

JORGE THIERER

Un interesante análisis sobre los determinantes de enfermedad cardiovascular y mortalidad. Estudio PURE

Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:795-808.

Se estima que un tercio de las muertes en el mundo son de origen cardiovascular. El estudio PURE es un estudio de cohorte prospectivo diseñado para proporcionar información contemporánea sobre la prevalencia de factores de riesgo y condiciones socioeconómicas, y su relación con diferentes desenlaces cardiovasculares. En el estudio que presentamos, justamente se cuantificaron y compararon las asociaciones y la fracción atribuible poblacional (FAP) de 14 factores de riesgo modificables con enfermedad cardiovascular y mortalidad. El estudio incluyó 4 países de ingresos altos (IA), Canadá, Suecia, Arabia Saudita y Emiratos Árabes Unidos; 12 de ingresos medios (IM), Argentina, Brasil, Chile, China, Colombia, Irán, Malasia, Palestina, Filipinas, Polonia, Turquía y Sudáfrica; y 5 de ingresos bajos (IB), Bangladesh, India, Pakistán, Tanzania y Zimbabue. En los países participantes, comunidades urbanas y rurales fueron elegidas utilizando criterios preespecificados. Dentro de cada comunidad se seleccionaron por muestreo hogares e individuos para evitar el sesgo de selección. El análisis se realizó sobre los incluidos que habían tenido, al menos, una visita de seguimiento. Fueron considerados factores de riesgo potencialmente modificables, conductuales, metabólicos y ambientales. Los factores de riesgo conductual fueron el consumo de tabaco, el consumo de alcohol, la calidad de la dieta, la actividad física y el consumo de sodio. Los factores metabólicos considerados fueron la hipertensión arterial, la disglucemia o los antecedentes de diabetes, el colesterol no HDL y la obesidad abdominal medida usando la relación cintura-cadera. Adicionalmente se consideraron la contaminación ambiental, la fuerza de presión medida con un dinamómetro, el nivel educativo y la presencia de síntomas depresivos. Fueron punto final primario del estudio un compuesto de eventos cardiovasculares: muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) e insuficiencia cardíaca (IC), y muerte por todas las causas.

Entre enero de 2005 y diciembre de 2016 se incluyeron 155.722 participantes entre 35 y 70 años, con una mediana de seguimiento de 9,5 años. La edad media de la población fue de 50,2 años, y el 58,3% eran mujeres.

Un 52,6% vivía en áreas urbanas. Un 20,4 % de los participantes eran tabaquistas actuales, 4,2% consumía cantidades moderadas de alcohol, y 1,9% grandes cantidades. El 18,5% informó baja actividad física; un 11,3%, síntomas consistentes con depresión. El 39,4% tenía hipertensión arterial y el 10,2%, diabetes. La media de colesterol no HDL fue 142 mg/dL y la media de índice de masa corporal (IMC) de 25,7 kg/m². Durante el seguimiento se produjeron 10 234 muertes (2917, menos del 30%, debido a enfermedad cardiovascular), hubo 7980 casos incidentes de enfermedad cardiovascular, 3559 IAM y 3577 ACV.

Los países de IB e IM tenían más individuos de áreas rurales, y una media de edad algo menor en relación con los de IA. La educación primaria fue el máximo nivel alcanzado en la mayoría de los participantes en los países de IB (54%), y en la minoría de los participantes en los países de IA (13,2%). Entre estos últimos, el 58% tenía educación terciaria o universitaria. La dieta fue más saludable en los países de IA, pero fue también en ellos donde fue mayor el antecedente de tabaquismo o consumo de alcohol. El IMC medio, la relación cintura-cadera y colesterol no HDL fueron más altos entre los países de IA, la prevalencia de hipertensión mayor en los de IM (fuerte influencia de China), y la de diabetes en los de IB. La contaminación ambiental fue mayor en los países de IB.

