

Limitaciones de los puntajes de riesgo cardiovascular en prevención primaria. ¿Una oportunidad para los moduladores de riesgo?

Limitations of cardiovascular risk scores in primary prevention. An opportunity for risk modulators?

DANIEL A. SINIAWSKI¹, MTSAC , WALTER M. MASSON¹, MTSAC , LEANDRO BARBAGELATA¹, MTSAC 

RESUMEN

Introducción: Los puntajes de riesgo cardiovascular tienen limitaciones relacionadas con la calibración, la discriminación y la baja sensibilidad. Se han identificado diferentes “moduladores de riesgo” que permiten mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular: placa aterosclerótica carotídea (PAC), puntaje de calcio arterial coronario (pCAC) y lipoproteína(a) [Lp(a)].

Objetivos: 1) determinar la prevalencia de los moduladores de riesgo citados en una población en prevención primaria; 2) determinar la concordancia entre los 2 métodos de detección de aterosclerosis subclínica; 3) establecer qué proporción de pacientes deberían recibir estatinas inicialmente, según su puntaje de riesgo, y posteriormente con el conocimiento de los moduladores de riesgo.

Material y métodos: Se incluyeron individuos de 18 a 79 años, que asistieron para una evaluación de riesgo cardiovascular y que no estaban recibiendo tratamiento hipolipemiente. Se calculó el puntaje de riesgo (*ASCVD Risk Estimator*) en cada paciente. Se evaluó la presencia de PAC, el pCAC y el nivel plasmático de Lp(a).

Resultados: Se incluyeron 348 pacientes (edad media $55,6 \pm 12,2$ años, 45,4% hombres). En la población total, 29,8%, 36,8% y 53,2% de los pacientes mostraron un valor de Lp(a) ≥ 50 mg/dL, PAC o un pCAC > 0 , respectivamente. La prevalencia de PAC y pCAC fue progresivamente mayor según la categoría de riesgo cardiovascular; sin embargo, la proporción de sujetos de bajo riesgo que tenían moduladores de riesgo fue considerable (Lp(a) ≥ 50 mg/dl: 25,7%; PAC: 22%; pCAC > 0 : 33%). En los 60 individuos menores de 45 años la prevalencia de pCAC > 0 y PAC fue de 18,3% y 10%, respectivamente. La concordancia entre los dos métodos para determinar la presencia de aterosclerosis subclínica fue discreta ($\kappa = 0,33$). La indicación del tratamiento con estatinas aumentó un 31,6% luego de evaluar la presencia de moduladores.

Conclusión: La presencia de moduladores de riesgo fue frecuente en esta población en prevención primaria, incluso en sujetos de bajo riesgo o menores de 45 años. La detección de moduladores de riesgo podría mejorar la estratificación inicial y llevar a reconsiderar el tratamiento con estatinas.

Palabras clave: Medición de Riesgo - Medición de Riesgo - Placa Aterosclerótica - Enfermedades de las Arterias Carótidas - Calcificación Vascul - Lipoproteína(a) - Prevención primaria - Inhibidores de Hidroximetilglutaril - CoA Reductasas - Factores de Riesgo de Enfermedad Cardíaca

ABSTRACT

Background: Cardiovascular risk scores have limitations related to calibration, discrimination, and low sensitivity. Different "risk modulators" have been identified to improve cardiovascular risk stratification: carotid atherosclerotic plaque (CAP), coronary artery calcium (CAC) score and lipoprotein(a) [Lp(a)].

Objectives: The aims of this study were: 1) to determine the prevalence of risk modulators mentioned in a primary prevention population; 2) determine the concordance between the 2 methods of detecting subclinical atherosclerosis; and 3) establish which proportion of patients should receive statins according to the initial risk stratification and after being recategorized by screening for risk modulators.

Methods: Individuals aged 18 to 79 years who consulted for cardiovascular risk assessment and who were not receiving lipid-lowering treatment were included. The risk score was calculated in each patient using ASCVD Risk Estimator. The presence of CAP, CAC score and Lp(a) level were evaluated.

Results: The cohort was made up of 348 patients; mean age was 55.6 ± 12.2 years and 45.4% were men. In the total population, 29.8%, 36.8%, and 53.2% of patients showed Lp(a) value ≥ 50 mg/dL, CAP, or a CAC score > 0 , respectively. The prevalence of CAP and CAC score was progressively higher according to the cardiovascular risk category; however, the proportion of low-risk subjects who had risk modulators was considerable (Lp(a) ≥ 50 mg/dl: 25.7%; CAP: 22%; CAC score > 0 : 33%). In the 60 subjects < 45 years, the prevalence of CAC score > 0 and CAP was 18.3% and 10%, respectively. The agreement between the two methods for quantifying subclinical atherosclerosis was fair ($\kappa = 0.33$). The indication for statin treatment increased by 31.6% after evaluating the presence of modulators.

Conclusion: The presence of risk modulators was common in this population in primary prevention, even in low-risk subjects or < 45 years. Detection of risk modulators could improve initial stratification and lead to reconsideration of statin treatment.

