



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL
CENTER I.A.P.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE RIESGO
CARDIOVASCULAR EN MEXICANOS (MARC-1)

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. ALAIN SANCHEZ RODRIGUEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOAQUIN JOYA GALEANA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ



Ciudad Universitaria

Julio 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

DR. AQUILES R. AYALA RUIZ

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

Centro Médico ABC

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Centro Médico ABC

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. JOAQUIN JOYA GALEANA

Asesor de tesis

Endocrinólogo

Centro Médico ABC

Agradecimientos

A todos los involucrados en el protocolo MARC-1 y los centros que lo integran, porque creyeron en él cuando parecíamos unos locos hablando de cosas imposibles. Gracias por porque juntos hemos construido castillos sobre las nubes y aún hay mucho trabajo por hacer.

A mi padre, por ser maestro y amigo desde el principio en este camino sin retorno llamado medicina, a quien hoy en día como colega he tenido la fortuna de enseñar y ayudar, nunca podré retribuirte todo lo que has hecho y sigues haciendo por mí, espero que la vida me permita regresarte al menos un poco. Porque en ti siempre encontré consuelo y sabiduría para vencer los obstáculos más formidables.

A mi madre, por preocuparse por mí, y siempre estar pendiente de cubrir hasta las mínimas necesidades cotidianas para que las carencias no significaran un lastre en el trayecto a la consolidación de los sueños, por sus bendiciones y buenos deseos, porque a veces a pesar de no estar siempre de acuerdo y no entender las cosas que hago siempre has estado ahí tras bambalinas.

A mi hermano, por ser cómplice y cercano compañero en las travesuras más locas desde la infancia, porque siempre intenté ser la mejor versión de mí mismo para generar un modelo del que pudieras aprender, y un camino que pudieras seguir, siempre estaré de tu lado, aunque las adversidades generen la ilusión de distanciarnos.

A mis compañeros de la residencia, con mención honorífica a Valentín, Cristina, Joe, Diego, Toñito, Arturo, Álvaro, Mariam. Porque, aunque últimamente me vuelven loco, han sido mis hermanos en la etapa más compleja de la vida hasta ahora. Porque ha sido un honor estar junto a ustedes y reír, ganar y también perder en la lucha por salvar vidas. Gracias por enseñarme más de lo que soñé, dentro y fuera de los pasillos del hospital.

Al Dr. Moreno, porque su puesto de jefe de curso es insuficiente para describir su papel real en nuestras vidas, por ser el maestro, guía y padre de todos nosotros. Por estar de nuestro lado en el peor de los holocaustos, cuando parecía que nadie más estaba. Por imprimir pasión y experiencia las decisiones más críticas y hacer tuyas también nuestras batallas. Por arriesgarse a aceptar a un total desconocido para integrarse su maravilloso y utópico programa de residencias.

A mis maestros, por compartir visiones similares o diferentes de la medicina, la ciencia y la vida. Por facilitarme las herramientas para explotar los recursos de las áreas más profundas del conocimiento. Por enseñarme y darme las respuestas - pero, sobre todo - por no hacerlo para fortalecer mi propia curiosidad.

A mis amigos, porque a pesar de mis excentricidades y negligencias, siempre me han dado más de lo que yo podré regresarles jamás, por regalarme pedacitos de tiempo, energía y de vida sin esperar nada a cambio y no dispersarse durante los momentos difíciles, son de verdad seres humanos extraordinarios.

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	5
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	6
Estratificación del riesgo cardiovascular	6
Limitaciones de los modelos predictivos: concordancia y rendimiento en población mexicana.	8
Asociaciones entre el riesgo cardiovascular estimado y otros factores de riesgo.	8
Planteamiento Del Problema	9
Justificación	9
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Diseño del estudio	11
Criterios de inclusión	11
Criterios de exclusión	11
Criterios de inclusión para las ramas y sub análisis correspondientes	11
Universo de estudio	11
Centros hospitalarios incluidos hasta julio de 2017	12
Duración del estudio	12
Metodología y procedimientos generales	12
Aspectos éticos	13
Recursos humanos, físicos y financiamiento	14
Análisis estadístico	14
Pasos para el análisis de recalibración	15
Cálculo del tamaño de la muestra	15
RESULTADOS	17
Características generales, demográficas y organización por centro.	17
Prevalencia de factores de riesgo clásicos	18
Ecuaciones de riesgo cardiovascular y estratificación del riesgo cardiovascular.	19
Análisis de concordancia y rendimiento de las escalas de riesgo cardiovascular.	21
Desempeño diagnóstico, recalibración de las ecuaciones y propuesta de ecuación de riesgo MARC-1.	22
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS	30

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: El protocolo *Mexican multicentric study Assessment on Risk for Cardiovascular diseases* (MARC-1) con número de registro ABC-16-25 es un estudio multicéntrico que estudia FRCV clásicos y no clásicos en mexicanos de 5 centros y 3 regiones geográficas desde enero de 2013 hasta Julio de 2017 con sede coordinadora en el CMABC. Utiliza modelos predictivos generados de cohortes prospectivas como el estudio Framingham y cohortes multiétnicas en Estados Unidos y otros países como las del Framingham Risk Score - Coronary Heart Disease (FRS-CHD), la del por la American College of Cardiology y American Heart Association (ACC/AHA 2013) y el puntaje europeo Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE). Se desconoce la capacidad de estratificación del riesgo, la concordancia, el rendimiento global para discriminar EAC de los puntajes calculados por estos modelos predictivos en mexicanos asintomáticos.

Objetivos: Estimar la prevalencia de FRCV, y calcular el riesgo estimado a 10 años para EAC, calcular la correlación, la concordancia y recalibración del puntaje de cada una de las ecuaciones y comparar su rendimiento para discriminar EAC prevalente en sujetos mexicanos asintomáticos.

Material y Métodos: Estudio transversal multicéntrico e interinstitucional que incluye pacientes del estudio MARC-1 en sujetos asintomáticos en evaluados en consulta externa en 5 centros para evaluación rutinaria de FRCV. Se obtuvieron variables demográficas, antropométricas, clínicas y estudios de laboratorio que incluyen perfil de lípidos y elementos suficientes para el diagnóstico de síndrome metabólico por criterios ATP III. Definimos EAC prevalente documentada en interrogatorio y expediente clínico. El riesgo a 10 años fue calculado mediante las ecuaciones originales de riesgo FRS-CHD, ACC/AHA 2013 y SCORE. Las ecuaciones con mejor desempeño en la estratificación y concordancia fueron sometidas a un proceso de calibración mediante la construcción de modelos de regresión lineal múltiple que incluye la obtención de coeficientes beta de los ítems y otras variables asociadas a síndrome metabólico. El rendimiento de las ecuaciones y los puntajes obtenidos mediante los ítems originales y sus combinaciones tras la recalibración fueron evaluados mediante la comparación de sus áreas bajo la curva (AUC) para discriminar EAC. El grado de acuerdo fue estimado de forma categórica mediante el índice de Kappa (K) y lineal con coeficientes de correlación intraclase (ICC).

Resultados: Incluimos 2598 pacientes con edad promedio de 48 (DE \pm 16) años, IMC 28.05 (DE \pm 5.0) Kg/m². Los FRCV más prevalentes fueron Sobrepeso y obesidad (71%), LDL \geq 100mg/dL (67%), sexo masculino (57.9%), triglicéridos \geq 150mg/dL (46%). La prevalencia de Síndrome metabólico por criterios ATP III de 19.03% y la prevalencia de EAC 2.02%. El riesgo calculado a 10 años e IC95% fue para FRS = 4.97% (4.68 - 5.24%); ACC/AHA 2013 = 5.02% (4.64 - 5.40%); SCORE = 1.00% (0.6 - 0.8%). La proporción de pacientes de alto riesgo para FRS-CHD, ACC/AHA 2013, SCORE fue de 3.9, 19.2 y 0.6%, respectivamente. La concordancia observada para la clasificación de riesgo alto entre FRS-CHD vs. ACC/AHA 2013 $k=0.29$, ($p<0.001$) y un CCI = 0.87 (IC 95% 0.85 - 88, $p<0.001$); FRS-CHD vs. SCORE $k=0.08$ ($p<0.001$) y CCI = 0.51 (IC 95% 0.19 - 0.68, $p<0.001$); ACC/AHA 2013 vs. SCORE, kappa 0.08, $p<0.001$ y un ICC = 0.48 (IC95% 0.28 - 0.61, $p<0.001$), global ICC = 0.78 (IC 95% 0.67 - 0.84, $p<0.001$). Las AUC para EAC fueron para: AUC_{FRS-CHD} = 0.84 (0.77 - 0.91); AUC_{ACC/AHA 2013} = 0.81 (0.69 - 0.92); AUC_{SCORE} = 0.80 (0.70 - 0.89). Los modelos nuevos de ACC/AHA 2013 tras añadir circunferencia de cintura (AUC_{ACC/AHA2013waist}=0.83) y recalibración de todos los ítems (AUC_{ACC/AHA 2013(MEX)}=0.864) y el modelo nuevo propuesto (AUC_{MARC}=0.886) tuvieron una AUC mayor que la ecuación ACC/AHA 2013 original ($p=0.02$). Las ecuaciones FRS-CHD y SCORE sin mejoría significativa tras la recalibración.

Conclusiones: Los factores con mayor prevalencia fueron obesidad, alteraciones en los lípidos y sexo masculino. La ecuación AHA/ACC 2013 tuvo mejor desempeño y además tuvo una elevada concordancia con FRS-CHD. La recalibración del puntaje original y el diseño del nuevo puntaje MARC podrían ser mejores que las ecuaciones originales en nuestra población. Estudios prospectivos deberían mejorar la capacidad predictiva para desenlaces en el seguimiento y recalibración del riesgo estimado a 10 años.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

En 2007, la mortalidad atribuible a cardiopatía isquémica o enfermedad arterial coronaria (EAC) se estimó en 53.1 por cada 100 mil habitantes, representando un 10.9% de la mortalidad global en México, de las cuales el 26.1% corresponden a sujetos mayores de 65 años. En la actualidad las proporciones epidémicas que han alcanzado las enfermedades cardiovasculares han incrementado significativamente los costos de salud y flagelando a población económicamente activa.^{1,2}

La principal estrategia para disminuir la carga producida por la EAC es la prevención primaria y secundaria. La evaluación clínica de pacientes con sospecha o diagnóstico conocido de EAC en la actualidad incluye la estratificación del riesgo para eventos coronarios agudos y las medidas diagnósticas y terapéuticas están dirigidas al grupo de riesgo en particular, esta estrategia permite optimizar la atención de pacientes con alto riesgo y es el pilar fundamental en el tamizaje de pacientes en cualquier escenario clínico.

Estratificación del riesgo cardiovascular

La construcción de modelos de riesgo de aparición de un suceso es de gran importancia en investigación médica y la práctica clínica diaria tanto para intentar conocer las variables que influyen en que se presente ese suceso, como para analizar el mecanismo que lo produce y para predecir su aparición. En el caso de las enfermedades cardiovasculares existen diversos modelos originados en cohortes prospectivas que cumplen la función de predecir la aparición de enfermedad coronaria, ictus, insuficiencia cardíaca y muerte por estas condiciones.^{3,4} El modelo desarrollado a partir de la cohorte de Framingham es considerado uno de los más adecuados y versátiles de la actualidad, sin embargo se han realizado propuestas similares en diversas áreas geográficas, así los múltiples esfuerzos por mejorar la estratificación de pacientes impulsó en 2013 la propuesta desarrollada por los organismos de *American College of Cardiology (ACC)* y *American Heart Association (AHA)*, la cual se incluye en las nuevas guías de tratamiento para sujetos en riesgo para EAC⁵, por otro lado algunos estudios han explorado la concordancia de dichas ecuaciones con resultados diversos en cuanto a la proporción de pacientes de alto riesgo, el grado de acuerdo y el rendimiento diagnóstico^{6,7}. La tabla 1 detalla algunas de las ecuaciones de riesgo cardiovascular más relevantes.