De los factores de riesgo de comportamiento, el más fuertemente asociado con enfermedad cardiovascular fue el consumo de tabaco, seguido por poca actividad física y dieta de baja calidad. Entre los factores de riesgo metabólico, la asociación más fuerte con enfermedad cardiovascular correspondió a la hipertensión, seguida de diabetes, elevación del colesterol no HDL y el aumento de la relación cintura-cadera. Bajos niveles de educación, la depresión, baja fuerza de presión y contaminación ambiental en el hogar también se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La hipertensión fue un factor de riesgo más fuerte para el ACV, mientras que la diabetes, el colesterol no HDL y el consumo actual de tabaco fueron factores de riesgo más fuertes para el IAM. Los factores de riesgo metabólico tendieron a tener una mayor asociación con la muerte cardiovascular en comparación con la no cardiovascular. Aproximadamente, el 71% de la FAP para enfermedad cardiovascular, 79% para IAM y 65% para ACV se atribuyeron a factores de riesgo individual y familiar. Los factores de riesgo contribuyeron a mayor proporción de la FAP para enfermedad cardiovascular en los países con IB.

En la cohorte general, la hipertensión fue el mayor factor de riesgo poblacional de enfermedad cardiovascular (FAP del 22,3%), seguido por alto colesterol no

HDL, contaminación ambiental, tabaquismo, dieta de pobre calidad, obesidad abdominal y diabetes (cada uno contribuyó con un 5%-10% de FAP para enfermedad cardiovascular). La hipertensión fue el factor de riesgo con mayor FAP para ACV (superior al 30%), seguido por la contaminación del aire del hogar y una dieta pobre (cada una con FAP alrededor del 10%). Respecto de IAM, el factor de riesgo con mayor FAP (por arriba del 15%) fue la elevación del colesterol no HDL, seguida por la hipertensión, el tabaquismo y la obesidad abdominal, cada uno con una FAP cercana al 10%.

Respecto de mortalidad de todas las causas, entre los factores de riesgo conductuales, el consumo de tabaco mostró la asociación más fuerte, seguida de alto consumo de alcohol, baja actividad física y mala alimentación; entre los factores de riesgo metabólico, la diabetes fue el más fuerte factor de riesgo, seguido de hipertensión y obesidad abdominal. En comparación con el tercilo más bajo de colesterol no HDL, los dos terciles superiores se asociaron con menor riesgo de muerte. Este hallazgo llamativo puede adjudicarse a causalidad reversa. El nivel educacional y la contaminación ambiental en el hogar se asociaron fuertemente con mayor riesgo de muerte. En los países con IB, el bajo nivel educacional y el consumo de alcohol tuvieron las asociaciones más fuertes con mortalidad total, mientras que en los de IA, fue el tabaquismo el que mostró la asociación más fuerte.

El 75% de las muertes totales fueron atribuibles a factores de riesgo a nivel individual y familiar. La baja educación tuvo la mayor FAP de muerte en la población general, seguida de cerca por el consumo de tabaco, baja fuerza de agarre y una dieta pobre (cada uno contribuye a >10% de la FAP por muerte. Hipertensión, la contaminación del aire del hogar y la diabetes contribuyeron a un 5%-10% de la FAP por muerte en la población general. El consumo de tabaco fue el mayor factor de riesgo de muerte no cardiovascular, seguido de cerca por la baja educación, baja fuerza de agarre, mala alimentación y contaminación doméstica.

Este estudio epidemiológico de grandes proporciones confirma en principio información previa sobre las diferencias entre países con diverso nivel de ingresos respecto de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y global. En ese sentido, vuelve a demostrar que los países de IA son los de mayor IMC y, paralelamente, los de dieta más sana, pero mayor obesidad (hallazgos que lucen contrapuestos). Y pese a la mayor prevalencia de obesidad, menor prevalencia de diabetes que los de IB, lo que demuestra la multicausalidad de esta patología.