Key words: Risk Assessment - Risk Assessment - Plaque, Atherosclerotic - Carotid Artery Diseases - Vascular calcification - Lipoprotein(a) - Primary prevention - Hydroxymethylglutaryl - CoA Reductase Inhibitors - Heart Disease Risk Factors

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:109-116. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i2.20609>

VER ARTÍCULO RELACIONADO Rev Argent Cardiol 2023;91:105-106. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i2.20624>

Recibido: 09/12/2022 - Aceptado: 24/02/2023

Dirección para separatas: Daniel Siniawski - E-mail: daniel.siniawski@hospitalitaliano.org.ar - Dirección postal: Perón 4190. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina (C1199ABB)

¹ Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

INTRODUCCIÓN

En personas aparentemente sanas, el riesgo de un futuro evento cardiovascular se relaciona con el número e intensidad de los factores de riesgo y la duración de la exposición. (1)

Una estrategia ampliamente difundida en prevención cardiovascular es identificar, mediante puntajes de riesgo, a aquellos individuos con un riesgo elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular, y recomendar medidas preventivas según el nivel de riesgo calculado. (1,2) Los puntajes o funciones de riesgo son ecuaciones matemáticas que calculan la probabilidad de que un individuo presente el evento de interés en un determinado intervalo de tiempo, según el nivel de exposición a diferentes factores de riesgo. (3) Sin embargo, estos puntajes tienen grandes limitaciones relacionadas con la calibración, la discriminación y la baja sensibilidad, ya que la mayor parte de los eventos cardiovasculares se presentan en el grupo de la población con riesgo bajo o intermedio. (4)

Múltiples biomarcadores adicionales que permiten mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular han sido evaluados (moduladores de riesgo). (5) La detección de placas ateroscleróticas carotídeas (PAC) mejora la predicción de eventos cardiovasculares con respecto a la estimación realizada por modelos que solo consideran los factores de riesgo convencionales. (6,7) Asimismo, el puntaje de calcio arterial coronario (pCAC) estimado por tomografía computada multicorte, se asocia fuertemente y de manera gradual con el riesgo de presentar eventos cardiovasculares, independientemente de la edad, el sexo, la etnia y los factores de riesgo tradicionales. (8,9) Finalmente, los niveles elevados de lipoproteína(a) [Lp(a)] se asocian independientemente con mayor riesgo cardiovascular, producto de la activación de mecanismos aterogénicos, inflamatorios y protrombóticos. (10)

Considerando lo expuesto previamente, los objetivos de este estudio fueron: 1) determinar la prevalencia de moduladores de riesgo [PAC, pCAC y el nivel de Lp(a)] en una población en prevención primaria estratificada inicialmente a través de un puntaje de riesgo; 2) determinar la concordancia entre los 2 métodos de detección de ateromatosis subclínica (PAC y pCAC); 3) establecer qué proporción de pacientes deberían recibir estatinas según la estratificación de riesgo inicial y luego de ser recategorizados mediante la pesquisa de moduladores de riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio descriptivo transversal, cuya muestra se obtuvo en los consultorios de prevención cardiovascular pertenecientes al Servicio de Cardiología de un centro privado de salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Se incluyeron los pacientes con una edad entre 18 y 79 años, que no presentaban enfermedad cardiovascular o tratamiento hipolipemiente previo y que acudieron para una evaluación del riesgo cardiovascular.

Definición de las variables

Se calculó el puntaje de riesgo (*ASCVD Risk Estimator*) utilizado por las guías norteamericanas para el manejo del colesterol (American College of Cardiology/American Heart Association) en los pacientes que contaban con el rango etario y las variables para poder aplicarlo. (11) Los pacientes con un puntaje menor que 5%, entre 5% y 7,4%, entre 7,5% y 19,9%, e igual o mayor que 20%, fueron clasificados como de riesgo bajo, "límitrofe", moderado y alto, respectivamente.

Se cuantificó la presencia de PAC en forma no invasiva mediante ultrasonido. Se consideró placa cuando se cumplían los siguientes requisitos: 1) espesor de la pared anormal (espesor íntima-media >1,5 mm), 2) estructura anormal (protrusión hacia la luz, pérdida de alineación con la pared adyacente) y 3) ecogenicidad anormal de la pared.

Se calculó el pCAC a través de una tomografía computada multicorte, no contrastada, adquirida con gatillado electrocardiográfico y en una apnea de aproximadamente 5-7 segundos. El calcio coronario se identificó como una zona a nivel del vaso con un umbral de unidades Hounsfield por encima de 130, en un área de al menos 1 mm². El pCAC obtenido se expresó en unidades Agatston.

El nivel plasmático de Lp(a) fue obtenido mediante la técnica de nefelometría y se expresó en mg/dL. Un valor mayor o igual a 50 mg/dL fue considerado elevado. Se utilizaron métodos colorimétricos y turbidimétricos para medir los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol total y colesterol HDL (C-HDL). Se utilizó la fórmula de Friedewald para calcular el colesterol LDL (C-LDL). (12) La tasa de filtrado glomerular se estimó mediante la ecuación *CKD-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). (13) Todos los pacientes realizaron las pruebas en un único laboratorio con la misma metodología.

Para este estudio, y con base en las recomendaciones actuales, se consideró la indicación de estatinas en los siguientes grupos de pacientes en prevención primaria luego de la estratificación inicial mediante datos clínicos y puntaje de riesgo: a) hipercolesterolemia grave (C-LDL \geq 190 mg/dL); b) diabetes mellitus; c) insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtrado glomerular <60 mL/min/1,73 m²); d) alto riesgo por puntaje. (11-15) Luego de conocer la información relacionada con la presencia de moduladores de riesgo, se consideraron además los siguientes escenarios clínicos para recomendar estatinas según diferentes guías, documentos de posición y consensos: a) pacientes con riesgo límitrofe o moderado con pCAC >0 (14); b) pacientes con riesgo bajo y un pCAC \geq 100 o pCAC \geq al percentil 75 esperado para sexo y edad (11,15,16); c) pacientes con riesgo bajo, límitrofe o moderado con PAC (12,13); d) sujetos con riesgo moderado y un valor de Lp(a) \geq 50 mg/dL (17); e) sujetos con riesgo bajo o límitrofe y un valor de Lp(a) \geq 75 mg/dL. (17)

Análisis estadístico

Se exploró la normalidad de las variables analizando la media, la desviación estándar, la mediana, la *skewness*, la *kurtosis*, un histograma y utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. La diferencia de variables continuas entre dos grupos se analizó con la prueba de la *t* si la distribución de los datos era normal o con la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon si no lo era. El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de chi cuadrado.

