

PREGUNTA CLÍNICA N°2

¿QUÉ MARCADORES PUEDEN AYUDAR A MEJORAR LA PREDICCIÓN DE LAS ECUACIONES DE RIESGO?

Fecha de edición: Noviembre 2014

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Paciente al que se calcula el riesgo cardiovascular con ecuación de riesgo
Intervención	Incluir en el cálculo otros marcadores: antecedentes familiares enfermedad cardiovascular, proteína C reactiva, índice tobillo-brazo, calcio en la arteria coronaria
Comparación	No incluir en el cálculo otros marcadores: antecedentes familiares enfermedad cardiovascular, proteína C reactiva, índice tobillo-brazo, calcio en la arteria coronaria
Resultados	Mejorar la detección de personas con RCV alto Sobret ratamiento
Tipo de estudio	RS de estudios de cohortes, Estudios de cohortes prospectivos

2. Introducción.

En personas con riesgo coronario entre el 10 y el 19% en la función de REGICOR, se debe valorar la realización del índice tobillo-brazo (ITB) cuando se plantea el tratamiento farmacológico. Grado de recomendación (Consenso).

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	<p>Se debe registrar de forma rutinaria en la historia clínica la etnicidad, IMC y la historia familiar de EC.</p> <p>Se debe considerar el estatus socioeconómico cuando se usa una ecuación de cálculo del riesgo para informar la decisión de tratamiento.</p> <p>El riesgo CV estimado debe multiplicarse por 1,5 en población con familiares de primer grado con historia de EC prematura (<55 años hombres, <65 mujeres).</p> <p>El riesgo debe incrementarse por un factor entre 1,5-2,0 si más de un familiar de primer grado tiene historia de EC prematura.</p> <p>El riesgo de EC debe aumentarse por 1,4 en hombres del sur de Asia.</p> <p>La Obesidad severa (IMC>40 kg/m²) afecta al riesgo CV y se debe considerar cuando se usa la tabla de riesgo para informar la decisión de tratamiento.</p> <p>El riesgo CV puede ser infraestimado en población que está tomando antihipertensivos o hipolipemiantes, o que han dejado de fumar recientemente.</p> <p>La puntuación de riesgo CV puede no ser apropiada para valorar el riesgo en población que tienen un riesgo CV aumentado debido a condiciones médicas o tratamientos:</p>	<p>Aberg A, 1983</p> <p>Aarabi M, 2005</p>	

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 2.

	<p>población tratada por VIH o con medicación antipsicótica, pacientes con ERC, y pacientes con desórdenes autoinmunes como el LES o la artritis reumatoide.</p> <p>No se revisa el efecto de otros posibles marcadores (Índice tobillo-brazo, proteína C reactiva, calcio en arteria coronaria) sobre las ecuaciones de cálculo de riesgo.</p>		
--	---	--	--

Resumen GPC Base:

Hay una serie de factores que pueden aumentar el riesgo CV y que no se contemplan dentro de las ecuaciones de riesgo, como son la etnicidad, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz en familiares de primer grado, el estatus socioeconómico de los pacientes. También hay que considerar que ciertas situaciones clínicas, como la ERC, los tratamientos en población con VIH, o pacientes con LES o artritis reumatoide pueden tener un mayor riesgo CV (1).

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta		X
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	X(para algunos marcadores)	

Conclusión:

Precisa actualización.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/ Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. (solo si es necesario)

Criterios selección estudios	Cohortes prospectivas
Período de búsqueda	2008-2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaache R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios y valoración de calidad).