Ratifica la importancia de los factores de riesgo tradicionales para la determinación del riesgo de enfermedad cardiovascular. Considerados independientemente de la clasificación en conductuales, metabólicos o ambientales, los factores con HR más altos para enfermedad cardiovascular son la hipertensión arterial (HR 2), la diabetes (HR 1,74) y el tabaquismo actual (HR 1,69). Pero una cosa es el HR y otra la FAP; el HR

expresa la fuerza de asociación de una variable con el desenlace y el exceso de riesgo en el paciente individual cuando tiene respecto de cuando no está presente la variable; la FAP expresa cuál es el peso relativo de cada variable para definir el desenlace en la población. Entonces, por ser una condición muy extendida, la hipertensión arterial tiene alta FAP (>20%), mientras que la diabetes, segunda en el ordenamiento por HR, cae al octavo lugar, y la contaminación ambiental en el hogar sube al tercero.

El estudio demuestra también cómo la hipertensión arterial es con mucho el factor de riesgo poblacional más importante para ACV, y el colesterol no HDL para IAM. Y cómo, cuando nos referimos a la FAP ya no para enfermedad cardiovascular, sino para muerte de ese origen, a la hipertensión (que vuelve a presentar la mayor FAP), siguen el bajo nivel educacional, la baja fuerza de prensión, la dieta y la contaminación, mientras que tabaquismo, diabetes y alto colesterol no HDL tienen valores menores. Ello confirma el papel que tienen factores ambientales y socioeconómicos en el condicionamiento de la carga de enfermedad.

Pero las muertes de origen cardiovascular son menos del 30% del total. Y cuando nos remitimos a las muertes no cardiovasculares, la mayoría, el tabaquismo desplaza a la hipertensión del primer lugar, pero los siguientes cuatro puestos corresponden nuevamente a los factores citados en el mismo orden a la hora de hablar de muerte cardiovascular. Y si pensamos en la mortalidad por todas las causas, el bajo nivel educacional trepa al primer lugar.

El estudio PURE tiene el enorme mérito de reflejar el peso relativo de distintos factores de riesgo en la determinación de la enfermedad cardiovascular, la mortalidad de ese origen y la de todas las causas en diferentes países del globo. Nos permite reflexionar sobre fenómenos en los que, como cardiólogos, a veces no nos detenemos. Es responsabilidad de todos, cada uno desde su lugar, tomar en cuenta esa información y trabajar mancomunadamente para lograr un mundo más saludable para todos. Porque, a no olvidarlo, el estudio se refiere a factores de riesgo modificables.

Vericiguat en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: ¿una nueva alternativa terapéutica? Estudio VICTORIA

Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernández AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928

El estudio VICTORIA, recientemente presentado en el marco del Congreso ACC 2020, fue un ensayo multinacional, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, diseñado para demostrar el efecto beneficioso del vericiguat, un estimulante de la guanilil ciclasa soluble (sGC), en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida, y que estuvieran empeorando en el último tiempo.

Incluyó pacientes de edad ≥ 18 años, con insuficiencia cardíaca en clase funcional (CF) II a IV, FEVI $< 45\%$ y tensión arterial sistólica ≥ 100 mm HG. Debían tener en ritmo sinusal, BNP ≥ 300 pg/mL o NT pro-BNP ≥ 1000 pg/mL; en fibrilación auricular, valores de al menos 500 pg/mL o 1600 pg/mL, respectivamente. Debían haber presentado internación por insuficiencia cardíaca en los últimos 6 meses o necesidad de diuréticos endovenosos en los últimos 3 y tratamiento médico óptimo.

Tras un período de tamizaje de hasta 30 días, sin *run in*, los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente en relación 1:1 a vericiguat (en dosis inicial de 2,5 mg diarios, con el objetivo de llegar a 10 mg diarios) o placebo. El punto final primario fue un compuesto de muerte cardiovascular y primera internación por insuficiencia cardíaca. Fueron puntos finales secundarios los componentes del punto final primario, el número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la mortalidad de todas las causas.