Se analizó la concordancia entre los dos métodos para cuantificar ateromatosis subclínica (CAC por tomografía y PAC por ultrasonido) con el índice kappa de Fleiss. Se definió acuerdo pobre, discreto, moderado, sustancial o casi perfecto si el valor de kappa era menor o igual a 0,20, de entre 0,21 y 0,40, de entre 0,41 y 0,60, de entre 0,61 y 0,80 y de entre 0,81 y 1, respectivamente.

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico 25-75) según su distribución, mientras que las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Se definió estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$, utilizando pruebas de dos colas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 11.1.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y las normativas éticas vigentes.

RESULTADOS

Se incluyeron en nuestro estudio 348 pacientes en prevención primaria que no recibían tratamiento hipolipemiante. La edad media fue $55,6 \pm 12,2$ años y el 45,4% eran hombres. El 8,1% y el 40,2% mostraron antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 o hipertensión arterial, respectivamente. El valor medio de colesterol total fue $242,5 \pm 51,9$ mg/dL. Las características de la población pueden observarse en la Tabla 1.

El 82,8% ($n = 288$) de la población tenía las características adecuadas para poder estimar el puntaje de riesgo. Al analizar esta subpoblación, el 37,9%, 14,2%, 32,6% y 15,3% de los pacientes fueron clasificados como de riesgo bajo, "límitrofe", moderado o alto, respectivamente.

En el 17,2% ($n = 60$) de la población no se pudo estimar el puntaje de riesgo. Los motivos fueron: una edad menor a 40 años ($n = 37$), la presencia de hipercolesterolemia grave, colesterol total >320 mg/dL, ($n = 20$) o ambas condiciones ($n = 3$).

En total, 29,8%, 36,8% y 53,2% de los pacientes mostraron un valor de Lp(a) ≥ 50 mg/dL, PAC, o un pCAC > 0 , respectivamente. El 17,5% y 8,3% de los sujetos tenía un pCAC ≥ 100 o ≥ 300 , respectivamente. Sólo 5 pacientes mostraron un pCAC ≥ 1000 .

Los pacientes con niveles elevados de Lp(a) mostraron mayores valores de colesterol total, C-LDL, C-HDL y apolipoproteína B, en comparación con los sujetos con niveles bajos. Los pacientes con PAC tuvieron mayor edad y mostraron más frecuentemente hipertensión arterial en comparación a los pacientes sin aterosclerosis carotídea. Finalmente, los individuos con un pCAC > 0 mostraron más frecuentemente la mayoría de los factores de riesgo evaluados (incluyendo la edad, el sexo masculino, los valores lipídicos, la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial) en comparación a los pacientes con un pCAC = 0. Las características de la población según la presencia o ausencia de los moduladores de riesgo pueden observarse en la Tabla 2.

En la subpoblación que pudo estratificarse mediante el puntaje de riesgo ($n = 288$), el 27,2% tenían niveles de Lp(a) ≥ 50 mg/dL, con una mediana de 25 (9,9-57,7) mg/dL. El 55,9% y el 39,2% de los sujetos tenían un pCAC > 0 o PAC, respectivamente. Además, en el 18,9% y el 29,6% de los pacientes se observó un

Tabla 1. Características de la población incluida en el estudio.

Variables continuas, media \pm DE o mediana (RIC)	n = 348
Edad, años	55,6 \pm 12,2
Tensión arterial sistólica, mmHg	130,4 \pm 16,5
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,4 \pm 5,0
Colesterol total, mg/dL	242,5 \pm 51,8
C-HDL, mg/dL	52,5 \pm 15,7
C-LDL, mg/dL	156,7 \pm 48,1
Triglicéridos, mg/dL	140,5 (88-201,5)
Apolipoproteína B, mg/dL	126,3 \pm 34,3
Creatinina, mg/dL	0,9 \pm 0,5
Puntaje de riesgo*, %	7,3 (3,2-15,2)
Variables categóricas, n (%)	
Sexo masculino	158 (45,4)
Tabaquismo activo	49 (14,1)
Diabetes mellitus tipo II	28 (8,1)
Hipertensión arterial	140 (40,2)
Obesidad	76 (22,4)
AHF	126 (36,3)
Estrato de riesgo*	
Riesgo bajo	109 (37,9)
Riesgo "límitrofe"	41 (14,2)
Riesgo intermedio	94 (32,6)
Riesgo alto	44 (15,3)

AHF: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz; C-HDL: colesterol HDL; C-LDL: colesterol LDL; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico 25-75.

*El puntaje utilizado fue el "ASCVD Risk Estimator" (American College of Cardiology/American Heart Association), y se pudo calcular en 288 pacientes.

pCAC ≥ 100 o \geq al percentil 75 esperado para su sexo y edad. La presencia de moduladores de riesgo en las diferentes categorías estimadas por el puntaje de riesgo cardiovascular puede observarse en la Figura 1. A pesar de no tener indicación de estatinas, una proporción importante de los sujetos de bajo riesgo ($n=109$) tenían moduladores de riesgo: Lp(a) ≥ 50 mg/dl el 25,7%; PAC el 22%; pCAC > 0 el 33%, pCAC \geq al percentil 75 para sexo y edad, el 33%.