4.1. Tabla de estudios

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
Yeboah J, 2012	<p>Diseño: estudio de cohortes</p> <p>Objetivos: Comparar la mejoría en la predicción de la incidencia de EC/ECV de 6 marcadores de riesgo en participantes con riesgo intermedio</p> <p>Periodo de realización: Reclutamiento de julio 2000 hasta septiembre 2002. Seguimiento hasta 2011.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 1330 participantes con riesgo intermedio, sin diabetes, y sin EC.</p> <p>Edad: 45-84 años</p> <p>Duración: 7,6 años</p> <p>Riesgo Framingham: >5% y < 20%. Media 8,8%</p>	<p>Factor de exposición:</p> <p>Tipo de Comparación: Comparan la mejora en la predicción de la incidencia de EC/ECV de estos 6 marcadores de riesgo en participantes con riesgo intermedio (Framingham >5% <20%) en el MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).</p> <p>Variables: incidencia de EC: IM, angina seguida de revascularización, parada cardiaca resucitada, muerte por EC.</p> <p>Se usaron el área bajo la curva ROC y la mejoría de la reclasificación neta para comparar la contribución incremental de cada uno de los marcadores cuando se añaden a la función de Framingham, más la raza/etnia.</p> <p>Periodo de seguimiento: 7,6 años</p>	<p>Marcadores de riesgo:</p> <p>Calcio en arterias coronarias</p> <p>Grosor de la íntima-media carotídea</p> <p>Índice tobillo/brazo</p> <p>PCR de alta sensibilidad</p> <p>Historia familiar de EC</p> <p>Dilatación braquial mediada por el flujo</p> <p>Dilatación braquial mediada por flujo.</p> <p>El calcio en arteria coronaria (HR 2,60; IC 1,94-3,50), el índice tobillo/brazo (HR 0,79; IC 0,66-0,95), PCR de alta sensibilidad (HR 1,28; IC 1,00-1,64) y la historia familiar (HR 2,18; IC 1,38-3,42) se asociaron de forma independiente con la EC en el análisis multivariante.</p> <p>El grosor de la íntima-media carotídea y dilatación braquial mediada por el flujo no se asociaron con la EC.</p> <p>Aunque la adición de los marcadores individualmente a la ecuación de Framingham más la raza/etnia mejora el área bajo la curva ROC, el calcio en la arteria coronaria fue el que produjo el mayor incremento (0,623 vs 0,784), la dilatación braquial mediada por flujo tenía el mínimo</p>	<p>En individuos con riesgo intermedio el calcio de arteria coronaria, el índice tobillo/brazo, la dilatación braquial mediada por flujo, la PCR de alta sensibilidad, y la historia familiar fueron predictores independientes de EC/ECV en individuos con riesgo intermedio.</p> <p>En individuos con riesgo intermedio el calcio en la arteria coronaria proporcionó una mejora en la discriminación y una reclasificación del riesgo mayor comparada con los otros marcadores cuando se añade a la función de Framingham.</p>	<p>Calidad de la evidencia: 2+</p> <p>Financiación: pública. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)</p>

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta Nº 2.

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
				(0,623 vs 0,639). Para la EC, la mejoría en la reclasificación neta con el calcio en arteria coronaria fue 0,659, dilatación braquial mediada por flujo fue 0,024, índice tobillo/brazo fue 0,036, grosor de la íntima-media 0,102, historia familiar 0,160 y PCR 0,079.		
Kaptoge S,2012	Diseño: meta-análisis de estudios de cohortes que incluye 52 estudios prospectivos. Objetivo: investigar el valor de añadir los niveles de proteína CR o fibrinógeno a los factores de riesgo convencionales en la predicción del riesgo CV.	Población 246.669 participantes sin historia de enfermedad CV Edad media: 61±9 años (56% hombres).	Variable principal: primer evento cardiovascular (infarto de miocardio o muerte coronaria o ictus)	Resultados: La adición de información sobre PCR a un modelo pronóstico para un primer evento cardiovascular que incluye edad, sexo, tabaco, TA, historia de diabetes y CT, aumenta el índice-C 0,0039 y 0,0024, en el caso del fibrinógeno (p<0,001) y produce una mejoría de la reclasificación neta de 1,52% y 0,83%, respectivamente, para las categorías de riesgo de bajo (<10%), intermedias (10 a <20%) y alta (≥20%). Análisis de subgrupos: En mujeres, el uso de información sobre la PCR y fibrinógeno no mejora la discriminación del RCV. Tiene, también, mayor valor predictivo en fumadores que en no fumadores.	Los autores, a partir de los datos del estudio estiman que, en personas de riesgo intermedio y aplicando los criterios de tratamiento según las guías actuales, la valoración de la PCR o fibrinógeno podría ayudar a prevenir un evento adicional en un periodo de 10 años, por cada 400 a 500 personas cribadas.	2+ Beca de la the British Heart Foundation, the U.K. Medical Research Council, the U.K. National Institute of Health Research Cambridge Biomedical Research Centre, the British United Provident Association Foundation, un subvención educativa sin restricciones de GlaxoSmith Kline
Shah T, 2009 (MA)	Diseño: estudio de cohortes y Revisión sistemática y meta-análisis Objetivos: Evaluar el rendimiento	Población: Estudio de cohortes: 2 cohortes NPHS-II de 3012 pacientes y la cohorte EAS de 1592	Intervención: Framingham vs Framingham + PCR Comparación: Se comparan las diferentes medidas de predicción para	a) Estudio de cohortes: Niveles altos de PCR se asociaron con mayor riesgo de los eventos coronarios en las 2 cohortes [HR 2,22 (1,50-3,30)]	La PCR no mejora la capacidad de discriminación de la ecuación de Framingham. La mejora en la	Calidad de la evidencia: 2++ Financiación: Organizaciones

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 2.