Tabla 1. Modelos predictivos de riesgo cardiovascular derivados de cohortes prospectivas.¶

Modelo predictivo	Año	Desenlace	Años	Categorías de riesgo (%)	Cohortes estudiadas/región geográfica
ACC/AHA 2013	2013	EAC, EVC	10	<7.5, ≥7.5%	ARIC, CARDIA, Framingham
Framingham Heart Study	1998		10	<10%, 10% a <20%, ≥20%	Framingham, EUA.
SCORE	2003	Muerte EC	10	<5%, ≥5%	12 cohortes europeas
Edinburgh BNF, ASSIGN, Framingham CVD	2005	EC	10	<10%, 10% a <20%, ≥20%	Edimburgo, Escocia
Primary CVD Risk Calculator	2011	EC	10	No definido	Reino Unido
Reynolds Risk Score		EC	10	No definido	Phys Health Study, EUA
JBS	2005	EC	10	<10%, 10% a <20%, ≥20%	Reino Unido
Q-RISK2-2011	2011	EC	10	<20% bajo, ≥ 20% alto	Reino Unido
American Heart Association CVD Risk	2008	EC	10	<20%, ≥20%	Framingham, EUA.
Progetto CUORE	1998	EC	10	5%, ≥20%	Italia
New Zealand EC Risk Charts	2008	EC	5	<10%, 10% a <15%, 15% a <20%, ≥20%	Nueva Zelanda
Australian EC Risk Charts	2009	EC	5	<10%, 10% a <15%, ≥15%	Australia
UKPDS Risk Engine	2001	EAC	10	<15%, ≥15% a <20%, ≥20% a <30%, ≥30%	UKPDS, Reino Unido
Framingham Heart Study (CHD)		EAC	10	<10%, 10% a <20%, ≥20%	Framingham, EUA.
PROCAM (Health Check)	2010	EAC	10	<10%, 10% a 20%, ≥20%	Muenster, Alemania
National Cholesterol Education Program (ATPIII)	2001	EAC (IM)	10	No definido	Framingham, EUA.
NHLBI				No definido	CARDIA, Framingham, ARIC, CHS, EUA

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ATP III: Adult Treatment Panel III; BNF, British National Formulary; EAC, Enfermedad arterial coronaria; EC, Enfermedad cardiovascular; EVC: enfermedad vascular cerebral; JBS, Joint British Societies; IM, Infarto al miocardio; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study. ¶ Modificado de *Circulation* 2013⁷

Los estudios realizados en sujetos hispanos con las ecuaciones disponibles han revelado las limitaciones de estos modelos predictivos en pacientes de diversos grados de riesgo y han sido motivo de discusión y no están exentos de controversia.^{8,9}, así algunos autores sugieren que la ecuación AHA/ACC 2013 podría sobre estimar el riesgo real y clasificar una mayor proporción de pacientes con riesgo alto para EAC y ASCVD.¹⁰ Además, vale la pena recordar que los modelos fueron en su mayoría desarrolladas en sujetos caucásicos, recientemente en cohortes multiétnicas con hispanos en Estados Unidos y otros países⁴, por lo que los resultados de la estimación al realizar el cálculo del riesgo en poblaciones latinoamericanas, y en el particular caso de México se trata de adaptaciones realizadas en poblaciones diferentes a la nuestra.

Limitaciones de los modelos predictivos: concordancia y rendimiento en población mexicana.

Algunos estudios en mexicanos sugieren que el comportamiento de las ecuaciones es diferente al resto de la población en la que se han aplicado, posiblemente AHA/ACC 2013 y Framingham podrían sobre estimar el riesgo, sin embargo, ésta y otras publicaciones sugieren ampliar la información disponible al respecto.⁹ Adicionalmente, existen pocas publicaciones que comparen e investiguen el grado de acuerdo de las ecuaciones, y hasta la fecha se desconoce si existe superioridad entre ellas.^{11,12} En Latinoamérica, en estudio publicado en 2015 en sujetos peruanos sugiere que la concordancia global de las ecuaciones es pobre.⁶ Los hallazgos previamente descritos contrastan con estudios realizados en mexicanos, donde la concordancia global se aproxima al 76% entre la ecuación de Framingham y el puntaje SCORE⁸ Nuestros propios resultados en el estudio realizado para el *2016 American College Of Physicians (ACP) meeting* revelaron una concordancia global de 87% entre ACC/AHA 2013 y Framingham.¹³ Estos resultados suponen que la población mexicana es completamente distinta al resto de los latinoamericanos. Posiblemente en mexicanos el grado de acuerdo sea mayor y ambas ecuaciones tengan un desempeño distinto al reportado en otras poblaciones latinoamericanas.

Asociaciones entre el riesgo cardiovascular estimado y otros factores de riesgo.

A pesar de lo anterior y a las múltiples limitaciones de los modelos predictivos vigentes, la relevancia de predecir la aparición de eventos cardiovasculares obliga a los clínicos y a los investigadores a utilizar las herramientas disponibles para mejorar la estratificación de los pacientes. Diversas propuestas encaminadas a esta tarea han mejorado el rendimiento diagnóstico y predictivo de las ecuaciones existentes al añadir más características a los modelos predictivos. Además, la evaluación de nuevos factores de riesgo clásicos y no clásicos nos han enseñado que la población con EAC es un grupo heterogéneo y dinámico y que la aterosclerosis –principal actor y objeto de estudio- goza de una complejidad que no ha sido descifrada en su totalidad y no corresponde a un proceso lineal en el que los lípidos, la antropometría o el grupo étnico no son suficientes para predecir la aparición de nuevos

eventos.^{14,15} Diversas teorías recientes abordan esta problemática con el estudio de nuevos factores de riesgo, algunos son aún desconocidos en población hispana y otros se han realizado fuera de Latinoamérica, dando entrada a la controversia y cuestionando su utilidad y validez. Y algunos otros han estudiado únicamente de forma experimental.^{16,17} En el mejor de los casos estas tendencias han sido estudiadas únicamente en población extranjera. Las nuevas características de riesgo como el estado de inflamación crónica, el calcio coronario, niveles de vitamina D y la calidad de vida son objetos de estudio que podrían superar algunas de las limitaciones de las herramientas actuales y por otro lado, responder a una pregunta que carece de suficientes respuestas en sujetos mexicanos, quienes como ya mencionamos, constituyen un grupo de alto riesgo que siempre se beneficiará de aumentar la evidencia de calidad disponible ya que con frecuencia ésta es inexistente.

Planteamiento Del Problema

Existe poca información del desempeño de las ecuaciones existentes para estimar y estratificar el riesgo cardiovascular en población mexicana, los datos existentes provienen en su mayoría de sujetos de ascendencia latina en otros países y en mexicanos la información es escasa. No existen estudios realizados en nuestro país que analicen la concordancia entre las ecuaciones de FRS, ACC/AHA 2013 y SCORE y los esfuerzos por recalibrar las ecuaciones en nuestro país son escasos.

Justificación

Proponemos realizar un estudio en sujetos mexicanos evaluados de forma ambulatoria con el objetivo de aumentar la información disponible sobre el comportamiento de las ecuaciones de estimación de riesgo cardiovascular. Aumentar la información disponible permitirá conocer el rendimiento en nuestra población, así como identificar características predictivas para alto riesgo cardiovascular. Los esfuerzos de este estudio podrían culminar en la identificación de nuevos factores de riesgo en mexicanos. El proyecto en cuestión es extremadamente viable, ya que contamos con los datos de numerosos pacientes recolectados para estudios similares realizados previamente y la metodología permite aumentar considerablemente la muestra y de forma adicional la infraestructura del CMABC permitiría el desarrollo de un estudio prospectivo si los resultados del proyecto MARC-1 son favorables.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- 1) Estimar el riesgo cardiovascular calculado a 10 años y la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en sujetos asintomáticos en 5 centros en México.

Objetivos secundarios

- 1) Describir los resultados obtenidos mediante los modelos predictivos de riesgo a 10 años con modelos de Framingham para enfermedad coronaria (CHD), ecuación del ACC/AHA 2013 y escala SCORE.
- 2) Estimar la concordancia y grado de acuerdo entre las diversas ecuaciones de riesgo cardiovascular.
- 3) Comparar el rendimiento de las ecuaciones y proponer un modelo predictivo de recalibración único para mexicanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio epidemiológico multicéntrico e inter institucional de corte transversal.

Criterios de inclusión del estudio MARC-1

- Ambos sexos.
- Mayores de 18 años.
- Expedientes con elementos suficientes para calcular el riesgo cardiovascular obtenido por la ecuación de Framingham y otros modelos predictivos.

Criterios de exclusión

- Expedientes incompletos
- Sujetos con padecimientos agudos con hospitalizaciones por comorbilidades graves, con deterioro de sus condiciones generales o ingreso a terapia intensiva.

Criterios de inclusión para las ramas y sub análisis correspondientes (opcionales)

- 1) Evaluación mediante el cuestionario de calidad de vida EQ-5D al momento de ser incluidos.
- 2) Sujetos que cuenten con los siguientes elementos realizados durante su evaluación o durante el año de su inclusión al protocolo:
 - a. Densitometría ósea
 - b. Angiotomografía de coronarias y score de calcio coronario
 - c. Ultrasonido de hígado y vías biliares.
 - d. Estudios de laboratorio adicionales como perfil de lípidos completo, reactantes de fase aguda y niveles séricos de calcio, hormona paratiroidea y vitamina D.

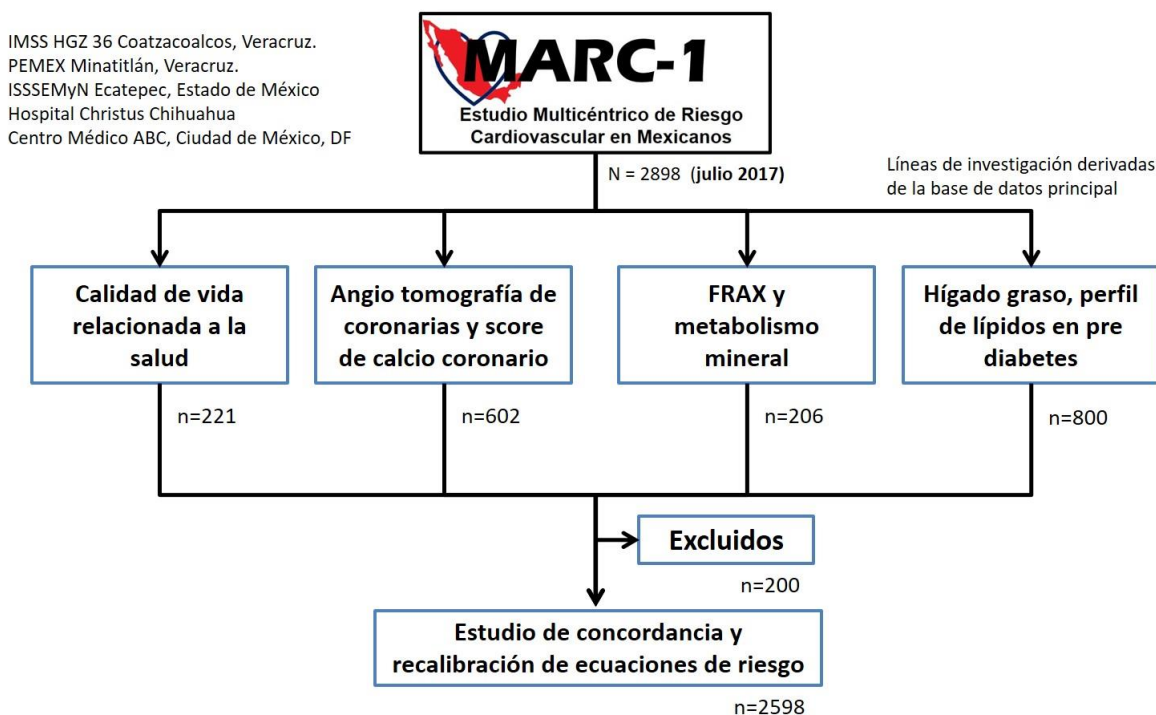
Universo de estudio

Incluye los datos de pacientes mexicanos adultos de cualquier sexo, que hayan sido evaluados en la consulta externa de salud ocupacional y/o medicina interna para tamizaje o seguimiento de condiciones crónicas y sujetos en hospitalización por procedimientos menores en situaciones no críticas.