Entre 2016 y 2018 fueron sometidos a tamizaje 6.857 pacientes y 5.050 fueron incluidos; 2.526, en la rama vericiguat; y 2.524, en la rama placebo. La edad media fue 67 años, el 76% eran hombres. Un 67% había sido internado por insuficiencia cardíaca descompensada en los últimos 3 meses. La media de FEVI fue $28,9\% \pm 8,3\%$, y un 85% tenía FEVI $< 40\%$. El 59% estaba en CF II; el 39,7%, en CF III; y el 1,3%, en CF IV. La prevalencia de comorbilidades fue alta: 52,7% tenía fibrilación o aleteo auricular y un 47% diabetes. La mediana de NT pro-BNP fue de 2826 pg/mL. El 93% de los pacientes al inicio del estudio estaba medicado con betabloqueantes, el 73% con inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina, el 70% con antialdosterónicos, el 15% con sacubitril valsartán. El 32% tenía implantado un cardiodesfibrilador o un resincronizador.

La mediana de seguimiento fue de 10,8 meses. El punto final primario de muerte cardiovascular o primera internación por insuficiencia cardíaca se produjo en el 35,5% en la rama vericiguat y el 38,5% en el placebo (HR 0,90, CI 95% 0,82-0,98, $p = 0,02$), lo cual corresponde a una incidencia anual del 33,6% y el 37,8%, respectivamente. La diferencia entre ambas ramas radicó en la reducción de la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca (25,9% vs. 29,1% anual; HR 0,90 CI 95% 0,81-1) y en la reducción del número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (38,3% vs. 42,4% anual; HR 0,91, CI 95% 0,84-0,99, $p = 0,02$). No hubo disminución significativa de la muerte cardiovascular (12,9% vs. 13,9% anual) ni de la mortalidad por todas las causas (16% vs. 16,9% anual). Los resultados fueron congruentes en análisis de subgrupos, excepto para la edad (respecto del punto final primario, HR 0,84 en menores de 75 años, y HR 1,04 en aquellos de 75 años o más), y los valores basales de NT pro-BNP (HR entre 0,73 y 0,82 para los 3 cuartiles inferiores y HR 1,16 para el cuartil más alto, con valores > 5314 pg/mL). En ambos casos, el test de interacción fue significativo.

Respecto de la incidencia de eventos adversos, no hubo una diferencia significativa en los dos de mayor interés: hipotensión (9,1% vs. 7,9%) o en la de síncope (4% vs. 3,5%). Fue mayor con vericiguat la incidencia de anemia (7,6% vs 5,7%).

El estudio VICTORIA incorporó pacientes más graves que sus inmediatos antecesores, PARADIGM HF y DAPA HF. Los pacientes fueron solo ligeramente más añosos que los de aquellos estudios, con prevalencia similar de sexo masculino, y una FEVI comparable. Pero por haber exigido internación o tratamiento en guardia en los meses previos, y de requerir valores de péptidos natriuréticos más elevados contó con mayor prevalencia de pacientes en CF III-IV (el 41% frente a poco menos de un 33% en el DAPA HF y casi un 25% en PARADIGM-HF), y un valor de NT pro-BNP entre el 75% y el 95% mayor que en PARADIGM HF y DAPA HF, respectivamente. Por ello la evolución de los pacientes fue claramente peor que en dichos estudios, con una incidencia anual de hospitalización por insuficiencia cardíaca entre 3 y 4 veces mayor que en PARADIGM HF y DAPA HF, y la mortalidad cardiovascular y total de casi el doble. El efecto de la intervención se notó claramente en la reducción de la internación por insuficiencia cardíaca, con una reducción menor en términos relativos (el 10% en VICTORIA, el 21% en PARADIGM, el 30% en DAPA HF), pero en virtud de la mayor incidencia de eventos en VICTORIA, por ser una población más enferma, una reducción en términos absolutos similar a la de DAPA HF (casi un 3% anual) y superior a la de PARADIGM HF (poco más de un 1% anual). Pero el entusiasmo es medido por la falta de efecto sobre la mortalidad cardiovascular o total, a diferencia de los otros estudios citados. Postulan los autores que el corto seguimiento impidió que se evidenciara efecto probable sobre la mortalidad. Pero si observamos las curvas de supervivencia de Kaplan Meier, parece esbozarse alguna separación entre droga y placebo recién después de los dos años. De una intervención efectiva para reducir la mortalidad esperaríamos un efecto más precoz en dicha separación y un efecto más evidente. Tal vez, a pesar de su importancia manifiesta, la cascada sGC/GMPc no alcanza a definir el pronóstico vital cuando otras vías están adecuadamente cubiertas en la insuficiencia cardíaca avanzada. En una época signada por la proliferación de alternativas, pero también por el aumento de los costos, es claro que debemos concentrarnos inicialmente en las drogas que disminuyen la mortalidad. Propender a una extensión en el uso de estos agentes, que también reducen la internación, es la opción más clara. Para los pacientes que no responden adecuadamente a estas estrategias, para los que tienen un curso tórpido a pesar de estas, para los que no las toleran o tienen contraindicación para su uso, el vericiguat aparece ahora como una opción a considerar, aunque un análisis de costos asoma como esencial para definir su lugar en la estrategia terapéutica.