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
	<p>predictivo de la PCR.</p> <p>Periodo de búsqueda: Hasta Agosto del 2007</p>	<p>personas</p> <p>Revisión y meta-análisis: pacientes sin antecedentes de ECV.</p> <p>Meta-análisis: 84.063 pacientes</p> <p>Nº de estudios y pacientes: 31 estudios</p>	<p>evaluar la utilidad predictiva de la PCR.</p>	<p>Y 1,87 (1,21-2,89)].</p> <p>La PCR proporciona una modesta discriminación para la enfermedad coronaria (AUC 0,61 y 0,62), y solamente una mejoría modesta en la discriminación de la tabla de Framingham (incremento en AUC 0,04 y -0,01 respectivamente).</p> <p>La mejora en la reclasificación no fue estadísticamente significativa.</p> <p>b)Revisión sistemática de 31 estudios. La evidencia de los 13 estudios que han analizado la mejora de la discriminación indican que la PCR no mejora de forma consistente a la ecuación de Framingham, con incrementos en la AUC en el rango de 0-0,15.</p>	<p>estratificación del riesgo o la reclasificación añadiendo la PCR a los modelos basados en los FR establecidos es pequeña e inconsistente.</p>	<p>públicas y fundaciones</p>

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 2.

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
Buckley DI, 2009 (MA)	Diseño: meta-análisis de estudios de cohortes Objetivo: Determinar si la PCR debería incorporarse a las guías para la valoración del riesgo.	Población: 68.156 individuos sin historia de enfermedad coronaria o cardiovascular (excepto 3.065 individuos de uno de los estudios) N° de estudios y pacientes: 24 estudio.	Intervención: Seguimiento de los pacientes para comprobar si los niveles de PCR se asocian con la incidencia de enfermedad coronaria. Comparación: Pacientes con niveles bajos de PCR (< 1 mg/L) vs niveles intermedios (1-3 mg/L) y vs niveles altos de PRC (>3mg/L).	La estimación global del RR para incidencia de EC fue (ajustado por todas las variables de riesgo de Framingham) fue 1,58 (1,37-1,83) para niveles de PCR>3.0 mg/L comparado con niveles >1.0 mg/L. Los resultados del análisis de 4 grandes cohortes fueron consistentes e indican que la inclusión de PCR mejora la estratificación del riesgo entre personas en riesgo intermedio. Hay evidencia limitada que vincula los cambios en los niveles de PRC en la prevención de eventos coronarios.	Hay fuerte evidencia que indica que la PCR se asocia con los eventos coronarios. Evidencia consistente moderada sugiere que añadiendo PCR a los modelos de predicción en personas inicialmente en riesgo intermedio mejora la estratificación. Sin embargo, falta suficiente evidencia de que reducir los niveles de PCR prevenga los eventos coronarios.	Calidad de la evidencia: 2++ Financiación: pública (<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>)
Melander O, 2009	Diseño: estudios de cohortes. Objetivo: Evaluar la utilidad de biomarcadores(PC R, N-BNP, MR-proADM, fosfolipasa2 asociada a lipoproteína y cistatina C) para la predicción del riesgo cardiovascular cuando se añaden a los factores de riesgo convencionales.	Población: 5067 participantes (60% mujeres) sin ECV. Seguimiento: 12,8 años.	Intervención: función de riesgo con factores de riesgo clásicos + biomarcadores vs función de riesgo clásica. Variables de estudio: primer evento CV (IM, ictus, muerte coronaria)	Resultados: El modelo con los factores de RCV convencionales tiene un estadístico C de 0,758 (0,734-0,781) para eventos CV y 0,760 (0,730-0,789) para eventos coronarios. La adición de N-BNP y PCR aumentaron el estadístico C en 0,007 (0=0,04) y 0,009 (p=0,08) respectivamente. La proporción de participantes reclasificados fue modesta: 8% para riesgo CV y 5% para riesgo coronario. La mejora en la reclasificación neta no fue significativa para eventos cardiovasculares ni para eventos coronarios.	Conclusión: Los biomarcadores seleccionados producen una ganancia sobre los factores de RCV mínima. La reclasificación del riesgo mejora en individuos de riesgo intermedio, principalmente mediante la identificación de aquellos que probablemente no desarrollarán eventos. En la predicción de los eventos cardiovasculares, la	Melander O, 2009

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 2.