Centros hospitalarios incluidos hasta julio de 2017

- 1) Hospital General de Zona Número 36, Coatzacoalcos, Veracruz. (IMSS)
- 2) Hospital Regional de Pemex Minatitlán, Veracruz. (PEMEX)

- 3) ISSEMyN Ecatepec, Estado de México. (Secretaría de salud)
- 4) Hospital Christus Muguerza del Parque, Chihuahua, Chihuahua. (Centro privado)
- 5) Centro médico ABC, México D.F. (Centro privado sin fines de lucro):
 - a. BRIMEX
 - b. Medicina preventiva
 - c. Pacientes de protocolo de FRAX® y riesgo cardiovascular



Duración del estudio

En el Centro médico ABC la recolección de datos se realizará de junio de 2016 a junio de 2017. Los demás centros iniciarán la recolección de datos de nuevos pacientes tras ser sometidos a los comités de bioética e investigación locales e institucionales.

Metodología y procedimientos generales

- 1) La base de datos del estudio multicéntrico se compone de los datos provenientes de 5 centros hospitalarios, la base de datos almacena en la actualidad numerosos pacientes que serán incluidos en el análisis final. Adicionalmente, una vez que cada centro sea anexado al estudio, se iniciará la inclusión de nuevos pacientes. Los datos de nuevos pacientes serán capturados en un formato de recolección diseñado especialmente para el estudio multicéntrico, los resultados de la totalidad de la población y los puntajes de riesgo cardiovascular es el tema de este proyecto de tesis.

- 2) Las características generales de todos los pacientes contienen la siguiente información: institución de adscripción y número de centro, nombre del paciente, dirección, lugar de residencia, teléfono, fecha de nacimiento, fecha de ingreso a la primera consulta de especialidad, tiempo de seguimiento, estado civil, ocupación, escolaridad, ingreso económico mensual, horas de sueño, medidas antropométricas (peso, talla), Tensión arterial, tabaquismo (índice tabáquico), alcoholismo, diagnósticos previos, hospitalizaciones previas, tratamiento farmacológico actual, presencia de enfermedades crónicas degenerativas (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, EAC).
- 3) Los detalles de la metodología de cada sub análisis se encuentran en los protocolos correspondientes y sometidos al comité de bioética en cada centro de forma local.
- 4) Los estudios de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, hemoglobina glucosilada y perfil de lípidos serán obtenidos de evaluaciones iniciales o recientes concordantes con el momento de la evaluación.
- 5) Los riesgos calculados mediante las ecuaciones de Framingham⁴, ACC/AHA 2013⁵ y SCORE¹⁸ serán calculadas de acuerdo a los algoritmos validados para las mismas y con las herramientas disponibles en los sitios web o aplicaciones para dispositivos móviles de cada una.⁷
- 6) Los datos de los diversos métodos de imagen se obtendrán de acuerdo a las especificaciones y estandarización de cada centro: densitometría ósea, angio tomografía de coronarias, score de calcio coronario, ultrasonido hepático.
- 7) Los pacientes incluidos en la rama de calidad de vida son sometidos a una evaluación independiente que incluye firma de consentimiento informado, entrevista y aplicación de un cuestionario de calidad de vida y depresión.
- 8) La calidad de vida con será evaluada con el instrumento EQ-5D validado en la población mexicana, el cual consta de 5 ítems y una escala análoga del dolor. A su vez se les aplicó el instrumento modificado de Beck para evaluar la depresión, el cual consta de 21 ítems, validado en la población mexicana. Para la evaluación de los hábitos de actividad física/sedentarismo se empleó el Global Physical Activity Questionnaire –GPAQ- 2.0 en versión española (OMS, 2012).
- 9) Los instrumentos validados de calidad de vida EQ-5D y riesgo de fracturas por FRAX® cuentan con autorización de los autores originales para su utilización en nuestro protocolo.

Aspectos éticos

- 1) El estudio de factores de riesgo para desarrollo de diabetes mellitus e hígado graso será realizado en las instalaciones del centro médico ABC en la clínica de BRIMEX y medicina preventiva.
- 2) Los datos en el centro médico ABC se obtendrán de forma retrospectiva por medio de revisión de expedientes y adición de pacientes a la base de datos principal.
- 3) El estudio MARC-1 cuenta con aprobación del comité de bioética con número de registro ABC-16-25

- 4) El protocolo de riesgo de fracturas fue registrado y aprobado con la clave: TABC-17.03.
- 5) El protocolo CRASH: riesgo cardiovascular en pacientes con hígado graso aprobado por el comité de bioética e investigación.

El proyecto cumple la normativa internacional y local de estudios de investigación en humanos, acorde con la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki. Las ramas principales y el estudio multicéntrico es considerado como investigación sin riesgo. La información se obtendrá la información revisión de expedientes clínicos.

En centros de IMSS HGZ 36 de Coahuila, PEMEX Minatitlán, Hospital Christus Chihuahua e ISSSEMYN Ecatepec, los nuevos pacientes sometidos a evaluación mediante cuestionarios y estudios de imagen y que suponen algún riesgo deberán firmar un consentimiento informado acorde a la normativa local. Una vez registrado el estudio multicéntrico, la clave obtenida será registrada en todos los documentos relacionados con el estudio, incluidos los consentimientos informados. Los datos obtenidos de este estudio son absolutamente confidenciales.

Recursos humanos, físicos y financiamiento

Humanos

Se requerirá la participación del investigador principal y los coordinadores de cada centro Centro médico ABC: Dr. Joaquín Gerardo Joya Galeana, Dr. Alain Sánchez Rodríguez, Dra. María Cristina Moreno del Castillo.

Otros centros: Dr. Aarón Humberto Cruz del Castillo, Dra. Katya Estefanía Bozada Gutiérrez, Dra. Reyna Maribel González Ramos, Dra. Andrea Gallardo Grajeda, Dr. Gabriel Contreras Buenrostro.

Financieros

Todos los procedimientos realizados en el estudio multicéntrico son autofinanciados.

Conflicto de intereses y vinculación con la industria farmacéutica.

Los investigadores involucrados no muestran conflicto de intereses. El estudio no cuenta con ninguna relación o financiamiento relacionado con la industria farmacéutica.

Análisis estadístico

Se utilizará estadística descriptiva para las variables numéricas que incluirá medidas de tendencia central y dispersión, media o mediana y desviación estándar o rangos intercuartiles (RIQ). Las variables categóricas serán representadas como frecuencias absolutas y relativas y probabilidades de riesgo con intervalos de confianza del 95%. Se utilizarán ecuaciones predictivas para riesgo cardiovascular estandarizadas obtenidas de cohortes prospectivas de Framingham, AHA/ACC 2013 y SCORE, las cuales estiman un resultado probabilístico expresado en porcentaje. Las pruebas de hipótesis para variables

lineales serán T de Student y Chi cuadrada para las variables categóricas. Las pruebas de correlación serán estimadas como coeficiente de Pearson (r). Analizaremos las categorías de grado de riesgo cardiovascular y mediante análisis bivariado identificaremos asociaciones con las variables en grupos creados de acuerdo a la categoría de riesgo cardiovascular con énfasis en sujetos de alto riesgo. Las variables identificadas con una $p < 0.2$ serán incluidas en la construcción de modelos de regresión logística multivariada y describiremos los resultados de diversos modelos, la fuerza de asociación expresada mediante Odds Ratios e intervalos de confianza del 95%. El análisis multivariado mediante la construcción de modelos de regresión logística binaria y regresión lineal multivariada. La concordancia será calculada mediante el índice Kappa y coeficiente de correlación intraclase (CCI). El rendimiento de las variables y pruebas diagnósticas para discriminar poblaciones blanco será estudiado con el cálculo de la sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud positiva (RVP) y negativa (RVN) y la construcción de curvas de características operativas del receptor (ROC) y las comparaciones de sus áreas bajo la curva (AUC).

Pasos para el análisis de recalibración

- 1) Las variables de síndrome metabólico y las ecuaciones de ACC/AHA 2013 y FRS-CHD y sus componentes individuales se sometieron a un análisis de regresión lineal múltiple para obtener los coeficientes de regresión no tipificados (coeficientes beta) y así, la influencia relativa de cada variable para explicar la varianza de las ecuaciones en la predicción de riesgo cardiovascular estimado. Las variables fueron recalibradas de acuerdo a su influencia relativa tras ser multiplicada por su coeficiente beta no estandarizado.
- 2) Posteriormente utilizamos diversas combinaciones de las variables de síndrome metabólico para recalibrar las ecuaciones con el objetivo de aumentar el AUC para discriminar EAC prevalente.
- 3) Finalmente, los componentes individuales con mejor desempeño fueron sometidos a modelos de regresión logística binaria para encontrar la mejor combinación para predecir EAC prevalente y la combinación de los elementos más potentes para predecir el desenlace de interés serán integrados en nuevas fórmulas de recalibración o generación de nuevos modelos predictivos.

Todas las pruebas de hipótesis tendrán un error alfa ajustado para una $p < 0.05$. La paquetería estadística utilizada será STATASE 11.0.

