framingham y ASCVD. Además, no clasificó a ningún sujeto de esta cohorte en la categoría de riesgo elevado, a pesar de que el 62% tenía evidencia de ASC y que el 12% tenía aterosclerosis en los tres territorios evaluados. Es posible que las características étnicas latinoamericanas de nuestra población y las diferencias en los hábitos dietéticos entre ambos países expliquen estos hallazgos.

Son escasos los ensayos que han comparado la eficacia entre diferentes puntajes de riesgo en pacientes sin enfermedad CV conocida, la mayoría de los cuales provienen de países asiáticos. Esto se debe a que, al igual que los países latinoamericanos, no tienen puntajes propios, por lo que han investigado cuál es el puntaje que mejor se ajusta a sus poblaciones. En el estudio de Ofori y col. se evaluaron 295 pacientes de Nigeria que no habían tenido eventos CV previos<sup>42</sup>. Demostraron que los puntajes Framingham (2008)<sup>7</sup>, ASCVD<sup>17</sup> y *World Health Organization/International Society of Hypertension (WHO/ISH)*<sup>43</sup> tenían una débil concordancia entre sí, y que el puntaje ASCVD fue el que clasificó un mayor número a la categoría de riesgo elevado. Un trabajo similar, publicado por Norhayati y col., comparó los puntajes de Framingham y el WHO/ISH en 196 pacientes de Malasia<sup>44</sup>. También encontraron una débil concordancia entre ambos puntajes y el de Framingham clasificó un mayor número de pacientes en la categoría de riesgo elevado. En ninguno de los dos ensayos utilizaron eventos CV ni la presencia de ASC para corroborar si este mayor número de individuos categorizados como de riesgo elevado era apropiado o representó una sobrevaloración de los puntajes ASCVD y Framingham sobre el WHO/ISH<sup>42, 44</sup>.

En las últimas dos décadas ha prevalecido el consenso de que la intensidad del tratamiento preventivo para la aterosclerosis debe basarse en el riesgo individual del paciente, concepto que ha sido adoptado por las guías de control de lípidos y las recomendaciones para el uso de aspirina<sup>45</sup>. Si bien ya no existe debate acerca de la utilidad de las estatinas y, en menor medida, de la aspirina en prevención primaria, persisten las dudas acerca de la mejor manera de seleccionar a las personas que obtendrán mayor beneficio de estos tratamientos. Más de la mitad de los eventos CV ocurren en individuos que no son identificados por los algoritmos disponibles y que acorde con las guías actuales no tienen indicación para el tratamiento preventivo farmacológico<sup>46</sup>. La presencia de ASC permite identificar a un número importante de sujetos con puntajes de riesgo bajo o intermedio, quienes no califican para ser tratados con estatinas o aspirina, pero que al haber desarrollado la enfermedad podrían beneficiarse de la indicación de estas drogas. La estrategia de estratificar en forma individualizada el riesgo CV mediante la detección de ASC permite identificar a quienes realmente están cursando estadios precoces de la enfermedad, en lugar de tratar a aquellos que solo

tienen los factores de riesgo, pero cuya predisposición para desarrollar aterosclerosis es incierta.

La búsqueda de ASC no solo es útil para reclasificar a los casos de riesgo bajo o intermedio a una categoría de riesgo superior, sino que, además, permite identificar a sujetos con factores de riesgo que no requieren tratamiento médico preventivo, ya que la ausencia de ASC implica un riesgo CV extremadamente bajo (0% a 0.6%) en los 10 años subsiguientes, por lo que el tratamiento preventivo farmacológico es innecesario en este grupo<sup>47</sup>.