El valor de la genética para definir el riesgo de eventos coronarios. Dos estudios con resultados contrapuestos

Marston NA, Kamanu FK, Nordio F, Gurmu Y, Roselli C, Sever PS, et al. Predicting Benefit From Evolocumab Therapy in Patients With Atherosclerotic Disease Using a Genetic Risk Score: Results From the FOURIER Trial. **Circulation.** 2020;141:616-23.

Mosley JD, Gupta DK, Tan J, Yao J, Wells QS, Shaffer CM, et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. **JAMA.** 2020;323:627-35.

Aunque los factores de riesgo clínicos tradicionales son esenciales para la estratificación del riesgo cardiovascular, se entiende que entre el 30% y el 60% de la variación del mismo puede explicarse por factores genéticos. Los estudios de asociación poblacionales han identificado muchos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que se han asociado con mayor riesgo de incidencia de enfermedad coronaria. La información procedente de estos estudios ha servido para generar puntaje o *scores*. Traemos a colación un subanálisis del estudio FOURIER con evolocumab, que exploró el valor pronóstico de eventos mayores de un *score* que involucra a 27 *loci*, y el efecto de la droga según el valor del *score*.

Recordemos que FOURIER fue un ensayo multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que, en pacientes con enfermedad aterosclerótica cardiovascular clínicamente evidente, de entre 40 y 85 años, con colesterol LDL ≥ 70 mg/dL o no HDL ≥ 100 mg/dL, con antecedentes de infarto de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) no hemorrágico, o enfermedad vascular periférica (EVP) sintomática, comparó evolocumab con placebo. En el análisis que presentamos, se llevó a cabo un estudio de cohorte anidado, de 14298 pacientes, 7163 en la rama evolocumab y 7135 en la rama placebo. No hubo diferencias clínicamente importantes entre los participantes del ensayo general y el subestudio genético. El puntaje del *score* con 27 SNP se calculó utilizando la dosis de genotipo para cada alelo, multiplicada por su peso (basado en un metaanálisis) y luego sumando los valores de todas las variantes. Se realizó por otra parte un análisis similar para explorar el valor predictivo de un puntaje de riesgo poligénico con 6334602 SNP (PRS-6M). Fueron considerados como punto final los eventos coronarios mayores (muerte de origen coronario, IAM y revascularización), y los eventos vasculares mayores (los anteriores más ACV isquémico). Se dividió a los pacientes según el valor del *score* en quintiles de menor a mayor, y se definió como bajo riesgo al quintilo 1, intermedio a los quintiles 2 a 4, y alto al quintilo 5. La mediana de seguimiento fue de 2,3 años.

La edad media fue de 63 años, el 76% eran hombres; el 29%, fumadores; el 33% tenía diabetes; el 81%, hipertensión. La mediana de colesterol LDL fue de 92 mg/dL. La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de IAM (82%); el 18%, de ACV; y el 15%, de EVP. Los

pacientes en la categoría de alto riesgo genético tenían una probabilidad algo menor de tener factores de riesgo clínico. Eran más jóvenes, más frecuentemente mujeres, menos tabaquistas o diabéticos. En ellos el antecedente de IAM fue más frecuente que en las categorías más bajas, mientras que, en estas últimas, fue más prevalente el antecedente de ACV. No hubo diferencias marcadas en el valor de colesterol LDL entre el alto riesgo (mediana de 94 mg/dL) y el bajo riesgo genético (mediana de 91 mg/dL).