Cálculo del tamaño de la muestra

Muestreo no aleatorizado de pacientes subsecuentes durante el periodo de recolección de datos. El cálculo de tamaño de la muestra para diferencia de proporciones arroja un mínimo

de $n=100$ para un poder de 0.9. El cálculo de tamaño de muestra para pruebas diagnósticas para una precisión de 95% es de $n=101$. (figuras 1 y 2)

Figura1. Gráfica de tamaño de la muestra vs. Poder para diferencias de proporciones

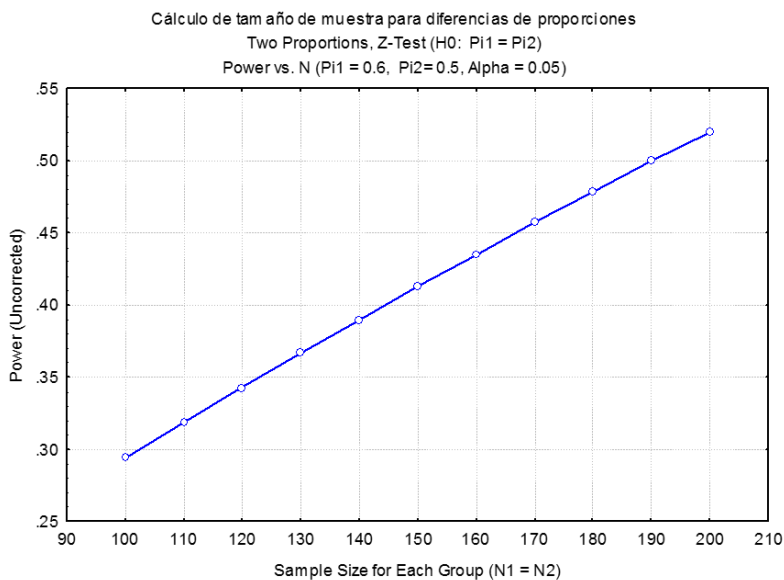
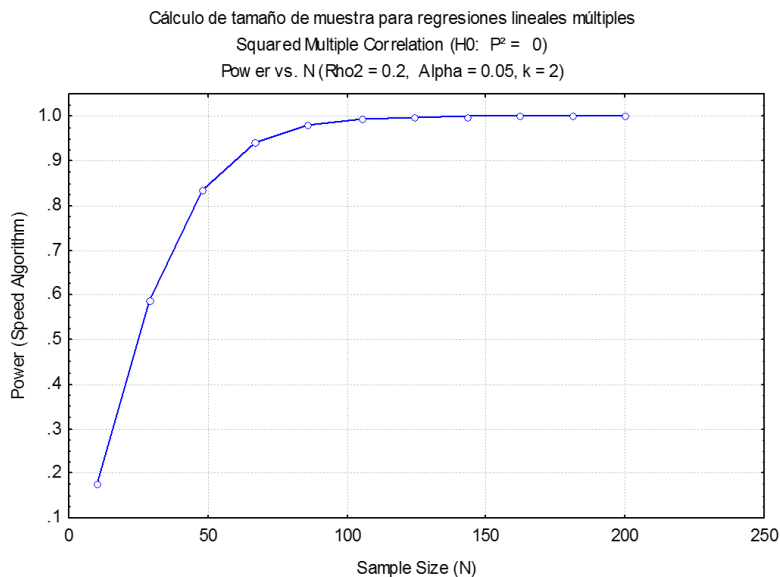


Figura2. Gráfica de tamaño de la muestra vs. Poder en regresión lineal multivariada



Cálculo de tamaño de muestra para pruebas diagnósticas

Sensibilidad	60%
Especificidad	60%
Prevalencia	15%
Nivel de confianza	95%
Precisión	95%
Tamaño de la muestra	101

RESULTADOS

Características generales, demográficas y organización por centro.

Se incluyeron 2598 para el análisis descriptivo con edad promedio de 48(DE \pm 16) años, Índice de masa corporal (IMC) promedio 28.05 (DE \pm 5.0) Kg/m². Todos los pacientes incluidos fueron evaluados para documentar la presencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y los elementos para integrar síndrome metabólico por criterios NCEP/ATP III, La mediana de criterios es de 1 (RIQ 0-2) con una prevalencia de síndrome metabólico ATP III de 19.03% (IC95% 17 - 20%). Prácticamente todos los parámetros analizados de forma global comparativa con significancia estadística a excepción de la cintura y los niveles de LDL. Algunos parámetros como IMC (Chihuahua) o cintura (Ecatepec) no fueron recabados, sin embargo, todos los centros contaban con elementos mínimos suficientes para el cálculo de las ecuaciones de riesgo. Los pacientes con criterios de inclusión para el cálculo de las ecuaciones fueron estratificados de acuerdo a la categoría de riesgo cardiovascular correspondiente a las escalas utilizadas. El resto de las características demográficas y clínicas se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Características generales agrupadas por centro (n=2598) *

	Centro Médico ABC (n=802)	Christus M Chihuahua (n=848)	HGZ36 IMSS Coatzacoalcos (n=726)	PEMEX Minatitlán (n=142)	ISSEMYN Ecatepec (n=79)	p
Sexo masculino	354 (44.1)	427 (50.4)	626 (86.2)	71 (50.0)	26 (32.9)	<0.001
Edad en años, media (DE)	48 (12)	61 (11)	32 (10)	59 (12)	53 (9)	<0.001
IMC, Kg/m ² , media (DE)	26.05 (4.56)	-	29.38 (4.54)	30.83 (5.59)	31.12 (5.49)	<0.001
TAS, mm Hg, media (DE)	117 (15)	132 (19)	118 (10)	123 (12)	128 (19)	<0.001
Cintura, cm, media (DE)	89.17 (12.58)	-	94.25 (10.61)	95.20 (13.53)	-	0.4
Tabaquismo	57 (7.1)	23 (2.7)	33 (4.5)	37 (26.1)	34 (43.0)	<0.001
Hipertensión	123 (15.3)	457 (53.9)	0 (0.0)	77 (54.2)	22 (27.8)	<0.001
Dislipidemia	330 (41.1)	379 (44.7)	0 (0.0)	40 (28.2)	20 (25.3)	<0.001
Glucosa alterada en ayuno, mg/dL, media (DE)	95 (21)	125 (53)	104 (20)	115 (42)	166 (77)	<0.001
HbA1c%, media (DE)	5.32 (1.99)	7.20 (1.48)	8.80 -	6.60 (1.65)	8.45 (1.83)	<0.001
Colesterol total, mg/dL, media (DE)	208 (40)	171 (48)	208 (47)	191 (47)	202 (48)	<0.001
HDL, mg/dL, media (DE)	52.88 (14.43)	44.05 (14.82)	50.99 (16.95)	44.87 (9.34)	45.77 (11.39)	<0.001
Triglicéridos, mg/dL, med (DE)	128.39 (75.08)	166.48 (133.71)	227.39 (160.36)	182.21 (110.23)	207.67 (128.88)	<0.001
LDL, mg/dL, media (DE)	130.86 (35.24)	114.78 (38.04)	111.93 (40.47)	111.50 (45.26)	106.99 (28.57)	0.8

*Los datos se presentan como n (%) a menos que se especifique lo contrario.

Prevalencia de factores de riesgo clásicos

En orden de frecuencia, los factores de riesgo más frecuentes fueron elevación de LDL (67%), sexo masculino (57.9%) y elevación de triglicéridos en el (46%), el resto de los datos en orden de frecuencia se reportan el gráfico. Del total de la muestra analizada la mayor cantidad de pacientes se concentra en el grupo de 3 o más factores de riesgo clásicos, para 3, 4, y ≥ 5 en el 23.6, 22.8, 16.3 y 13.3%, respectivamente. A pesar que $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$ solo se observó en el 21.4 %, al añadir a los pacientes con sobre peso ($\geq 26 \text{ Kg/m}^2$) la proporción de pacientes se incrementa a 71%. El resto de los datos por frecuencia y estratificados por centro se detallan en las Figuras 3 y 4.

Figura 3. Gráfica de barras de prevalencia de factores de riesgo.

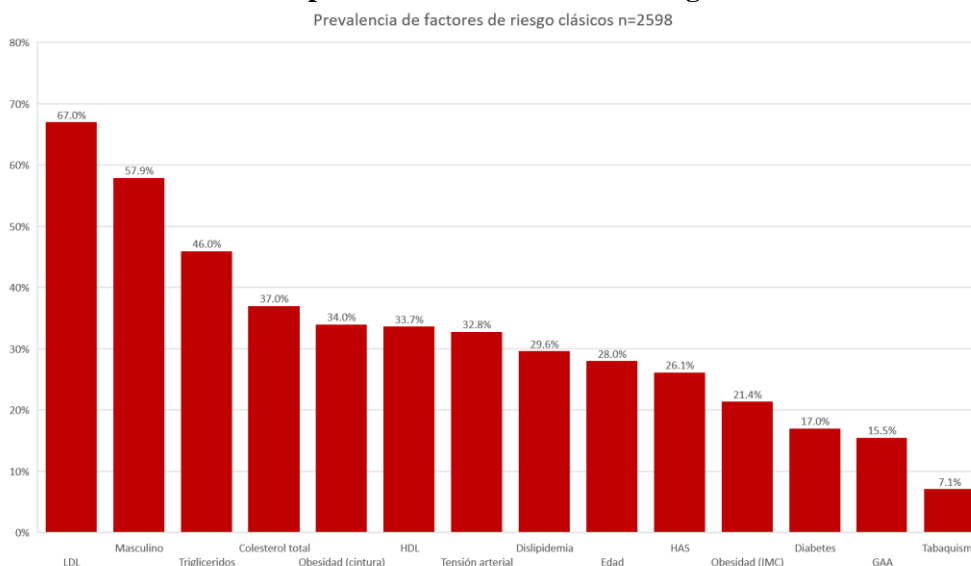
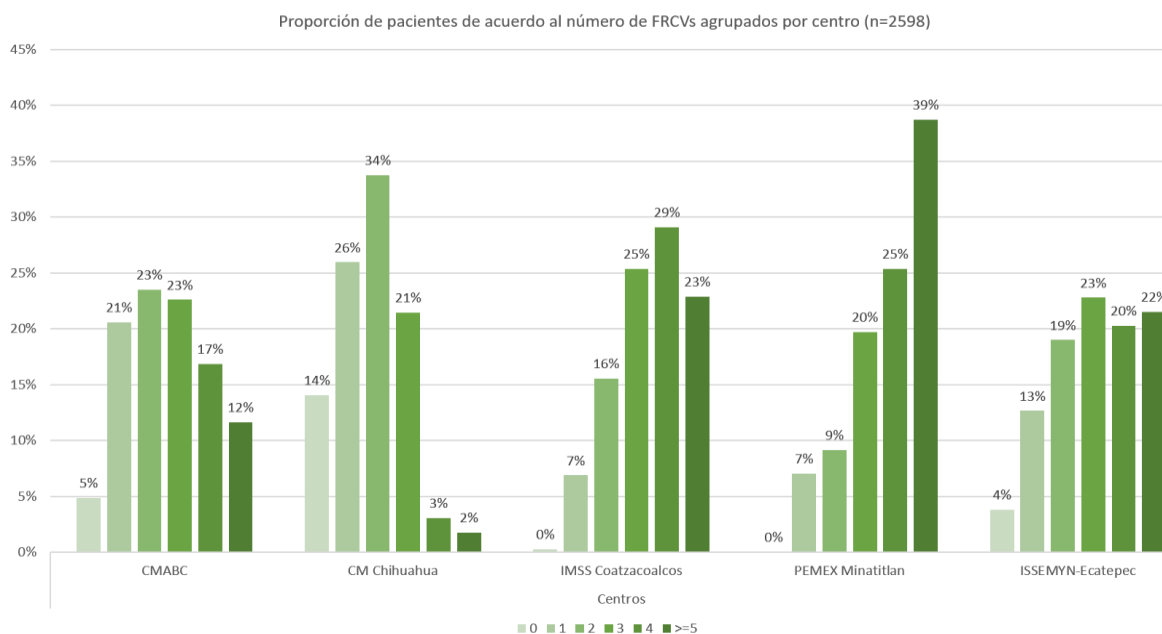


Figura 4. Gráfica de barras de numero de factores de riesgo agrupado por centro



Ecuaciones de riesgo cardiovascular y estratificación del riesgo cardiovascular.