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
				<p>En el análisis de los individuos con riesgo intermedio se observó mejoría (eventos CV:7,4% (0,7%-14,1%; p=0,03), eventos coronarios 14,6% (5-24.2%; p=003).</p> <p>Sin embargo, la correcta reclasificación fue casi enteramente confinada hacia la clasificación baja de individuos sin eventos, más que hacia la clasificación alta de aquellos con eventos.</p>	<p>adición de biomarcadores individuales resulta en un pequeño incremento del estadístico C (menos del 0,005), lo mismo ocurre para la predicción de eventos coronarios. El NRI y el IDI no fueron significativos con ninguno de los marcadores.</p>	
Zethelius B, 2008	<p>Diseño: Estudios de cohortes poblacional.</p> <p>Objetivo: Investigar si la combinación de biomarcadores (troponina I, NT pro-BNP, Cistatina C y PCR) mejoran la estratificación del riesgo más allá de la valoración basada en factores de riesgo.</p>	<p>Población: 1135 participantes (661 sin antecedentes de enfermedad CV)</p> <p>Edad media: 71 años.</p>	<p>Intervención: adicción de marcadores biológicos (troponina I, NT pro-BNP, Cistatina C y PCR) a un modelo del cálculo del riesgo CV vs cálculo del riesgo con factores de RCV clásicos (edad, TA, uso de antihipertensivos, CT, HDL-c, uso de hipolipemiantes, diabetes, tabaco e IMC)</p>	<p>Resultados: En la totalidad de la cohorte y también en el grupo sin antecedente de ECV, la adición de todos los biomarcadores evaluados en el estudio al modelo con los factores de riesgo cardiovascular mejora el estadístico C de 0,664 a 0,766 para la predicción del resultado de mortalidad cardiovascular.</p> <p>En el caso de la PCR, su adicción a un modelo de cálculo de riesgo mediante los factores de riesgo clásicos no mejora significativamente el estadístico C (0,664 vs 0,689; p=0,07), aunque mejora ligeramente en el caso de mortalidad total (0,604 vs 0,636; p=0,008).</p> <p>En el subgrupo de pacientes sin antecedentes de enfermedad CV, adicción de la medida de PCR no fue significativa en ninguna de las dos variables medidas;</p>	<p>Conclusiones: En esta muestra poblacional de hombres mayores, la incorporación de una combinación de biomarcadores a un modelo con factores de riesgo establecidos mejora la estratificación del riesgo para mortalidad cardiovascular.</p> <p>Esta mejoría no es significativa en el grupo de pacientes sin antecedentes de ECV cuando se añade solo la PCR a dicho modelo.</p>	<p>2+ Financiación pública y privada</p>

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 2.

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
				<p>Mortalidad CV (0,688 vs 0,700; p=0,20)</p> <p>Mortalidad total (0,638 vs 0,663; p=0,011).</p> <p>Tampoco la troponina I ni el NT pro-BNP mejoran la predicción en este grupo</p>		
Wilson PWF 2008	<p>Diseño: estudio de cohortes.</p> <p>Objetivo: investigar el beneficio potencial de añadir información sobre los niveles sanguíneos de PCR y homocisteína a las ecuaciones de predicción que estiman el riesgo de enfermedad vascular.</p>	<p>Población: 3006 (1430 hombres y 1576 mujeres) participantes del estudio Framingham Heart Study(la segunda visita clínica del Framingham Offspring study de 1979 a 1983 sirvió como base de este estudio).</p> <p>Edad media: 46 años.</p> <p>La medición de PCR se hizo tras descongelar en 2003 las muestras previamente congeladas.</p> <p>Seguimiento: 12 años.</p>	<p>Intervención: medición de los niveles de PCR y homocisteína.</p> <p>Comparar la mejora de la predicción añadiendo la información sobre los niveles de PCR y homocisteína a una ecuación de cálculo del riesgo vs ecuación de riesgo (Framingham)</p>	<p>Resultados:</p> <p>El HR para la asociación del logPCR con la enfermedad coronaria fue 1,52 (1,32-1,76) tras ajustar por edad y sexo.</p> <p>HR para la enfermedad CV 1,42 (1,29-1,57).</p> <p>La adición de información sobre los niveles de PCR a la función de Framingham produjo solo un pequeño incremento en el estadístico C: 0,863 vs 0,865 para la enfermedad coronaria y 0,795 vs 0,799 para la enfermedad cardiovascular.</p> <p>Reclasificación: estimación neta para el porcentaje clasificado en un riesgo superior: 10,91% (p=0,014)</p> <p>Estimación neta de clasificados en un riesgo inferior: 0,86% (p=0,043)</p> <p>NRI: 11,77% (p=0,009)</p>	<p>Conclusiones: El efecto general sobre la discriminación con homocisteína, PCR o ambos, fue insignificante tanto para la enfermedad coronaria como para la enfermedad cardiovascular total.</p> <p>La inclusión de estos factores en un cribado inicial para el riesgo de la enfermedad vascular no mejora la habilidad en la discriminación de futuros casos.</p> <p>El análisis de reclasificación de los participantes muestra un efecto significativo de la PCR y un NRI entre 7-9% para la enfermedad coronaria y cardiovascular cuando se compara con modelos sin PCR.</p>	2+
Ridker 2008	<p>Diseño: estudio de cohortes.</p>	<p>Población: 10724 participantes</p> <p>Edad media: 63 años</p> <p>Seguimiento: 10,8 años.</p>	<p>Intervención: comparar la mejora de las características de discriminación, calibración y reclasificación de 2 modelos de predicción para la incidencia de eventos cardiovasculares: uno</p>	<p>Resultados:</p> <p>Los dos modelos demostraron similares niveles de calibración.</p> <p>Para la variable de resultado de eventos CV, la tabla de</p>	<p>Conclusiones:</p> <p>En este estudio, la adición de de PCR e historia parenteral de infarto de miocardio antes de los 60 años</p>	2+

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 2.