En la subpoblación que no pudo estratificarse aplicando el puntaje de riesgo por tener una edad menor a 40 años y en los que el colesterol total era menor a 320 mg/dL ($n = 37$), la mediana de Lp(a) fue 18,6 (9,8-36,3) mg/dL, el 18,9% de los pacientes con un valor ≥ 50 mg/dL. El 8,1% y el 2,7% de los pacientes tenían un pCAC > 0 o PAC, respectivamente, con una prevalencia total de aterosclerosis subclínica del 11%. Vale la pena destacar que en los sujetos menores de 45 años y colesterol total <320 mg/dL ($n = 60$) la prevalencia de PAC fue de 18,3% mientras que el 10% tuvieron pCAC > 0 (ningún paciente mostró pCAC

Tabla 2. Características de la población según la presencia o no de los moduladores de riesgo

Variables continuas, media ± DE o mediana (RIC)	Lp(a) <50 mg/dL (n = 244)	Lp(a) ≥50 mg/dL (n = 104)	Sin placa carotídea (n = 220)	Con placa carotídea (n = 128)	PCAC = 0 (n = 163)	PCAC > 0 (n = 185)
Edad, años	54,3 ± 13,2	56,5 ± 12,6	52,6 ± 12,2	62,4 ± 11,1*	51,2 ± 12,9	60,6 ± 11,1*
Tensión arterial sistólica, mmHg	127,6 ± 16,8	130,5 ± 17,6	127,4 ± 15,6	136,1 ± 16,9*	126,1 ± 15,9	134,6 ± 16,2*
Índice de masa corporal, kg/m ²	26,9 ± 4,9	26,7 ± 4,0	27,1 ± 5,3	27,6 ± 4,6	26,1 ± 4,3	28,3 ± 5,4*
Colesterol total, mg/dL	242 ± 53,4	271,2 ± 57,6*	238,4 ± 47,9	247,2 ± 57	233,8 ± 40,6	248,4 ± 58,7*
C-HDL, mg/dL	52 ± 15,6	56,9 ± 16,1*	52,6 ± 16	53 ± 15,3	55,1 ± 16,9	50,1 ± 14,4*
C-LDL, mg/dL	156,4 ± 47,9	178,6 ± 59,4*	152,9 ± 43,6	160,9 ± 54	149,2 ± 35,9	161,6 ± 55,5*
Triglicéridos, mg/dL	132,5 (83,5-194,5)	141,5 (88-197)	135,5 (87-207)	145 (89-195)	121,5 (84,5-185,5)	152 (93-218)*
Apolipoproteína B, mg/dL	123,7 ± 35,3	137,5 ± 33,1*	123,8 ± 32,2	128,7 ± 37,4	119,7 ± 27,9	131,2 ± 38,7*
Creatinina, mg/dL	0,92 ± 0,6	0,84 ± 0,2	0,84 ± 0,2	0,95 ± 0,7	0,85 ± 0,2	0,91 ± 0,6
Variables categóricas, %						
Sexo masculino	47,1	34,4	44,1	45,9	37,8	50,8*
Tabaquismo activo	13,1	14,1	12,6	15,6	12,2	15,1
Diabetes mellitus tipo II	7,2	7,8	8,1	7,4	4,3	10,9*
Hipertensión arterial	34,0	35,9	32,9	55,6*	26,8	53,9*
Obesidad	22,7	17,5	23,4	20,9	15,8	27,9*
AHF	35,3	42,2	32,5	38,3	36,7	34,1

AHF: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz; C-HDL: colesterol HDL; C-LDL: colesterol LDL; DE: desviación estándar; Lp(a): lipoproteína(a); pCAC: puntaje de calcio arterial coronario; RIC: rango intercuartílico 25-75.

*p<0,05

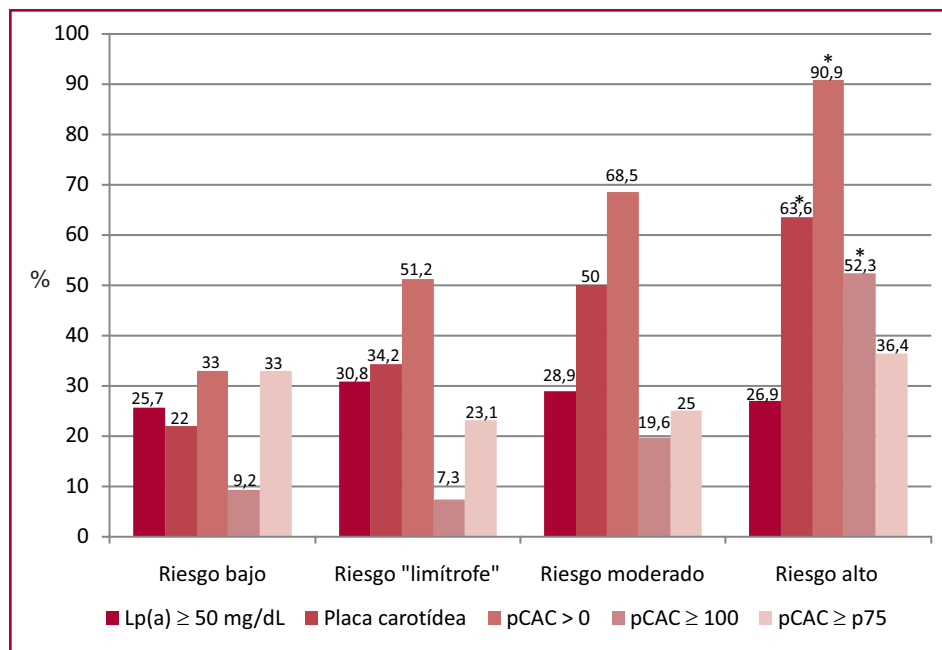


Fig. 1. Prevalencia de los moduladores de riesgo en las diferentes categorías de riesgo cardiovascular (n = 288). *p<0,05

Lp(a): Lipoproteína(a); p75: percentil 75; pCAC: Puntaje de calcio arterial coronario

≥100). La prevalencia total de ateromatosis subclínica en sujetos menores de 45 años fue del 23%. La representación gráfica de la prevalencia de los moduladores del riesgo cardiovascular en dicha subpoblación puede observarse en la Figura 2.