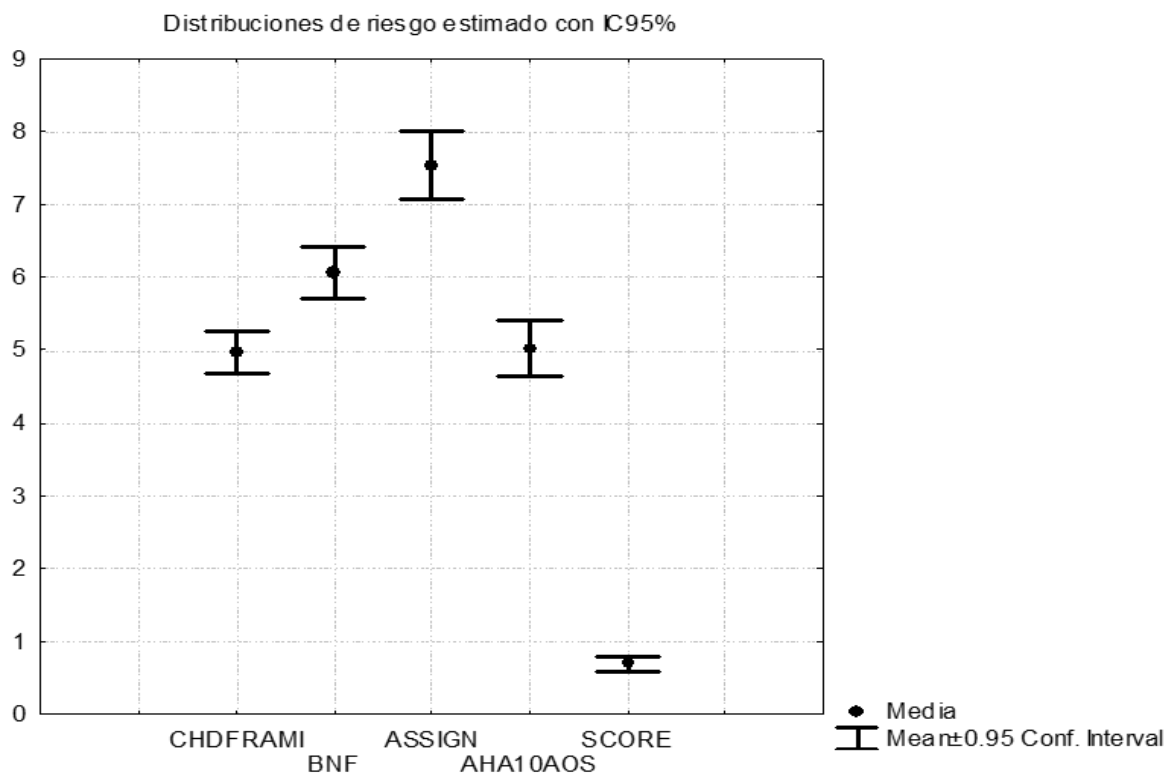
Del total de pacientes incluidos, cumplieron criterios de inclusión para FRS-CHD en 1740 (66%), ACC/AHA 2013 en 1621(62%) y SCORE en 1168 (44%), los resultados detallados de los scores se detallan en la tabla 3.

Tabla 3. Estimación global del riesgo por todas las ecuaciones analizadas.

Modelos de riesgo	Riesgo calculado		Categoría de riesgo		
	%	IC 95%	Bajo	Intermedio	Alto
Variantes de ecuación de Framingham					
Enfermedad coronaria	4.97	(4.68 - 5.24)	1459 (83.9)	214 (12.3)	67 (3.9)
Riesgo infarto al miocardio	2.24	(2.06 - 2.41)	1668 (94.8)	84 (4.8)	8 (0.5)
Enfermedad vascular cerebral	1.14	(1.03 - 1.25)	1760 (99.0)	13 (0.7)	4 (0.2)
Falla cardiaca y otras	7.12	(6.67 - 7.55)	1308 (75.2)	257 (14.8)	174 (10.0)
Muerte por enfermedad coronaria	0.90	(0.8 - 0.99)	1761 (99.0)	17 (1.0)	-
Muerte por falla cardiaca y otras	1.42	(1.27 - 1.56)	1714 (96.7)	51 (2.9)	7 (0.4)
Otros modelos de riesgo					
British National Formulary (BNF)	6.07	(5.7 - 6.43)	1391 (79.6)	242 (13.8)	115 (6.6)
ASSIGN score	7.54	(7.07 - 8.0)	1363 (77.7)	218 (12.4)	173 (9.9)
SCORE - 10 años	1.00	(0.6 - 0.8)	1133 (97)	28 (2.4)	7 (0.6)
ACC/AHA 2013 - 10 años	5.02	(4.64 - 5.40)	1309 (80.8)		312 (19.2)
ACC/AHA 2013 estimación riesgo basal	14.72	(13.78 - 15.65)			

FRS: Framingham Risk Score; ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association.

Figura 5. Riesgo global e intervalos de confianza de ecuaciones de riesgo cardiovascular



Con los puntos de corte pre definidos para cada puntaje, la proporción de pacientes de alto riesgo para FRS-CHD, ACC/AHA 2013, SCORE fue de 3.9, 19.2 y 0.6%, respectivamente. La mayor cantidad de pacientes fue clasificada como de alto riesgo por el score ACC/AHA2013 y ASSIGN. La escala de riesgo que clasificó mayor proporción de pacientes como de bajo riesgo fue SCORE con 97% de los sujetos incluidos.

Figura 6. Gráfica de barras de categoría de riesgo para distintas ecuaciones de riesgo

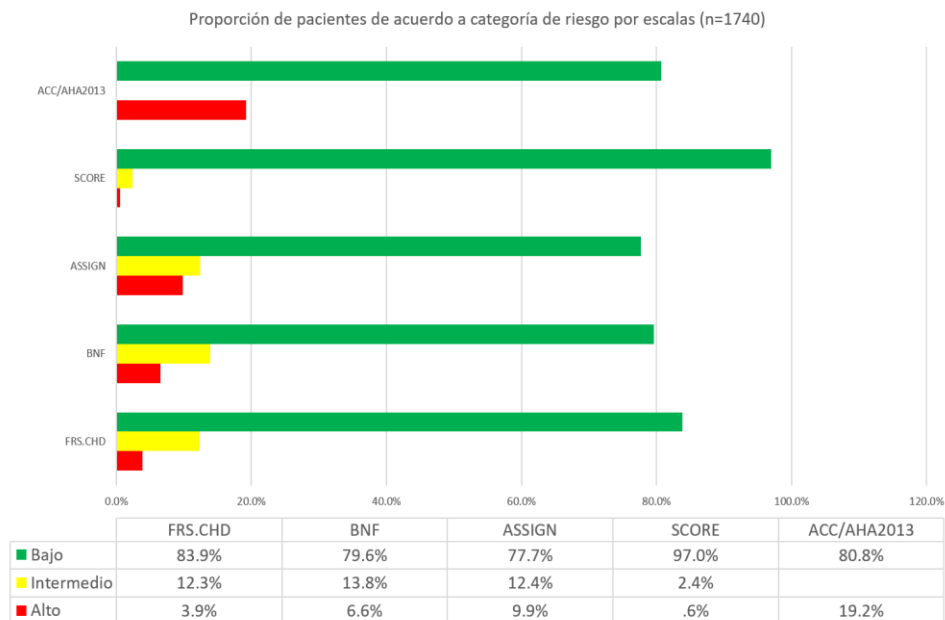
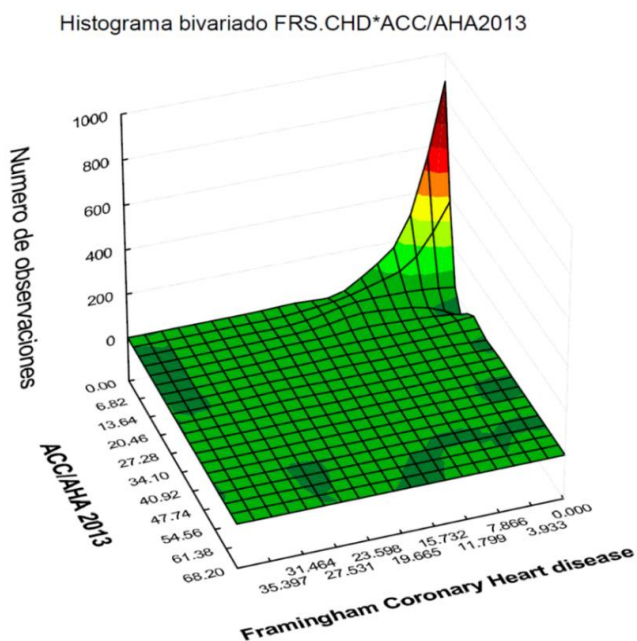


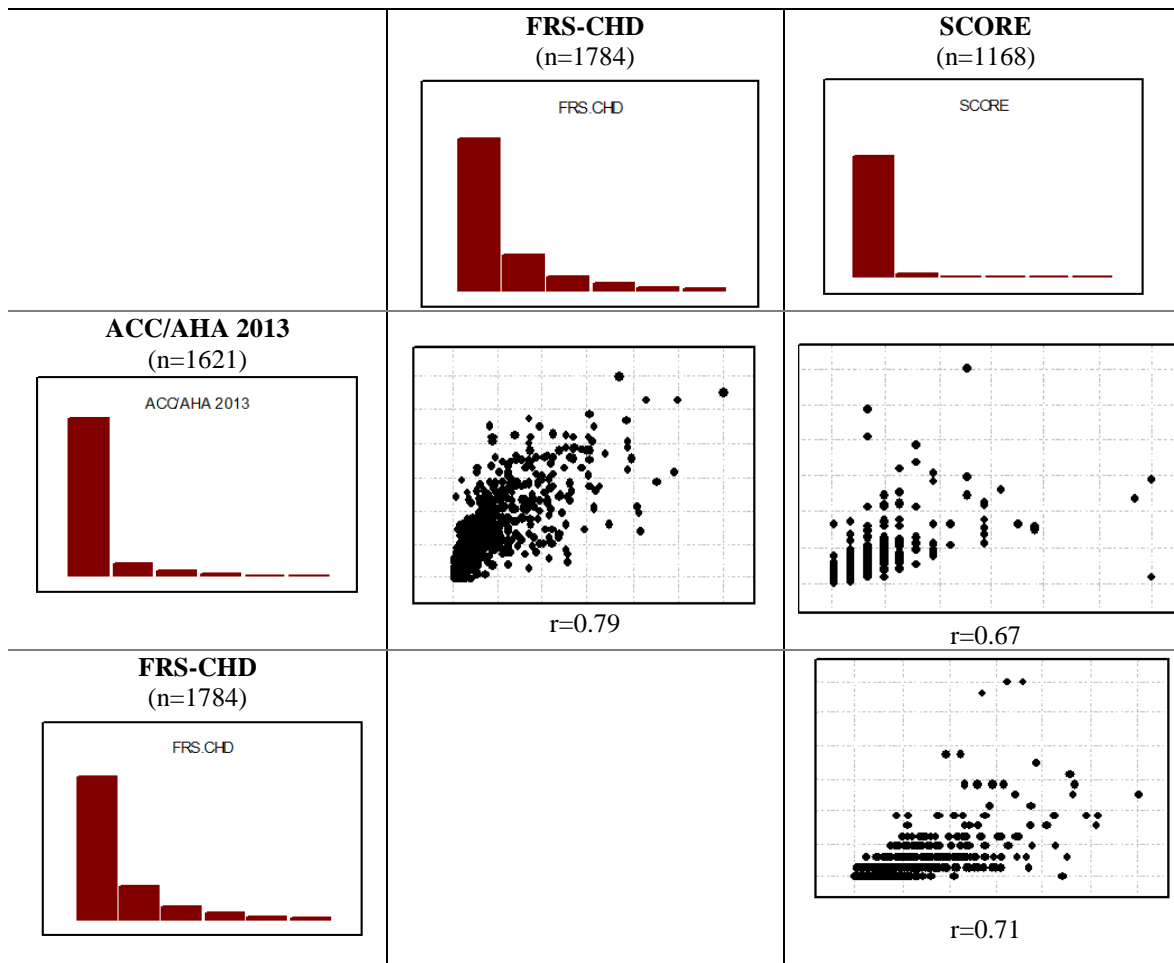
Figura 7. Distribución de frecuencias bivariada del puntaje de riesgo por ACC/AHA2013 y FRS-CHD



Análisis de concordancia y rendimiento de las escalas de riesgo cardiovascular.