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
			basado en el modelo tradicional y otro basado en el modelo tradicional más la PCR y la historia parenteral de infarto de miocardio antes de los 60 años (Reynolds risk score para hombres) (RRS).	Reynolds para hombres reclasificó 17,8% de la población del estudio hacia un mayor o menor categoría de riesgo, con mejora de la precisión entre los reclasificados, así como un 20% de aquellos con un riesgo del 5% al 20% a los 10 años. Para este modelo, el índice neto de reclasificación fue 5,3% y el índice neto de reclasificación clínica fue 14,2%.	a un modelo de predicción basado en la edad, TA, consumo de tabaco, CT y HDL-c, mejora el ajuste global (prueba de razón de verosimilitud $p < 0,001$) y el estadístico C. Este modelo, sin embargo, no permite conocer la aportación individualizada de la PRC o de la historia familiar a la mejora del modelo de predicción tradicional.	
Fowkes FG, 2008 (MA)	RS de estudios de cohortes	24995 hombres y 23339 mujeres. El Framingham oscila entre 11-31%. La media del ITB es >1 Duración media de los estudios entre 3,0 y 16,7 años.	Medición del ITB para determinar si aporta información sobre el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad independiente de RCV calculado con Framingham	ITB $<0,9$ vs $1,11-1,40$ -Mortalidad total Hombres HR 3,33 (2,74-4,06) Mujeres HR 2,71 (2,03-3,62) -Mortalidad CV Hombres HR 4,21 (3,29-5,39) Mujeres HR 3,46 (2,36-5,08) - Eventos coronarios mayores Hombres HR 2,97 (2,33-3,78) Mujeres HR 3,05 (2,25-4,15) El área bajo la curva para predecir eventos coronarios mayores pasa en varones al añadir el ITB de 0,646 a 0,655 y en las mujeres de 0,605 a 0,658.	En esta población el ITB disminuido podría ser un marcador más de RCV a incluir en la calculadora.	No se realiza evaluación de la calidad de los estudios incluidos Entre los criterios de exclusión está la enfermedad coronaria pero no el ACVA o la enf arterial periférica diagnosticada. Estos pacientes son de alto riesgo y su inclusión está alterando la población Existe importante heterogeneidad que no se explica

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta Nº 2.

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
						Agradecimiento para SanofAventi, y uno de los autores es empleado de AstraZeneca.
Lin JS, 2013 (RS)	RS de estudios de cohortes	Incluida la RS anterior (Fowkes) y además 14 estudios primarios que reúnen aproximadamente 121037 individuos. En total proceden de 18 cohortes de poblaciones únicas	Evaluar la capacidad del ITB de mejorar la clasificación de los individuos según su RCV, esto es realizar una reclasificación.	<p>- Resultados de la RS anterior. Según sus cálculos al añadir el ITB en los hombres se produce una reclasificación de riesgo alto a riesgo intermedio; las mujeres con ITB de 0,91-1,10 pasarían de riesgo bajo a intermedio pero si con un ITB < 0,9 pasarían de bajo a alto.</p> <p>- 4 estudios adicionales que utilizan el NRI* (ver explicación en resumen de la evidencia) encuentran que, en general, es menor de 0,05. No fue posible realizar una comparación entre los NRI de los estudios debido a la diferencia de las definiciones de enfermedad CV y de la clasificación del RCV.</p> <p>En el caso del NRI del grupo de RCV intermedio que resultó más alto debe ser tomado con precaución ya que no fue posible realizar la corrección que evitaría la sobreestimación.</p>	Añadir el ITB a la calculadora de RCV Framingham tiene un valor limitado para la predicción de la enfermedad coronaria y cardiovascular.	

*NRI: Índice de mejora de la reclasificación

4.2. Resumen de la evidencia.

¿Qué marcadores pueden ayudar a mejorar la predicción de las ecuaciones de riesgo?

A pesar de que estas ecuaciones de riesgo predicen con bastante exactitud lo observado a nivel poblacional, cuando se aplican a nivel individual la incertidumbre sobre el verdadero riesgo individual prevalece. Una gran proporción de eventos ocurren en el grupo de individuos de riesgo moderado, y es en este nivel de riesgo donde mayor incertidumbre se produce (1).