En la subpoblación que no pudo estratificarse aplicando el puntaje de riesgo por tener hipercolesterolemia grave (n = 23), la mediana de Lp(a) fue 54,3 (20-72) mg/dL, el 55% de los pacientes con un valor ≥50 mg/dL. Asimismo, el 91,3% y el 65,2% de los pacientes tenían

un pCAC >0 o PAC asociada, respectivamente. Además, el 25% y el 66,7% de los pacientes mostraron un pCAC ≥ 100 o \geq al percentil 75 esperado para su edad. La representación gráfica de la prevalencia de los moduladores del riesgo cardiovascular en dicha subpoblación puede observarse en la Figura 3.

Del total de pacientes con PAC, el 75,8% tenía un pCAC >0. Por otro lado, de todos los pacientes con un pCAC >0, el 52,4% tenía PAC. La concordancia entre los dos métodos para determinar la presencia de ateromatosis subclínica fue discreta ($\kappa = 0,33$), tanto en hom-

bres ($\kappa = 0,35$) como en mujeres ($\kappa = 0,30$). Por otro lado, la concordancia fue discreta ($\kappa = 0,29$) en los sujetos con una edad mayor o igual a 40 años y moderada ($\kappa = 0,45$) en los pacientes más jóvenes.

La estratificación inicial basada en los datos clínicos y en el puntaje de riesgo mostró que el 33% ($n = 115$) de la población sería candidata a recibir estatinas. Sin embargo, al considerar la presencia de moduladores de riesgo, 110 pacientes (47,2%) que inicialmente no eran candidatos para recibir hipolipemiantes cambiarían la indicación (Figura 4).

Fig. 2. Prevalencia de moduladores de riesgo en los pacientes con una edad menor a 45 años ($n = 60$).

Lp(a): Lipoproteína(a); pCAC: Puntaje de calcio arterial coronario.

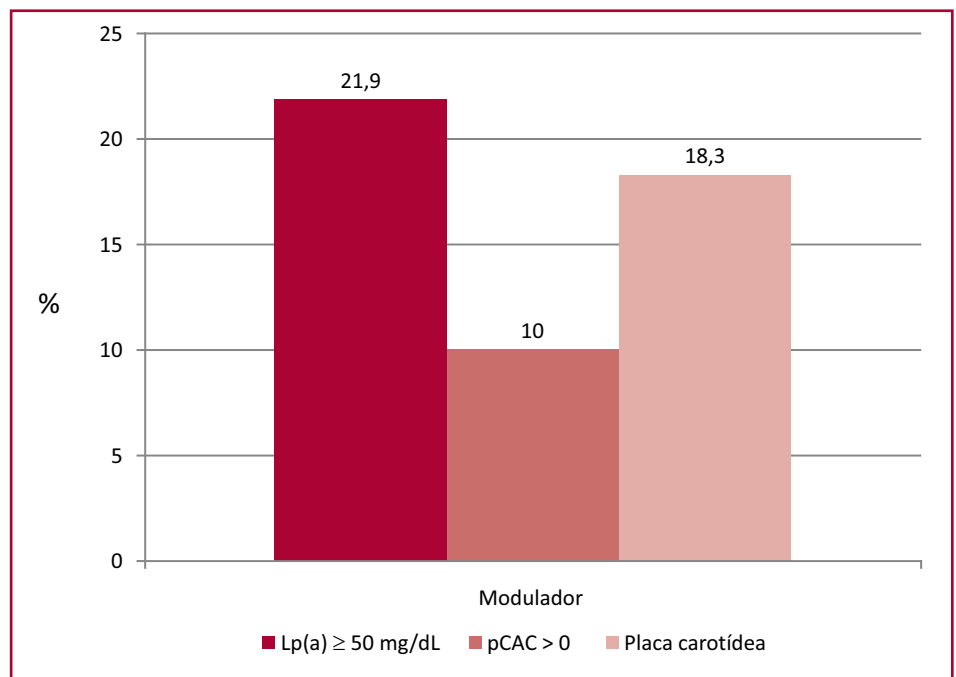
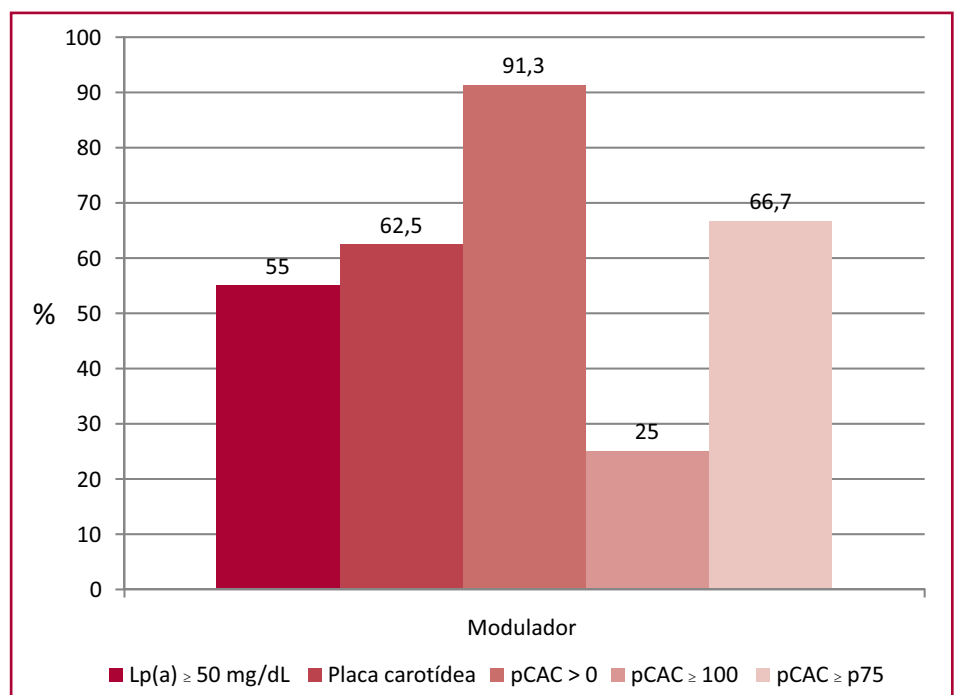


Fig. 3. Prevalencia de moduladores de riesgo en los pacientes con hipercolesterolemia severa (>320 mg/dL, $n = 23$).