La correlación más alta entre los puntajes incluidos fueron las ecuaciones de ACC/AHA 2013 y FRS-CHD con $r=0.79$ ($p<0.001$), en segundo lugar, la correlación entre SCORE y FRS-CHD $r=0.67$, ($p<0.001$), finalmente de $r=0.67$ ($p<0.001$) entre ACC/AHA2013 y SCORE. Todas las ecuaciones incluidas con una distribución de frecuencias con un sesgo importante por una alta proporción de sujetos con riesgos bajos.

Figura 8. Matriz de correlaciones y distribución de frecuencias entre ecuaciones de riesgo. *



*Coeficientes de correlación de pearson, todas las correlaciones con $p<0.001$

La concordancia observada para la clasificación de riesgo alto entre FRS-CHD y ACC/AHA 2013 con acuerdo total del 84.57%, estadístico Kappa=0.29, ($p<0.001$) y un CCI =0.87 (IC 95% 0.85 – 88, $p<0.001$); para FRS-CHD con SCORE un grado de acuerdo absoluto del 89.53%, kappa 0.08 $p<0.001$ y CCI = 0.51 (IC 95% 0.19 – 0.68, $p<0.001$); ACC/AHA 2013 con SCORE con un grado de acuerdo del 89.5%, kappa 0.08, $p<0.001$ y un ICC = 0.48 (IC95% 0.28 – 0.61, $p<0.001$), finalmente para las 3 ecuaciones con un ICC = 0.78 (IC 95%

0.67 – 0.84, $p < 0.001$). La mayor proporción de pacientes se concentra en las categorías de bajo riesgo.

Desempeño diagnóstico, recalibración de las ecuaciones y propuesta de ecuación de riesgo MARC-1.

Los pacientes con datos suficientes para el cálculo de las ecuaciones de riesgo y elementos independientes fueron sometidos a un análisis de desempeño diagnóstico con presencia de EAC prevalente documentada por cualquier método previo (coronariografía, prueba de esfuerzo, evento coronario agudo registrado en expediente clínico, antecedente personal en interrogatorio, etc.). La prevalencia total de EAC 2.02% (IC 95% 1.3 - 2.6%). La ecuación de ACC/AHA 2013 observó un mejor desempeño con sensibilidad y especificidad de 60% y 81%, respectivamente con AUC de 0.81 que no fue significativamente menor a la ecuación de FRS-CHD. Las áreas bajo la curva y los parámetros diagnósticos de las 3 ecuaciones se detallan en la tabla 4.

Tabla 4 Parámetros de rendimiento diagnóstico de 3 ecuaciones de riesgo cardiovascular.								
Scores	Prev	Sen	Esp	LR+	LR-	VPP	VPN	AUC¶
FRS-CHD	2%	0.19	0.96	5.66	0.83	0.10	0.98	0.84 (0.77 – 0.91)
ACC/AHA 2013	2.2%	0.60	0.81	3.25	0.49	0.06	0.98	0.81 (0.69 – 0.92)
SCORE	1.5%	0.0	99.4	0.0	1.01	0.0	98.5	0.80 (0.70 – 0.89)

Puntos de corte para ACC/AHA 2013 $\geq 7.5\%$, FRS-CHD $\geq 20\%$, SCORE $\geq 5\%$.
 Abreviaturas: Prev: prevalencia; Sen: sensibilidad; Esp: especificidad; LR: razón de verosimilitud; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: área bajo la curva ROC.
 ¶ Comparación de AUC con $p=0.2$

Figura 9. Áreas bajo la curva ROC de distintas ecuaciones de riesgo cardiovascular para discriminar cardiopatía isquémica.

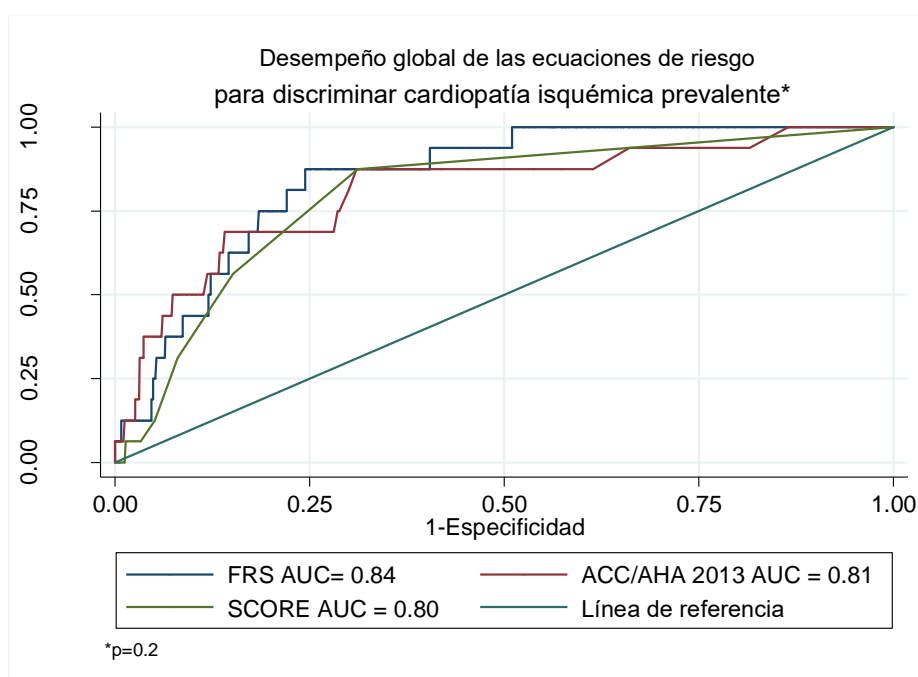


Tabla 5. Modelos de regresión lineal para riesgo cardiovascular obtenidas de elementos de ATPIII					
Dependientes	R²	Independientes	Coefficiente β	p	
ACC/AHA 2013	0.61*	Sexo masculino	3.438	<0.001	
		Edad en años	0.269	<0.001	
		TAS, mm Hg	0.089	<0.001	
		Diabetes mellitus tipo 2	6.895	<0.001	
		tabaquismo actual	2.371	<0.001	
		Hipertensión / tratamiento	3.176	<0.001	
		Colesterol total, mg/dL	0.011	<0.001	
		Colesterol HDL, mg/dL.	-0.031	<0.001	
	No incluidas en modelo original		Cintura, cm	0.053	0.03
			IMC, Kg/m ²	-0.2	0.15
			Triglicéridos, mg/dL	-0.11	0.78
			LDL, mg/dL	-0.01	0.97
			ApoB, mg/dL	-0.13	0.67
FRS - CHD	0.80*	Sexo masculino	2.532	<0.001	
		Edad en años	0.240	<0.001	
		TAS, mm Hg	0.077	<0.001	
		Diabetes mellitus tipo 2	5.521	<0.001	
		tabaquismo actual	3.650	<0.001	
		Hipertensión / tratamiento	0.535	0.012	
		Colesterol total, mg/dL	0.025	<0.001	
		Colesterol HDL, mg/dL.	-0.090	<0.001	
	No incluidas en modelo original		Cintura, cm	0.040	0.09

Las ecuaciones propuestas tuvieron un desempeño superior al score ACC/AHA 2013 convencional tras la adición de variables recalibradas por su coeficiente de regresión no estandarizado. Los modelos más efectivos incluyen la adición de ítem cintura a la ecuación convencional y multiplicarla por los coeficientes estandarizados del puntaje total y del ítem cintura obtenidos de la regresión logística para predicción de EAC. El puntaje obtenido por circunferencia de cintura, nombrado del inglés *waist*, será denominada “ACC/AHA 2013_{waist}” y contiene el mismo puntaje y magnitud de la ecuación original con la adición de éste único parámetro. La adición de la circunferencia de cintura aumentó el AUC y constituye la recalibración más sencilla propuesta en este trabajo con una elevada capacidad para discriminar sujetos con EAC, superando además a FRS, los análisis multivariados no revelaron superioridad de otros parámetros de antropometría o sus combinaciones para ser superiores a las ecuaciones originales. Además, ninguna recalibración logró mejorar el

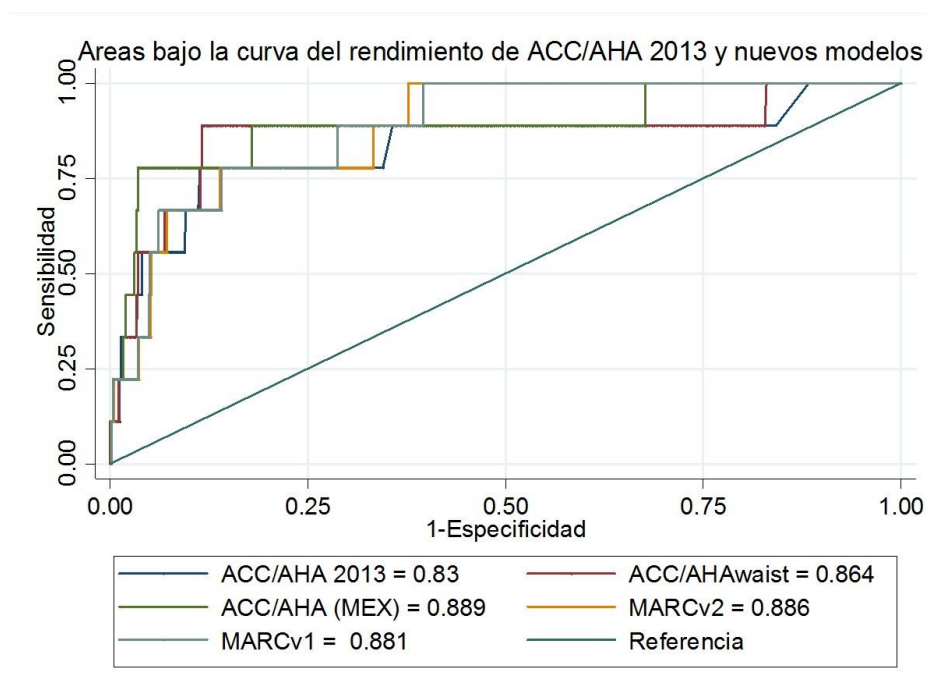
rendimiento del FRS-CHD, la adición de cintura no aumentó significativamente el área bajo la curva comparado con la versión original e incluso disminuyó el desempeño de la ecuación de FRS: con un $AUC_{FRS-CHD} = 0.86$ (IC95% 0.75 - 0.97) vs $0.83_{FRSwaist}$ (IC95% 0.67 - 0.98), $p=0.44$.