Con el propósito de mejorar la predicción de las funciones de riesgo, sobre todo en este nivel de riesgo intermedio, se han postulado diferentes marcadores para mejorar su capacidad predictiva y ayudar en la discriminación de los pacientes de alto riesgo.

Aunque la asociación de algunos nuevos FR con el riesgo de enfermedad cardiovascular ha sido establecido en diferentes estudios, lo que nos interesa conocer es si la adición a las ecuaciones de riesgo de nuevos marcadores mejora la discriminación, la reclasificación y por tanto el rendimiento del modelo de predicción.

Respecto a los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, varios estudios prospectivos han mostrado que la historia familiar prematura de enfermedad coronaria es un factor de riesgo independiente de los factores de riesgo tradicionales, aumentando el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria tanto en hombres como en mujeres con familiares de primer grado con enfermedad coronaria (2).

En un estudio de cohortes reciente (3) con 22.841 participantes y un seguimiento de 10,9 años, se ha observado que añadir la historia familiar de enfermedad coronaria en el subgrupo de individuos en riesgo intermedio resulta en una mejoría modesta de la reclasificación neta del 2,5 % hacia una categoría de riesgo más precisa.

Otro estudio de cohortes publicado en 2012 (4) con el objetivo de comparar la mejoría en la predicción de la incidencia de EC/ECV de 6 marcadores de riesgo en participantes con riesgo intermedio, la historia familiar ofrece una modesta mejora en la reclasificación neta para los eventos coronarios (8,5% de participantes correctamente clasificados para los eventos y 7,5% para no eventos) con un NRI=0,160.

Varias ecuaciones de riesgo (5-7) han incorporado los antecedentes familiares para intentar mejorar la predicción del riesgo, ninguna de las cuales han sido validadas en nuestro medio, aunque apuntan en la idea de que añadir los antecedentes familiares pueden mejorar el rendimiento de los modelos de predicción del riesgo cardiovascular.

La identificación y evaluación de biomarcadores en sangre es un campo de investigación con creciente interés en el área de la mejora de la predicción cardiovascular. Gran parte de estos biomarcadores están relacionados con procesos de inflamación, estado oxidativo, apoptosis, angiogénesis, remodelado tisular, coagulación y función renal (8).

Uno de los biomarcadores que más se ha investigado en los últimos años ha sido la proteína C reactiva (PCR).

Se ha observado en diversos estudios la asociación de la PCR con la enfermedad cardiovascular. En un meta-análisis de estudios prospectivos (9) con más de 160.000 pacientes sin antecedente de enfermedad cardiovascular se observó una asociación del incremento de la PCR con el aumento del riesgo de enfermedad coronaria, ictus isquémico y mortalidad cardiovascular, aunque esta asociación disminuye cuando se ajusta por los FR convencionales y el fibrinógeno.

Sin embargo, lo que nos interesa es conocer si la adición de PCR a los modelos de predicción que utilizan los factores de riesgo convencionales mejora la predicción de los eventos cardiovasculares y coronarios. Ha habido en los últimos años varios estudios que han intentado responder a esta cuestión.

En 2009 el USPSTF publicó una revisión sistemática (10) para analizar la utilidad clínica de 9 nuevos factores de riesgo. En relación a la PCR, se observó que niveles elevados de PCR predicen un mayor riesgo de enfermedad coronaria (RR 1,58 (1,37-1,83) para niveles de PCR >3,0 mg/L comparado con niveles < 1,0 mg/L). Sin embargo, los autores concluyen que la evidencia no apoya el uso rutinario de ninguno de estos nuevos factores de riesgo para una mejora en la estratificación del riesgo en el grupo de personas de riesgo intermedio.

En los últimos años se han publicado varios estudios de cohortes (11-17) que han investigado esta cuestión con resultados diferentes. En la mayoría de ellos, la incorporación de la PCR a los modelos de predicción basados en los factores de riesgo clásico en personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular no mejora la discriminación o lo hace de forma insignificante, con una proporción de pacientes reclasificados modesta.

El metaanálisis de Buckley et al (18), cinco estudios incluyeron un análisis que comparó los modelos predictivos que utilizan los factores de riesgo de Framingham en pacientes de riesgo moderado, con y sin PCR. En cuatro estudios la adición de los niveles de PCR a la ecuación de Framingham mejoró la reclasificación entre los participantes, aunque solo en uno de ellos se midió la capacidad de discriminación que no varió sustancialmente entre los modelos con o sin niveles de PCR.

En otro metaanálisis (19), sin embargo, se observó que la PCR no mejora la ecuación de Framingham para la discriminación (con incrementos en la AUC en el rango de 0-0,15). La mejora en la estratificación del riesgo o la reclasificación añadiendo la PCR a los modelos basados en los FR establecidos es pequeña e inconsistente.