Lp(a): Lipoproteína(a); p75: percentil 75; pCAC: Puntaje de calcio arterial coronario



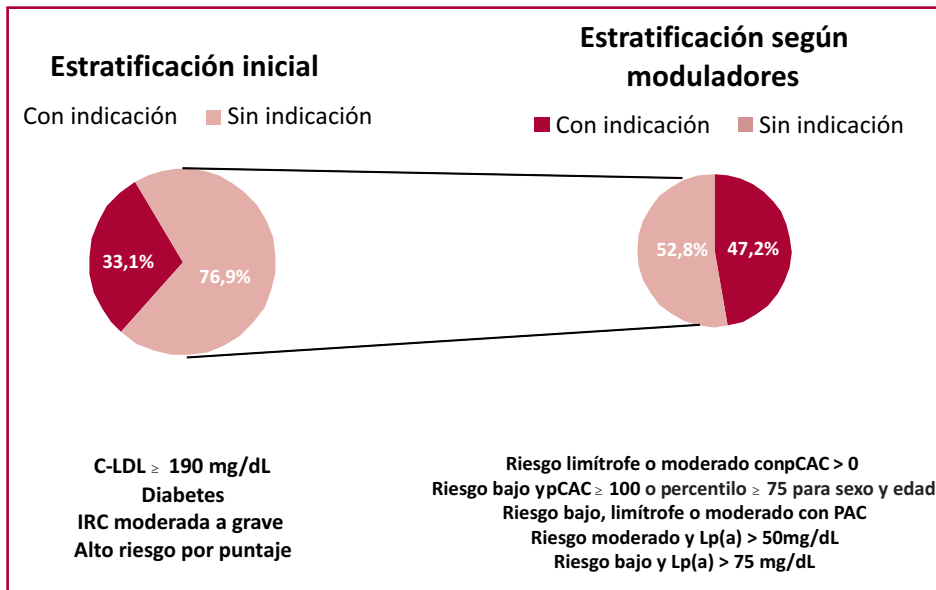


Fig. 4. Indicación de estatinas según la estratificación inicial y luego de la pesquisa de los moduladores de riesgo. pCAC: Puntaje de calcio arterial coronario; IRC: insuficiencia renal crónica; Lp(a): Lipoproteína(a); PAC: placa aterosclerótica carotídea.

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo expone las limitaciones de estimar el riesgo cardiovascular basándonos exclusivamente en un puntaje de riesgo, ya que muchos pacientes, jóvenes o con un puntaje de riesgo bajo, tenían ateromatosis subclínica o niveles elevados de lipoproteína(a).

En nuestro estudio, no se pudo aplicar el puntaje de riesgo en 37 sujetos con una edad menor a 40 años que no eran portadores de hipercolesterolemia grave. En los 60 pacientes menores de 45 años, a pesar de tener disponible el resultado del pCAC, no fue factible la evaluación del percentil > 75 por sexo y edad, ya que los estudios epidemiológicos no reportaron los percentiles en ese grupo etario. Contar con estos resultados es clínicamente relevante ya que, aproximadamente, entre el 3% y el 10% de los síndromes coronarios agudos ocurren en pacientes muy jóvenes. (18) A pesar de estos resultados, el riesgo cardiovascular es a menudo subestimado en esta población. Los pacientes muy jóvenes que debutan con enfermedad coronaria muestran una alta prevalencia de sobrepeso, tabaquismo e hiperlipidemia. (19) Nuestros datos mostraron que aproximadamente uno de cada 4 a 5 sujetos menores a 45 años tenían ateromatosis subclínica (18% PAC, 10% pCAC>0). Hallazgos similares fueron reportados recientemente por Razavi y col., en cuyo estudio uno de cada diez jóvenes en la población general y uno de cada tres jóvenes con factores de riesgo tradicionales tuvieron un pCAC elevado. (20) Además, un estudio de cohorte, que incluyó más de 13 000 sujetos de 30 a 49 años encontró una prevalencia de pCAC >0 de 20,6%. En el seguimiento alejado, el pCAC fue predictor independiente de eventos vasculares y mortalidad. (21) También, otro estudio evaluó la presencia de ateromatosis subclínica en una población muy joven (entre

14 y 40 años). La prevalencia de PAC fue de 5,2%, y más relevante aún, su presencia se asoció de forma independiente con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad en el seguimiento. (22)

Por otro lado, si bien nuestro trabajo mostró que, a mayor riesgo estimado con el puntaje de riesgo, mayor prevalencia de ateromatosis subclínica, un tercio de los pacientes clasificados como de “bajo riesgo” mostraron un pCAC >0 y uno de cada 5 sujetos tenía PAC. Similares resultados fueron reportados en estudios previos, en que entre el 20 y 30% de los pacientes clasificados como de “bajo riesgo” por varios puntajes mostraron PAC. (23,24) Asimismo, en los grandes estudios poblacionales, el porcentaje de pacientes de “bajo riesgo” que fueron reclasificados al considerar el pCAC osciló entre 11% y 15%. (25) Si bien los porcentajes son más bajos que los reportados en nuestro trabajo, hay que considerar que nuestra muestra de pacientes está constituida por individuos que consultaron para evaluar su riesgo cardiovascular, y que tenían una mayor prevalencia de factores de riesgo en comparación a la población general.