Tabla 6. Ecuaciones de riesgo cardiovascular, con algoritmo para su estimación y rendimiento para discriminar cardiopatía isquémica

Modelo de riesgo	Ecuación	AUC*	(IC 95%)	p
ACC/AHA/2013 ¹⁹	$Riesgo\ 10\ años = 1 - S_{10}^{(calculado-basal)}$	0.831	(0.657 - 1.000)	0.001
ACC/AHA 2013 _{Waist}	(puntaje ACC/AHA 2013 x 0.099) + (cintura x 0.053)	0.864	(0.702 - 1.000)	<0.001
ACC/AHA 2013 _{MEX}	(Edad x 0.269) + (Sexo masculino x 3.438) + (DM2 x 6.895) + (tabaquismo x 2.371) + (Hipertensión x 3.176) + (TAS x 0.089) + (Colesterol total x 0.011) + (HDL x - 0.031)	0.889	(0.754 - 1.000)	<0.001
Ecuación MARC V1	(Edad x 0.94) + (sexo masculino x 0.703) + (TA sistólica x 0.005) + (DM2 x 0.804) + (HDL x - 0.005) + [log10(Triglicéridos) x 1.8]	0.881	(0.794 - 0.968)	<0.001
Ecuación MARC V2	(Edad x 0.94) + (sexo masculino x 0.703) + (TA sistólica x 0.005) + (DM2 x 0.804) + (HDL x - 0.005) + [log10(Triglicéridos) x 1.8] + (cintura x 0.053)	0.886	(0.800 - 0.972)	<0.001

*Todas con $p < 0.05$ comparados con ACC/AHA 2013

Figura 10 comparación de áreas bajo la curva ROC de ecuación original ACC/AHA, recalibraciones y modelo propuesto nuevo para discriminar cardiopatía isquémica.



DISCUSIÓN

Presentamos un estudio extenso sobre el comportamiento del riesgo cardiovascular en sujetos mexicanos asintomáticos, así como la estratificación de su riesgo estimado a 10 años con el uso de 3 ecuaciones de riesgo cardiovascular y la construcción de 4 propuestas de recalibración de las ecuaciones de riesgo para CAE prevalente.

Nuestro objetivo fundamental es mejorar los conocimientos disponibles sobre la frecuencia de factores de riesgo y su integración en modelos predictivos de riesgo cardiovascular, culminando en una propuesta de calibración y validación de un nuevo puntaje de riesgo cardiovascular. Aunque éste último objetivo puede sonar sumamente interesante y ambicioso, no debemos pasar por alto la tarea más relevante, que pertenece a la epidemiología y tiene como fin estimar la prevalencia de síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y la frecuencia de cada uno de factores de riesgo para EAC y ASCVD. Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte en el mundo y México no es la excepción, es por esto que toda la información recabada sobre dicho tema en nuestro país es de extrema importancia. La información recabada sobre prevalencia sugiere que la dislipidemia, diabetes^{20,21}, hipertensión, obesidad y síndrome metabólico por criterios de ATPIII fueron similares a los publicados por otros autores y concuerdan con la tendencia epidémica que se vive en México y América Latina 1,19,21. La obesidad y el sobrepeso son sumamente frecuentes en nuestro país estudios como FRIMEX IIa, un trabajo realizado 16 mil mujeres reportó una prevalencia de obesidad del 80% en una región geográfica del norte del país, que en nuestro estudio solo observamos alrededor de un 21% con IMC mayor de 30 Kg/m², sin embargo, al disminuir el punto de corte a ≥ 25 Kg/m² se incrementa hasta el 71%, por lo que el sobre peso y la obesidad siguen siendo los factores más frecuentes aislados o en asociación a síndrome metabólico en nuestra población.²⁴⁻²⁶ La frecuencia de dislipidemia y otros factores de riesgo varía según la población y el diseño del estudio realizado, en nuestro estudio se observó que más de la tercera parte de los sujetos tenían cualquier alteración en el perfil de lípidos. Otros estudios ya han descrito ampliamente la epidemiología de la dislipemia y se piensa que es más frecuente en el norte y centro del país y además puede asociarse comorbilidades como resistencia a la insulina, obesidad y depresión^{27,28,27}, quizá las estadísticas más confiables provienen de la ENSANUT donde se describió la prevalencia de dislipidemias con cifras alarmantes de hasta el 51% en la ciudad de México y zona metropolitana y una prevalencia nacional entre el 22 – 28.8%, enfatizando en que muchos casos no se habían diagnosticado previamente.²⁹ Nuestros datos difieren en la cantidad de pacientes con colesterol LDL >100 mg/dl con una proporción de casi 70% y siendo el factor de riesgo clásico aislado más frecuente -excluyendo al sobrepeso y obesidad sumados – por lo que del análisis de factores de riesgo de nuestros pacientes en su totalidad y en conjunto parece corresponder en la mayoría a sujetos sanos, con sobre peso u obesidad y perfiles de lípidos muy alterados, baja frecuencia de tabaquismo y cifras similares a la prevalencia nacional de dislipidemia, hipertensión y diabetes.

La suma de los factores de riesgo y su integración en criterios diagnósticos tradicionales como el síndrome metabólico por ATP III representan históricamente la forma más práctica de estratificar el riesgo de un paciente para presentar eventos cardiovasculares o muerte por enfermedad aterosclerótica, sin embargo, su desempeño para predecir desenlaces o tomar decisiones terapéuticas ha sido complementado con el desarrollo de scores predictivos y escalas de riesgo ¹⁹, en los que las variables incluidas en los distintos modelos tienen un peso específico y el valor de cada ítem es ajustado para integrarlo en un score compuesto numérico susceptible de ser dividido en categorías de riesgo y puntos de corte, facilitando la toma de decisiones para el clínico y aumentando la precisión de la evaluación clínica. ^{19,30} Sin embargo, el uso de estas ecuaciones no ha estado exento de controversias y se piensa que la nueva ecuación de ACC/AHA 2013 podría sobre estimar el riesgo cardiovascular comparado con el FRS, además nuevas recomendaciones en las guías basadas en la ecuación ACC/AHA 2013, suelen tener un umbral muy bajo para la prescripción de estatinas, se eliminan las metas de colesterol y se desconoce si los cambios son aplicables en todas las poblaciones. ^{14,19,31} En México y América Latina han existido múltiples esfuerzos estimar la concordancia y el grado de acuerdo de las ecuaciones de riesgo. Un estudio publicado en Perú en 2015 propone que las ecuaciones de FRS y las basadas en ACC/AHA y sus combinaciones tienen un pobre grado de acuerdo estimado mediante el CCI, la mejor combinación fue ACC/AHA 2013 vs. FRS 44% y el peor grado de acuerdo observado fue entre ACC/AHA y SCORE 14-17%.⁶ Los resultados en sujetos Mexicanos difieren notablemente a los datos publicados por el estudio peruano, un estudio con datos obtenidos del estudio PRIT realizado en el Hospital General de México encontró en 2011 un grado de acuerdo de hasta 98% en sujetos de bajo riesgo, 19.4% en riesgo intermedio y 3% en riesgo alto, además en este estudio los autores observaron un mejor desempeño con el uso del FRS sobre SCORE debido a que ésta ecuación parece carecer de potencia para clasificar suficientes sujetos con alto riesgo.⁸ Los datos que presentamos en esta ocasión siguen una tendencia similar, observando un grado de acuerdo mucho mayor en todas las combinaciones de los puntajes, especialmente entre ACC/AHA 2013 y FRS, dichos resultados podrían significar que la población en México mantiene diferencias importantes contra poblaciones en otros países de Sudamérica, resultados preliminares presentados en *2016 ACP meeting* con una muestra de 306 sujetos arrojaron un CCI = 82% (CI 95%=0.31-0.9, p<0.05). Además 33% de los pacientes eran clasificados como alto riesgo con ACC/AHA 2013, nuestros resultados actuales conservan un robusto grado de acuerdo en la medición lineal con el CCI, además la proporción de pacientes clasificados como alto riesgo disminuyó posiblemente por la disminución de sesgos y actualmente contar con una población mucho más representativa, además de contar con pacientes de más regiones geográficas, por lo que comparados con otras poblaciones podríamos argumentar que las ecuaciones ACC/AHA y FRS son prácticamente idénticas en la magnitud y dirección de la predicción, un poco más cercano a lo que se ha observado en poblaciones caucásicas cuando se evalúa únicamente el grado de acuerdo de las ecuaciones⁷.

Sin embargo el rendimiento diagnóstico no ha sido el mismo en los estudios que han intentado poner a prueba a las ecuaciones, depende del tipo de población y de los puntos de corte pre definidos, además del seguimiento y los desenlaces medidos, así el desempeño de las ecuaciones en América Latina y otros países parecen ser discordantes, algunos estudios sugieren que el ACC/AHA sobre estima el riesgo de EAC,^{30,31} no obstante un estudio con la ecuación original de FRS en mexicanos también sobre estimó de forma sistemática el riesgo de eventos agudos en el seguimiento.⁹ Y por otro lado existen estudios donde la ecuación de AHA/ACC 2013 es superior a FRS en una población chilena³² y un estudio argentino sugiere que el ACC/AHA 2013 podría tener un excelente desempeño comparado con el FRS y la ecuación de riesgo de la OMS en la discriminación de pacientes con placa aterosclerótica candidatos a estatinas con la limitante de que el punto de corte propuesto por las guías tuvo poco rendimiento para discriminar a estos sujetos, un análisis de curva ROC determinó el punto de corte óptimo en 5.2%³³. Lo encontrado por este y los estudios previamente citados con respecto al desempeño de las ecuaciones podría significar que la nueva ecuación no demostrará una superioridad definitiva entre los modelos de riesgo más antiguos, dicho de otra forma, la nueva ecuación del ACC/AHA 2013 posiblemente mostrará resultados variables al ser comparada contra el FRS, con una tendencia a tener mayor sensibilidad a expensas de una pérdida en la especificidad utilizando los puntos de corte propuestos en su validación original. El uso sistemático del nuevo modelo tiene implicaciones importantes sobre el tratamiento, ya que al ser una herramienta extremadamente sensible incrementa de forma importante la cantidad de pacientes que serán candidatos al tratamiento con estatinas. Un estudio realizado en Estados Unidos con la base de datos del National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) estimó que comparado con las guías del ATP III, la inclusión de la nueva estrategia del ACC/AHA 2013 incrementaría la prescripción de estatinas en aproximadamente 12.8 millones, incluidas 10.4 millones de pacientes con prevención primaria, especialmente en pacientes con edad entre 60-70 años y niveles bajos de HDL.³⁴ Nuestros propios resultados sustentan esta premisa, un sub análisis realizado para el *ICCR 2017 Congress on Chronic Societal Cardiometabolic Diseases* demostró un AUC mayor del ACC/AHA comparados con el FRS a expensas de mayor sensibilidad para discriminar EAC y enfermedad vascular cerebral prevalente en sujetos de este mismo estudio.³⁵