La incidencia de eventos vasculares mayores a 2,5 años de seguimiento para las categorías de riesgo genético bajo, intermedio y alto fue de 10,1%, 11,3% y 13,8%, respectivamente; y de 8%, 9,7% y 13,2% respectivamente, para los eventos coronarios mayores. Después de ajustar por factores clínicos, el puntaje genético de 27 SNP se asoció de manera significativa e independiente con el riesgo de eventos vasculares mayores (p para tendencia = 0,005) y eventos coronarios mayores (p para tendencia < 0,0001). Las personas con alto riesgo genético tuvieron un HR ajustado de 1,65 para eventos coronarios mayores y 1,37 para eventos vasculares mayores, mientras que los de riesgo genético intermedio tuvieron un HR ajustado de 1,23 y 1,14 respectivamente, respecto de los de riesgo bajo.

Respecto del *score* poligénico con más de 6 millones de SNP, tuvo una distribución comparable de las características basales; aquellos con alto riesgo tuvieron un HR ajustado de 1,55 para eventos coronarios mayores y 1,31 para eventos vasculares mayores, mientras que los de riesgo genético intermedio tuvieron un HR ajustado de 1,26 y 1,16, respectivamente, de los de riesgo bajo.

El efecto del evolocumab sobre eventos vasculares mayores fue mayor cuanto mayor el riesgo genético: el HR de los tratados respecto del control, para los riesgos genéticos bajo, intermedio y alto fue 0,92 (IC 95% 0,72-1,18), 0,91 (IC 95% 0,79-1,03) y 0,69 (IC 95% 0,55-0,86), respectivamente (p para tendencia = 0,07). De igual modo, la reducción de riesgo absoluto (RRA) fue de 0,7%, 0,9% y 4%, respectivamente (p para tendencia = 0,04). El tratamiento con evolocumab redujo el riesgo de eventos mayores en la categoría de alto riesgo, y lo llevó al de bajo riesgo genético (9,3% y 9,1%, respectivamente). En pacientes sin múltiples factores de riesgo clínico o alto riesgo genético, no se observó beneficio con el evolocumab respecto del placebo (HR, 1,02, RRA -0,2%, $p = 0,86$). En los pacientes con múltiples factores de riesgo clínico, pero sin un alto riesgo genético, el HR fue 0,87 [IC 95% 0,75-0,998], $p = 0,047$) y la RRA 1,4%, y en aquellos con alto riesgo genético el HR fue 0,69 (IC 95% 0,55-0,86, $p = 0,0012$) y la RRA 4% independientemente del riesgo clínico.

El valor del mismo *score* poligénico con más de 6 millones de SNP de la publicación anterior fue testado en otro estudio en subpoblaciones de dos grandes estudios poblacionales de cohorte, 4847 participantes del estudio ARIC (52,2% mujeres, edad media de 61,8 años), y 2390 del estudio MESA (56,4% mujeres, edad media de 62,9 años), seguidos desde 1986 y 2000, res-

pectivamente, y en ambos casos hasta 2015. Se valoró la capacidad de predicción de eventos coronarios (muerte, IAM no fatal, revascularización miocárdica) del *score* y su capacidad de enriquecer la capacidad pronóstica de la ecuación de poblaciones mezcladas que postula ACC/AHA. Sobre la base de esta ecuación se definió el riesgo de eventos a 10 años, y se lo dicotomizó en bajo ($\leq 7,5\%$) o alto ($> 7,5\%$). En la cohorte del estudio ARIC se reportó en un seguimiento mediano de 15,5 años, una incidencia de eventos coronarios de 14,4%; en la del estudio MESA una incidencia de 9,5%, en seguimiento mediano de 14,2 años. En ambos casos, más del 60% de los eventos ocurrieron en hombres.