Es claro que los sujetos con hipercolesterolemia grave (muchos de ellos con hipercolesterolemia familiar), los cuales no se pudieron estratificar utilizando el puntaje de riesgo, constituyen una población de mayor riesgo cardiovascular. Si bien la presencia de moduladores de riesgo en esta población agrega información pronóstica, (26-29) no cambia la indicación inicial de administrar estatinas de alta intensidad. Nuestro trabajo mostró una alta prevalencia de moduladores de riesgo en esta subpoblación, en coincidencia con otras publicaciones. Solo menos del 9% de los pacientes con hipercolesterolemia grave no tenían ateromatosis coronaria subclínica, mientras que el 65% tenía compromiso aterosclerótico de ambos territorios.

La evidencia actual sugiere que la estimación del pCAC predice mejor los eventos cardiovasculares que la presencia de PAC. (30) Sin embargo, la concordancia entre ambas determinaciones para detectar ateromatosis subclínica fue baja en nuestro trabajo. En otras palabras, y coincidentemente con datos ya reportados por nuestro grupo, una ecografía Doppler carotídea “normal” no excluye la presencia de aterosclerosis subclínica coronaria y viceversa. (31) Además, nuestros hallazgos coinciden con los reportados por Moreyra y col., en que la concordancia entre los territorios coronario y carotídeo en sujetos en prevención primaria fue débil (κ 0,21). (32)

Otro hallazgo interesante de nuestro trabajo es que aproximadamente entre un 25 y 30% de los pacientes mostraron un nivel elevado de Lp(a), incluyendo al subgrupo de bajo riesgo. Excepto por el perfil lipídico, no hubo tampoco una asociación significativa entre los valores altos de Lp(a) y los factores de riesgo tradicionales. La asociación entre los valores elevados de Lp(a) y el mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular ha surgido de estudios epidemiológicos y genéticos. (33,34) La activación de mecanismos pro-aterogénicos, proinflamatorios y protrombóticos explicarían la asociación de esta lipoproteína con el incremento del riesgo cardiovascular. (35) Recientemente, un documento de posición europeo recomienda medir la concentración de Lp(a) al menos una vez en la vida en la población adulta. Sin terapias específicas para reducir los niveles de Lp(a), dicho consenso recomienda contrarrestar el nivel elevado de Lp(a) mediante el control temprano e intensivo de los factores de riesgo, fundamentalmente el tratamiento de la hipertensión arterial y la reducción del C-LDL. (17)

Adicionalmente, varias guías de prevención cardiovascular recomiendan la pesquisa de ateromatosis subclínica, fundamentalmente en los pacientes con “riesgo intermedio”, como un medio útil para reclasificar a los pacientes. (11,14, 16). El principal objetivo de la reclasificación es identificar mejor a los pacientes que se beneficiarán con el uso de estatinas. Las guías, recomendaciones y consensos de lípidos también utilizan la detección de moduladores de riesgo para recomendar metas de C-LDL y la intensidad del tratamiento hipolipemiante. (11-16) Nuestro trabajo mostró que un 47,2% de los sujetos que inicialmente no eran candidatos para recibir estatinas, lo fueron al ser reclasificados mediante la detección de moduladores de riesgo. Por lo tanto, utilizando está modalidad híbrida de evaluación del riesgo vascular, recomendaríamos la indicación de estatinas en el 65% de nuestra muestra poblacional. A nuestro criterio, y considerando nuestros resultados, la pesquisa de moduladores de riesgo debería ser considerada también en los estratos de riesgo bajo.

Finalmente, la estrategia de estimar el riesgo cardiovascular basada en los puntajes de riesgo prácticamente no fue evaluada en ensayos clínicos aleatorizados. Recientemente, un estudio mostró que

la estratificación de riesgo basada en el pCAC, en comparación a una estrategia basada en el puntaje de riesgo, puede ser más eficiente, personalizada, rentable y motivadora para el inicio y mantenimiento de estatinas en pacientes en prevención primaria. (36) Si esto además se traduce en una reducción de eventos cardiovasculares se está evaluando en un gran ensayo a largo plazo. (37)

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. Por un lado, en este trabajo sólo se utilizó el puntaje de riesgo recomendado por las guías norteamericanas. La aplicación de otras funciones de riesgo podría cambiar los resultados. Por otro lado, los criterios para considerar las indicaciones de estatinas fueron seleccionados por el grupo de investigadores, basándonos en varias guías locales e internacionales vigentes. Finalmente, dado el diseño observacional de nuestro trabajo, es esperable la presencia de sesgos y confundidores.

CONCLUSIÓN

La presencia de moduladores de riesgo fue frecuente en esta población en prevención primaria, incluso en los sujetos de bajo riesgo o en los individuos jóvenes. Considerar la pesquisa simultánea de varios moduladores de riesgo podría optimizar la estratificación inicial de nuestros pacientes y reconsiderar el tratamiento con estatinas.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Graham IM, Di Angelantonio E, Vissersen F, De Bacquer D, Ference BA, Timmis A, et al. Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE): JACC Focus Seminar 4/8. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:3046-57. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.052>.
2. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, Smith Jr SD, Sperling LS, Virani SS, et al. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2019;139:e1162-77. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000638>.
3. Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. *Ann Epidemiol* 2009;19:711-7. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.05.005>.
4. Elosua R. Cardiovascular risk functions: usefulness and limitations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67:77-9. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.09.012>.
5. Verma KP, Inouye M, Meikle PJ, Nicholls SJ, Carrington MJ, Marwick TH, et al. New Cardiovascular Risk Assessment Techniques for Primary Prevention: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80:373-87. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.015>.
6. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-7. <http://doi.org/cx9xd9>.
7. Nicolaidis AN, Panayiotou AG, Griffin MG, Tyllis T, Bond D, Georgiou N, et al. Arterial Ultrasound Testing to Predict Atherosclerotic Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79:1969-82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.352>.