Otro metaanálisis (20) de 52 estudios de cohortes realizado con el objetivo de investigar el valor de añadir los niveles

de proteína CR o fibrinógeno a los factores de riesgo convencionales en la predicción del riesgo CV, observó que la adición de información sobre PCR a un modelo pronóstico para un primer evento cardiovascular que incluye edad, sexo, tabaco, TA, historia de diabetes y CT, aumenta el índice-C 0,0039, y 0,0024 en el caso del fibrinógeno ($p < 0,001$) y produce una mejoría de la reclasificación neta de 1,52% y 0,83%, respectivamente, para las categorías de riesgo de bajo (<10%), intermedio (10 a <20%) y alto ($\geq 20\%$). En mujeres, sin embargo, el uso de información sobre la PCR y fibrinógeno no mejora la discriminación del RCV.

En cuanto al índice tobillo-brazo, aunque es un marcador independiente de RCV (21;22), lo que sería importante es saber si su inclusión dentro de las calculadoras de RCV mejoraría la captación de pacientes susceptibles a tratamiento precoz, especialmente en el caso de pacientes con riesgo intermedio.

La introducción del cálculo del ITB se revisó en una RS de 2008 (21) (con una población de un RCV entre 11-31% su conclusión fue que en dicha población el ITB disminuido (<0,9) podría ser un marcador a incluir en la calculadora de Framingham ya que el área bajo la curva para predecir eventos coronarios mayores pasaba al añadir el ITB en varones de 0,646 a 0,655 y en las mujeres de 0,605 a 0,658). Esta revisión adolece de algunos problemas metodológicos como no realizar una evaluación de la calidad de los estudios incluidos, la no exclusión de pacientes de riesgo alto como son los que han sufrido un ACVA o tienen diagnosticada una enfermedad arterial periférica. Además en el estudio se detecta una importante heterogeneidad que no es explicada.

La actualizada RS de la *U.S Preventive Services Task Force* (22) resalta la importancia de intentar asegurar que aquellos individuos que cambian de categoría de riesgo sean correctamente reclasificados. Para ello recomiendan utilizar el índice de mejoría de la reclasificación (NRI) y la utilización de un factor corrector de este índice en el caso de los subgrupos ya que en ellos hay riesgo de sobreestimación. Generalmente es aceptado como clínicamente relevante un NRI de al menos 0,05. En relación a esta medida, la RS de la TaskForce (22) incluye los resultados de la RS anteriormente citada (21) y los de 14 estudios más. Respecto a la RS de Fowkes (20) a las conclusiones de la propia RS añaden al añadir el ITB en los hombres se produce una reclasificación de riesgo alto a riesgo intermedio mientras que en las mujeres con ITB de 0,91-1,10 pasarían de riesgo bajo a intermedio pero con un ITB < 0,9 pasarían de bajo a alto. Respecto a los 4 estudios que presentan el NRI concluye que, en general, este fue menor de 0,05 y que no fue posible realizar una comparación entre los NRI de los estudios debido a la diferencia de las definiciones de enfermedad CV y de la distinta clasificación del RCV entre ellos. Respecto al NRI de los grupos de riesgo intermedio, aunque en algunos casos resultaron algo más altos deben ser tomado con precaución ya que o disminuyó al aplicar el factor corrector o no fue posible realizarlo en cuyo caso no es posible descartar una sobreestimación del efecto.

La posibilidad de realizar el cálculo en “dos pasos” es decir con la calculadora de Framingham primero e incluyendo a los que tienen un RCV intermedio si tienen un ITB <0,9 aumenta el número de sujetos incluidos cosa que también se podría realizar bajando el nivel de riesgo del Framingham a un 18% según Murphy y col (23). Actualmente se está realizando un estudio sobre este aspecto en población catalana que responderá de forma más adaptada a nuestra realidad a esta pregunta (24).

Otra revisión sistemática (10) que analiza 9 marcadores de riesgo no encuentra evidencia suficiente que apoye el uso rutinario de estos marcadores para mejorar la estratificación del riesgo de personas en riesgo intermedio.

El estudio de Yeboah et al (4) realizado en una cohorte de 1.330 pacientes con riesgo intermedio, con un seguimiento de 7,6 años, y cuyo objetivo fue comparar la mejoría en la predicción de la incidencia de enfermedad coronaria/cardiovascular de 6 marcadores de riesgo en participantes con riesgo intermedio, se observó que el calcio en la arteria coronaria (HR 2,60 IC 1,94-3,50), el índice tobillo-brazo (HR 0,79 IC95% de 0,66 a 0,95), y la historia familiar (HR 2,18 IC95% de 1,38 a 3,42) se asociaron de forma independiente con la EC en el análisis multivariante.