En el estudio ARIC, el *score* poligénico estuvo significativamente asociado a la incidencia de eventos coronarios en el seguimiento, con un HR de 1,24 por cada desvío estándar de incremento. En el estudio MESA, el HR correspondiente fue 1,38. La capacidad discriminativa del *score*, de cualquier manera, fue baja; con un área bajo la curva (ABC) de 0,55 (IC 95% 0,52-0,57) en ARIC y 0,59 (IC 95% 0,53-0,62) en MESA. En ambos casos, ajustar por edad y sexo llevó el ABC a 0,67. Frente al *score*, el ABC de la ecuación ACC/AHA fue 0,70 en ARIC, y el agregado del *score* poligénico no la modificó. Para el estudio MESA, el ABC de la ecuación ACC/AHA fue 0,66, y el agregado del *score* poligénico la llevó a 0,68, un incremento que no llegó a ser significativo.

Lo realmente interesante fue la demostración de que adicionar el *score* genético a la predicción de la ecuación ACC/AHA fue poco efectivo. En el estudio ARIC, la ecuación ACC/AHA caracterizó como bajo riesgo al 39,2%, y como alto riesgo al 60,8% restante. La tasa de eventos en ambas categorías fue 4,4% y 16,7%, respectivamente. La adición del *score* genético terminó definiendo al 42,2% como bajo riesgo y al 57,8% como alto riesgo, con tasa de eventos de 4,4% y 17,3%, respectivamente, esto es, sin diferencia significativa con la predicción clínica. El agregado del *score* poligénico no llevó a modificar significativamente el índice de reclasificación neta (INR): 1,8%, IC 95% de -1,2% a 3,6%. En el estudio MESA, los resultados fueron similares: el *score* genético no mejoró la calibración ni la reclasificación respecto de la predicción clínica.

Nuestra relación con la genética como herramienta para definir pronóstico y tomar decisiones es todavía

resbaladiza. El rédito de las determinaciones genéticas es mayor en el caso de algunas cardiopatías y trastornos electrofisiológicos, más discutible en el caso de la enfermedad coronaria. De hecho, cuando a priori supondríamos mayor utilidad pronóstica en gente con poca enfermedad vascular, y no tanto en el caso de la prevención secundaria, los dos estudios que presentamos desafían nuestra presunción. El subestudio de FOURIER implica, en una población con enfermedad establecida, que la dotación genética sigue teniendo valor para definir la evolución, y que incluso puede guiarnos en la toma de conducta cuando la misma implica alto costo, y, por ende, es necesario mayor sustento para adoptarla. Este subestudio parece sugerir que en el contexto de la enfermedad cardiovascular establecida pueden diferenciarse caminos alternativos: pacientes de bajo riesgo genético, pero con mayor prevalencia de factores de riesgo y pacientes de alto riesgo genético, con menor prevalencia de dichos factores. Sin embargo, las diferencias, aunque estadísticamente significativas, no son tan notables como para poder formular una regla.

*En cambio, en una muestra de población general, el empleo de un *score* mucho más amplio no demuestra ventajas frente a una ecuación sencilla basada en la edad y la prevalencia de factores de riesgo. Diferentes puntajes contruidos sobre la base de poblaciones diversas son una razón para explicar las discrepancias. La diferencia entre la asociación a prevalencia versus incidencia de enfermedad coronaria, otra. El puntaje poligénico funciona bien a la hora de demostrar presencia de enfermedad, pero no mejor que la clínica cuando se trata de definir evolución. Tal vez porque no es específico de enfermedad coronaria, no atiende a un gen que define la presencia o no de enfermedad, sino que es ampliamente inclusivo de genes vinculados a distintos mecanismos relacionados con la enfermedad aterosclerótica entre otras. Y porque se puede arribar al mismo puntaje a partir de dotaciones genéticas diferentes. A todo esto, debemos sumar la accesibilidad a este tipo de determinaciones, los costos, etc. Por eso, frente a la incertidumbre sobre el significado real, y la falta de ventaja clara sobre la clínica, es que el uso de la genética para definir pronóstico cardiovascular en población general luce alejado. Puede ser, sí, que paulatinamente en poblaciones de alto riesgo y a la hora de tomar conductas muy específicas, un test genético pueda ayudar a definir las.*