La principal contribución de este trabajo ha sido confirmar la elevada prevalencia de ASC (aproximadamente de un 60%) en sujetos asintomáticos sin enfermedad CV conocida, de los cuales la mayoría tiene un riesgo CV bajo o intermedio, pero podrían beneficiarse de tratamiento preventivo farmacológico por tener realmente un riesgo CV incrementado. Aunque recientes estudios epidemiológicos en poblaciones europeas han descrito similares prevalencias de ASC, lo original del presente trabajo radica en el análisis de una cohorte latinoamericana y la investigación simultánea de tres territorios vasculares. La segunda contribución es mostrar claramente la necesidad de desarrollar un puntaje de riesgo que surja de estudios efectuados en nuestra población. Hasta que esto suceda, el presente estudio sugiere que el puntaje de riesgo ASCVD es el más eficiente, ya que fue el que correctamente clasificó un mayor porcentaje de sujetos con ASC a la categoría de riesgo elevado y, por lo tanto, identificó a la población que más podría beneficiarse de tratamiento preventivo farmacológico en nuestro medio.

Algunas limitaciones de esta investigación deben ser mencionadas: en primer lugar, este estudio no determinó el valor predictivo de eventos CV de la ASC ni de los distintos puntajes de riesgo. Esto hubiera requerido un estudio poblacional de gran envergadura con un seguimiento de al menos 5 a 10 años, lo cual demanda elevados presupuestos. En segundo lugar, como investigación epidemiológica, el número de pacientes incluidos fue insuficiente como para ser categóricos en las conclusiones obtenidas. En tercer lugar, podría considerarse una limitación el no haber considerado al incremento del espesor del CIM como indicador de ASC. Esta decisión se debió a varias razones: (a) consideramos que el engrosamiento de la íntima media carotídea (CIM) más que un precursor de aterosclerosis es el resultado de hipertrofia de la media secundaria a hipertensión arterial cuando es difuso o hipertrofia de la media, debida a áreas de gran *shear*

*stress* cuando es localizado y, otras veces, simplemente es expresión fisiológica de envejecimiento<sup>48-50</sup>, (b) la presencia de placas ha mostrado ser un mejor indicador de eventos CV que el engrosamiento del CIM<sup>49, 51, 52</sup> y (c) las guías del ACC/AHA de 2013 recomiendan no utilizar el incremento del espesor del CIM para la evaluación de rutina del riesgo CV<sup>17</sup>. Finalmente, podría considerarse que la comparación entre los tres puntajes de riesgo es cuestionable porque la definición de eventos CV en cada uno de ellos varía y porque los umbrales de corte para definir la categoría de riesgo elevado son > 20% para los puntajes Framingham y Regicor, y > 7.5% para el puntaje ASCVD. Si bien todo esto es cierto, lo que define en cada uno de estos puntajes quiénes son candidatos a tratamiento farmacológico con aspirina y estatinas es la categoría de riesgo elevado, independientemente de cuál sea la definición que utilice cada puntaje en cuanto a eventos CV o límites de cortes. Por lo tanto, consideramos que la comparación entre los tres puntajes es válida.

En conclusión la prevalencia de aterosclerosis subclínica en pacientes asintomáticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular fue 62%. El calculador *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimator* fue el más efectivo para predecir aterosclerosis subclínica en esta población.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Gibbons RJ, Jones DW, Gardner TJ, et al. The American Heart Association's 2008 Statement of Principles for Healthcare Reform. *Circulation* 2008; 118: 2209-18.
2. Christen A, Eirik GD LB, Miranda Graf S, Ramírez Sánchez RA, Baglivo HP. Subclinical atherosclerosis and coronary risk estimation: comparison of risk tables. *Rev Arg Cardiol* 2006; 74: 433-40.
3. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 98-105.
4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
5. Marrugat J, Subirana I, Comin E, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 40-7.
6. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297: 611-9.
7. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General

- cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743-53.
8. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 2006; 355: 2615-7.
  9. Nasir K, Michos ED, Blumenthal RS, Raggi P. Detection of high-risk young adults and women by coronary calcium and National Cholesterol Education Program Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1931-6.
  10. Lauer MS. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: the high public burden of low individual risk. *JAMA* 2007; 297: 1376-8.
  11. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
  12. Baena-Diez JM, Grau M, Sanchez-Perez R, Altes-Vaques E, Salas-Gaetjens LH, Hernandez-Ibanez MR. The REGICOR-calibrated function provides a better classification of high-risk patients on statin treatment in the Spanish population than the Framingham or SCORE classifications. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 1134-40.
  13. Laurier D, Nguyen PC, Cazelles B, Segond P. Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1353-64.
  14. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
  15. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003; 24: 937-45.
  16. Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003; 327: 1267.
  17. Goff DC, Jr., 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: 2935-59.
  18. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 253-61.
  19. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis* 2001; 156: 379-87.
  20. 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.
  21. Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: The BiImage Study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1065-74.
  22. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2014; 129: 77-86.
  23. Gibson AO, Blaha MJ, Arnan MK, et al. Coronary artery calcium and incident cerebrovascular events in an asymptomatic cohort. The MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 1108-15.
  24. Zavodni AE, Wasserman BA, McClelland RL, et al. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology* 2014; 271: 381-9.
  25. Preis SR, Hwang SJ, Fox CS, et al. Eligibility of individuals with subclinical coronary artery calcium and intermediate coronary heart disease risk for reclassification (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2009; 103: 1710-5.
  26. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 807-14.
  27. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93-111.
  28. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viatonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32.
  29. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S1-45.
  30. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-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: 2104-13.
  31. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernandez-Ortiz A, et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: The AWHS Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1263-74.
  32. Postley JE, Perez A, Wong ND, Gardin JM. Prevalence and distribution of sub-clinical atherosclerosis by screening vascular ultrasound in low and intermediate risk adults: the New York physicians study. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1145-51.
  33. Berry JD, Liu K, Folsom AR, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009; 119: 382-9.
  34. Sibley CB, RS; Merz, NB; Mosca L. Limitations of current

- Cardiovascular disease risk assessment strategies in women. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15: 54-6.
35. Preiss D, Kristensen SL. The new pooled cohort equations risk calculator. *Can J Cardiol* 2015; 31: 613-9.
  36. Dawber TR, Kannel WB, Lyell LP. An approach to longitudinal studies in a community: the Framingham Study. *Ann N Y Acad Sci* 1963; 107: 539-56.
  37. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 281-90.
  38. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 1105-16.
  39. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 687-702.
  40. Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991; 1: 263-76.
  41. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581-90.
  42. Ofori S, Dodiya-Manuel S, Akpa MR. Comparison of 3 risk estimators to guide initiation of statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 1441-7.
  43. Mendis S, Lindholm LH, Mancia G, et al. World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries. *J Hypertens* 2007; 25: 1578-82.
  44. Norhayati MN, Sharifah SAH, YL H. Cardiovascular risk: associated factors, assessment and agreement between WHO/ISH risk prediction chart and Framingham scoring system among primary care patients in Kalantan, Malaysia. *Int J Collab Res Intern Med Public Health* 2013; 5: 652-63.
  45. Lloyd-Jones DM. Coronary artery calcium scoring: are we there yet? *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1654-6.
  46. Pender A, Lloyd-Jones DM, Stone NJ, Greenland P. Refining statin prescribing in lower-risk individuals: informing risk/benefit decisions. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1690-7.
  47. Shareghi S, Ahmadi N, Young E, Gopal A, Liu ST, Budoff MJ. Prognostic significance of zero coronary calcium scores on cardiac computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2007; 1: 155-9.
  48. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 177-81.
  49. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220: 128-33.
  50. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, et al. Left ventricular concentric remodelling and carotid structural changes in essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 1441-6.
  51. Nambi V, Chambless L, He M, et al. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur Heart J* 2012; 33: 183-90.
  52. Roman MJ, Kizer JR, Best LG, et al. Vascular biomarkers in the prediction of clinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2012; 59: 29-35.