8. Budoff MJ, Young R, Burke G, Carr JJ, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J* 2018; 39:2401-08. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy217>.
9. Abuzaid A, Saad M, Addoumeh A, Ha LD, Elbadawi A, Mahmoud AN, et al. Coronary artery calcium score and risk of cardiovascular events without established coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2021; 32:317-28. <http://dx.doi.org/10.1097/MCA.0000000000000974>.
10. Jawi MM, Frohlich J, Chan SY. Lipoprotein(a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein(a) Molecule. *J Lipids* 2020;2020:3491764. <https://doi.org/10.1155/2020/3491764>.
11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-e1143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
13. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD- EPI) creatinine equation: More accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010;55:622-7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.02.337>.
14. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-37. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab154>.
15. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Consensos y Normas. Uso apropiado de estatinas en Argentina: documento de posición. *Rev Argent Cardiol* 2018;86(Sup.1):1-13.
16. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Covington AM, DePalma SM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1366-418. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.006>.
17. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:3925-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>.
18. Davidson L, Wilcox J, Kim D, Benton S, Fredi J, Vaughan D. Clinical features of precocious acute coronary syndrome. *Am J Med* 2014;127:140-4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.09.025>.
19. Liu Q, Shi RJ, Zhang YM, Cheng YH, Yang BS, Zhang YK, et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of premature acute myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1012095. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1012095>.
20. Razavi AC, Mortensen MB, Blaha MJ, Dzaye O. Coronary artery calcium testing in young adults. *Curr Opin Cardiol* 2023;38:32-8. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000001006>.
21. Reese JA, Roman MJ, Deen JF, Ali T, Cole SA, Devereux RB, et al. Subclinical atherosclerosis in adolescents and young adults and the risk of cardiovascular disease: The Strong Heart Family Study (SHFS). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32:1863-71. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.04.024>.
22. Javadi A, Mitchell JD, Villines TC. Predictors of coronary artery calcium and long-term risks of death, myocardial infarction, and stroke in young adults. *J Am Heart Assoc* 2021;10(22): e022513. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022513>.
23. Coll B, Betriu A, Feinstein SB, Valdivielso JM, Zamorano JL, Fernández E. The role of carotid ultrasound in assessing carotid atherosclerosis in individuals at low-to-intermediate cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66:929-34. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.05.030>.
24. Masson W, Lobo M, Huerín M, Molinero G, Manente D, Pángaro M, et al. Estratificación del riesgo cardiovascular con diferentes puntajes de riesgo en prevención primaria y sus implicaciones en la indicación de estatinas. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:480-6. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v82.i6.4527>.
25. Lluberas N. Score de calcio coronario en la estratificación de riesgo cardiovascular. *Rev Urug Cardiol* 2019;34:341-8. <https://doi.org/10.29277/cardio.34.3.23>.
26. Bea AM, Civeira F, Jarauta E, Lamiquiz-Moneo I, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V, et al. Association Between the Presence of Carotid Artery Plaque and Cardiovascular Events in Patients With Genetic Hypercholesterolemia. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:551-8. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.01.023>.
27. Gallo A, Pérez de Isla L, Charrière S, Vimont A, Alonso R, Muñoz-Grijalvo O, et al. The Added Value of Coronary Calcium Score in Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:2414-24. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.06.011>.
28. Alonso R, Andrés E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimón L, López-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1982-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.063>.
29. Mattina A, Giammanco A, Giral P, Rosenbaum D, Carrié A, Cluzel P, et al. Polyvascular subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia: The role of cholesterol burden and gender. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019;29:1068-76. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.06.015>.
30. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002262. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002262>.
31. Siniawski D, Masson W, Bluro I, Falconi M, Pérez De Arenaza D, De Stefano L, et al. Precisión diagnóstica del espesor íntima-media carotídeo para la detección de aterosclerosis coronaria. Utilidad en la práctica clínica. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:136-43. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i2.2114>.
32. Moreyra E Jr, Moreyra C, Tibaldi MA, Crespo F, Arias V, Lepori AJ, et al. Concordance and prevalence of subclinical atherosclerosis in different vascular territories. *Vascular* 2020;28:285-294. <http://dx.doi.org/10.1177/1708538119894178>.
33. Forbes CA, Quek RG, Deshpande S, Worthy G, Wolff R, Stirk L, et al. The relationship between Lp(a) and CVD outcomes: a systematic review. *Lipids Health Dis* 2016;15:95. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0258-8>.
34. Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, Rasheed A, Taleb A, Imran A, et al. Apolipoprotein(a) isoform size, lipoprotein(a) concentration, and coronary artery disease: A mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:524-33. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30088-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30088-8).
35. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clin Chem* 2021;67:154-66. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa247>.
36. Muhlestein JB, Knowlton KU, Le VT, Lappe DL, May HT, Min DB, et al. Coronary Artery Calcium Versus Pooled Cohort Equations Score for Primary Prevention Guidance: Randomized Feasibility Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:843-55. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.11.006>.
37. Effectiveness of a Proactive Cardiovascular Primary Prevention Strategy, With or Without the Use of Coronary Calcium Screening, in Preventing Future Major Adverse Cardiac Events (CorCal). Acceso el 11/01/2023 desde: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03439267>.