Finalmente, el abordaje definitivo para superar las limitantes observadas en los casos anteriores, constituye la calibración de los puntajes existentes de acuerdo a las características locales de la población en cuestión, cada vez más investigadores y grupos de estudio han reconocido las limitaciones de las ecuaciones actuales para diversos grupos étnicos o regiones geográficas particulares.³⁶⁻³⁸ De esta manera se ha tomado la iniciativa de adecuar las ecuaciones existentes a las necesidades locales y escenarios clínicos o poblaciones específicas, así en diversos estudios realizados en Latinoamérica³⁹ y otras regiones del mundo⁴⁰. Se ha optado por recalibrar las ecuaciones existentes, en algunas ocasiones ajustando los coeficientes de los componentes individuales⁴¹ o añadiendo características

nuevas de imagen o laboratorio que aumenten el rendimiento predictivo para los desenlaces de interés.⁴² Las ecuaciones recalibradas en este trabajo representan un esfuerzo por ajustar la ecuación de ACC/AHA 2013. Este modelo de riesgo ASCVD que integra la probabilidad de eventos agudos relacionados con aterosclerosis, EAC y EVC es relativamente nueva y en años recientes ha demostrado ser extremadamente útil en diversas poblaciones debido quizá a su algoritmo basado en coeficientes estandarizados para diversas etnias y estimación del riesgo basal medido en cohortes multiétnicas.^{5,30} Los autores originales han reconocido las limitaciones de dicho algoritmo y en 2016 la AHA publicó una herramienta para mejorar la capacidad predictiva tras añadir variables relacionadas con el tratamiento y modificaciones al estilo de vida, la iniciativa llamada *The Million Hearts longitudinal ASCVD risk assessment tool*, podría mejorar nuestra capacidad para predecir y prevenir desenlaces cardiovasculares y sustentan nuestros resultados al encontrar a algoritmo de la ACC/AHA 2013 como el mejor candidato para recalibración y el diseño de nuevos puntajes de riesgo.⁴³ En este estudio presentamos una versión recalibrada del score original con la variable con mejor capacidad predictiva para el desenlace transversal deseado, sin embargo no debemos olvidar que las características de la heterogeneidad de la población, si bien son deseables como una muestra representativa, constituyen una limitante al momento de generar modelos de predicción que siguen una trayectoria lineal, ya que la abundante cantidad de valores extremos o “outlayers” restringe los cálculos de las distancias mínimas de cuadrados de la regresión. Algunos de estos problemas se resuelven normalizando la variable como es el caso de los triglicéridos con un fuerte sesgo y una distribución no paramétrica, dato que se corrige con la conversión a logaritmo base 10 de la misma. Lo que generamos al final del análisis es un modelo diseñado “a la medida” de la necesidad, pero que para poder ser utilizado debe ser sometido a un proceso de validación interna y externa. Otra limitante que constituye la principal forma de sesgo es la naturaleza retrospectiva de muchos de los datos capturados y el corte transversal del desenlace clínico. Estudios posteriores se encuentran en vías de ser desarrollados son la fase 2 del estudio multicéntrico (MARC-2) que incluye el seguimiento de los pacientes de la clínica de medicina preventiva, la misma estrategia de recalibración agregando el tiempo aumentará de forma muy importante nuestra capacidad predictiva para los desenlaces descritos. Todos los esfuerzos en conjunto podrían culminar en el desarrollo de una ecuación funcional y con mejor poder que las actualmente existentes para predecir desenlaces cardiovasculares, así como la toma de decisiones y la optimización de recursos. Las tareas aún por definir son el análisis de los puntajes desarrollados y su aplicación en escenarios clínicos reales, así como completar el análisis de validación para preparar la publicación de la misma. De la misma forma, los sub análisis del protocolo MARC-1 aún vigentes con las ramas de hígado graso, riesgo de fracturas y metabolismo mineral, ecuaciones de riesgo y desenlaces cardiovasculares continuarán incrementando la información disponible en mexicanos. La generación de información de calidad en nuestra población promueve el avance médico y podría significar una mejoría en la atención médica de los mexicanos.

CONCLUSIONES

Presentamos un estudio multicéntrico de riesgo cardiovascular con la descripción epidemiológica de los factores de riesgo para EAC prevalentes en 5 centros hospitalarios. La prevalencia global de síndrome metabólico fue del 19%, los factores más frecuentes fueron alteraciones en los lípidos y sexo masculino. Las ecuaciones AHA/ACC 2013 y FRS-CHD mostraron una concordancia elevada y posiblemente mayor que en otras poblaciones de Latinoamérica y similar a algunos estudios realizados en Estados Unidos. La ecuación con mejor rendimiento global fue AHA/ACC 2013 con el punto de corte estándar de alto riesgo. Presentamos un modelo calibrado de esta ecuación con mejoría del rendimiento comparado con la ecuación original y añadiendo la variable de circunferencia de cintura. Adicionalmente, los componentes del síndrome metabólico con sus coeficientes beta obtenidos de regresión multivariada fueron puestos a prueba para discriminar la presencia de EAC. Los valores multiplicados por sus coeficientes beta fueron utilizados para generar un nuevo puntaje recalibrado para mexicanos con una posible utilidad clínica aún por definir y mejor desempeño comparada con las ecuaciones originales. Estudios prospectivos deberían mejorar la capacidad predictiva para desenlaces en el seguimiento y recalibración del riesgo estimado a 10 años.

REFERENCIAS

1. Acosta-Cázares, B. & Peña, J. E. la. High burden of cardiovascular disease risk factors in Mexico: An epidemic of ischemic heart disease that may be on its way? *Am. Heart J.* (2010).
2. Velázquez, M. & Barinagarrementería, A. Morbidity and mortality by ischemic heart disease and stroke in Mexico. 2005. *Cardiol. ...* (2006).
3. Assmann, G., Cullen, P. & Schulte, H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* (2002).
4. Sr, R. D., Grundy, S., Sullivan, L. & Wilson, P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *Jama* (2001).
5. Andrus, B. & Lacaille, D. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* (2014).
6. Bazo-Alvarez, J., Quispe, R. & Peralta, F. Agreement between cardiovascular disease risk scores in resource-limited settings: evidence from 5 Peruvian sites. *Crit. pathways* (2015).
7. Allan, G. M. *et al.* Agreement Among Cardiovascular Disease Risk Calculators. *Circulation* **127**, 1948–1956 (2013).
8. Alcocer, L., Lozada, O., Fanghanel, G. & Sánchez-Reyes, L. Estratificación del riesgo cardiovascular global. Comparación de los métodos Framingham y SCORE en población mexicana del estudio PRIT. *Cir Cir* (2011).
9. Jiménez-Corona, A. & López-Ridaura, R. Applicability of Framingham risk equations for studying a low-income Mexican population. *Salud pública de* (2009).
10. Lopez-Jimenez, F. *et al.* A Summary and Critical Assessment of the 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Adults: Filling the Gaps. *Mayo Clin. Proc.* **89**, 1257–1278 (2014).
11. Versteyleen, M., Joosen, I., Shaw, L. & Narula, J. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J. Nucl.* (2011).
12. Neuhauser, H. & Ellert, U. A comparison of Framingham and SCORE-based cardiovascular risk estimates in participants of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur. J.* (2005).
13. Sanchez Rodriguez A, Bozada Gutiérrez KE, Ricaño Santos KA, Cruz-del Castillo AH, J. G. J. Estimation of ten-year risk for cardiovascular disease and agreement between risk scores in a Latin American population. in 101 (2016).
14. Cooney, M., Dudina, A. & Graham, I. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J. Am. Coll.* (2009).
15. Tzoulaki, I., Liberopoulos, G. & Ioannidis, J. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *Jama* (2009).

16. Tymchuk, C., Hartiala, J., Patel, P. & Mehrabian, M. Nonconventional genetic risk factors for cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler.* (2006).
17. Daviglius, M. L. *et al.* Favorable Cardiovascular Risk Profile in Middle Age and Health-Related Quality of Life in Older Age. *Arch. Intern. Med.* **163**, 2460 (2003).
18. Conroy, R. *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* **24**, 987–1003 (2003).
19. Goff, D., Lloyd-Jones, D., Bennett, G. & Coady, S. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *Circulation* (2013).
20. Hernández-Ávila, M., Gutiérrez, J. P. & Reynoso-Noverón, N. Diabetes mellitus en México: El estado de la epidemia. *Salud Pública de México* **55**, s129–s136 (2013).
21. Rivera-Hernandez, M., Rahman, M., Mor, V. & Galarraga, O. The impact of social health insurance on diabetes and hypertension process indicators among older adults in Mexico. *Health Serv. Res.* **51**, 1323–1346 (2016).
22. Villalpando, S., Shamah-Levy, T., Rojas, R. & Aguilar-Salinas, C. A. Trends for type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors in Mexico from 1993-2006. *Salud Publica Mex.* **52**, S72–S79 (2010).
23. Pramparo, P., Boissonnet, C. & Schargrotsky, H. Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de Latinoamérica: las principales conclusiones del estudio CARMELA y de los subestudios. *Rev. Argent. Cardiol.* **79**, 377–382 (2011).
24. Barquera, C. S., Campos-Nonato, I., Rojas, R. & Rivera, J. Obesity in Mexico: epidemiology and health policies for its control and prevention. *Gac. Med. Mex.* **146**, 397–407 (2009).
25. Castillo, A. C., García-Fierro, R. & Hess-Moreno, M. Prevalencia de síndrome metabólico y características clínicas en donadores de sangre Mis citas. *Rev. Medica MD* (2013).
26. Lara-Esqueda, A. *et al.* Factores de riesgo cardiovascular en población femenina urbana de México. El estudio FRIMEX IIA. *Rev. Mex. Cardiol. [Internet]* **18**, (2007).
27. Munguía-Miranda, C., Sánchez-Barrera, R. G., Hernández-Saavedra, D. & Cruz-López, M. Prevalencia de dislipidemias en una población de sujetos en apariencia sanos y su relación con la resistencia a la insulina. *Salud Pública de México* **50**, 375–382 (2008).
28. Angulo-Valenzuela, R. A. *et al.* Prevalencia de depresión y dislipidemia en un grupo de adolescentes obesos mexicanos. *Atención Fam.* **23**, 53–56 (2016).
29. Sepúlveda, J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006). *México Inst. Nac. Salud Pública* (2006).
30. Karmali, K. N., Goff, D. C., Ning, H. & Lloyd-Jones, D. M. A systematic examination of the 2013 ACC/AHA pooled cohort risk assessment tool for atherosclerotic cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **64**, 959–968 (2014).
31. Martin, S. S. & Blumenthal, R. S. Concepts and controversies: the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association risk assessment and cholesterol treatment guidelines. *Ann. Intern. Med.* **160**, 356–358 (2014).

32. Acevedo, M., Valentino, G. & Kramer, V. Superioridad del nuevo puntaje de riesgo ACC/AHA 2013 por sobre el puntaje de Framingham, en la predicción de riesgo de mortalidad cardiovascular en. *Rev. médica* (2017).
33. Masson, W. *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.* **82**, 480–486 (2014).
34. Pencina, M. J. *et al.* Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1422–1431 (2014).
35. Sánchez-Rodríguez Alain , Bozada-Gutiérrez Katya Estefanía , Garcia-Tuomola Aili Lupita , Gallardo-Grajeda Andrea , Atkinson-Ginsburg Natalie Madeline, Fernández-Campuzano Eduardo , Saavedra Perez-Salas Rafael, J.-G. J. Accuracy and comparison of two cardiovascular risk equations in atherosclerotic cardiovascular diseases evaluated in asymptomatic subjects in Mexico. in *ICCR Congress on Chronic Societal Cardiometabolic Diseases from May 15 to 17, 2017* (2017).
36. Blaha, M. J. The Critical Importance of Risk Score Calibration. *J. Am. Coll. Cardiol.* **67**, 2131 LP-2134 (2016).
37. Cooney, M., Dudina, A. & Graham, I. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J. Am. Coll.* (2009).
38. Tzoulaki, I., Liberopoulos, G. & Ioannidis, J. P. A. Assessment of Claims of Improved Prediction Beyond the Framingham Risk Score. *JAMA* **302**, 2345 (2009).
39. Hua, X. *et al.* Validation and recalibration of the Framingham cardiovascular disease risk models in an Australian Indigenous cohort. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2047487317722913 (2017).
40. de las Heras Gala, T. *et al.* Recalibration of the ACC/AHA risk score in two population-based German cohorts. *PLoS One* **11**, e0164688 (2016).
41. Sun, C. *et al.* Comparison of validation and application on various cardiovascular disease mortality risk prediction models in Chinese rural population. *Sci. Rep.* **7**, 43227 (2017).
42. Amato, M. *et al.* Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. *Atherosclerosis* (2017).
43. Lloyd-Jones, D. M. *et al.* Estimating longitudinal risks and benefits from cardiovascular preventive therapies among medicare patients: The Million Hearts longitudinal ASCVD risk assessment tool. *Circulation* CIR-0000000000000467 (2016).