La adición de cada uno de los 6 marcadores de riesgo al modelo de predicción basal mejoró el área bajo la curva ROC (AUC). El calcio en la arteria coronaria proporcionó una mejor discriminación y reclasificación del riesgo de eventos coronarios que el resto de los FR (el calcio en la arteria coronaria fue el que produjo el mayor incremento en el área bajo la curva ROC (0,623 vs 0,784). La historia familiar fue el segundo marcador que realizó la mejor reclasificación del riesgo para EC.

Una revisión sistemática reciente (25) de 25 estudios con el objetivo de valorar si las pruebas de imagen de aterosclerosis subclínica podía mejorar la predicción del riesgo para la ocurrencia de la enfermedad cardiovascular en individuos asintomáticos, observó que hay poca evidencia para la dilatación mediada por flujo, pero la adición de información sobre el grosor de la íntima-media carotídea y la calcificación arterial coronaria (CAC) mejora la predicción en individuos de riesgo intermedio.

La medida del calcio coronario, sin embargo, no está exenta de riesgos. La exposición a la radiación ionizante, la falta de protocolos estandarizados para su utilización en la práctica clínica, la incertidumbre sobre su beneficio real para mejorar la discriminación, y el coste de esta técnica limitan actualmente su uso.

Por último, no hay que olvidar que, aunque las tablas pueden utilizarse en el seguimiento del paciente en tratamiento, no cabe que sean utilizadas como criterio para fijar objetivos de tratamiento. En primer lugar, porque no existe ningún estudio que haya intentado relacionar el descenso del RCV estimado con la reducción en la incidencia de enfermedad cardiovascular, y en segundo lugar porque puede lograrse un descenso matemático del RCV estimado

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 2.

con intervenciones que han demostrado eficacia limitada (26).

Por lo tanto, aunque son instrumentos de ayuda en la toma de decisiones clínicas en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, no deben sustituir al juicio clínico.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta N° 2: ¿Qué marcadores pueden ayudar a mejorar la predicción de las ecuaciones de riesgo?

C1: Añadir antecedentes familiares de enfermedad coronaria vs. No añadir antecedentes familiares
 C2: Añadir calcio en arteria coronaria vs. No añadir calcio en arteria coronaria
 C3: Añadir ITB vs. No añadir ITB
 C4: Añadir PCR vs. No añadir PCR

Población: Paciente al que se calcula el riesgo coronario
Intervención: Incluir otros marcadores a las ecuaciones de riesgo
Comparación: No incluir otros marcadores a las ecuaciones de riesgo
Perspectiva: clínica

	Crterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional								
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	<table border="1"> <tr> <td>C1</td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>C2</td> <td>Moderada</td> </tr> <tr> <td>C3</td> <td>Moderada /Baja</td> </tr> <tr> <td>C4</td> <td>Moderada</td> </tr> </table> <p>A: Alta, Mo: Moderada, B: Baja, MB: Muy Baja</p>	C1	Moderada	C2	Moderada	C3	Moderada /Baja	C4	Moderada		<p>C1: Calidad de la evidencia de estudio de cohortes de base poblacional de 2+.</p> <p>C2: Calidad de la evidencia de estudio de cohortes de base poblacional de 2+.</p> <p>C3: RS de estudios de cohortes de calidad cuestionable por no haber evaluado la calidad de los estudios, heterogeneidad y participación de la industria farmacéutica. Otra RS de estudios de cohortes de buena calidad.</p> <p>C4: Calidad de la evidencia de los estudios de cohortes y de los metaanálisis de estudios de cohortes de 2+ a 2++</p>	
C1	Moderada												
C2	Moderada												
C3	Moderada /Baja												
C4	Moderada												

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 2.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">BENEFICIOS Y RIESGOS</p>	<p>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?</p>	<table border="1"> <tr> <td>C1</td> <td>B>R</td> </tr> <tr> <td>C2</td> <td>B<R</td> </tr> <tr> <td>C3</td> <td>B<R</td> </tr> <tr> <td>C4</td> <td>B<R</td> </tr> </table> <p>B>R: los beneficios superan ligeramente los riesgos</p> <p>B<R: los riesgos/inconvenientes superan ligeramente los beneficios</p>	C1	B>R	C2	B<R	C3	B<R	C4	B<R	<p>La historia familiar de enfermedad coronaria precoz produce una mejoría modesta en la reclasificación y mejoría del área bajo la curva ROC.</p> <p>No se ha demostrado que la inclusión de otros marcadores (el ITB, la PCR,) en el cálculo del RCV mejore sus resultados.</p> <p>El calcio en la arteria coronaria proporcionó una mejor discriminación y reclasificación del riesgo de eventos coronarios que el resto de los FR (el calcio en la arteria coronaria fue el que produjo el mayor incremento en el área bajo la curva ROC (0,623 vs 0,784).</p> <p>La medida del calcio coronario, sin embargo, no está exenta de riesgos. La exposición a la radiación ionizante, la falta de protocolos estandarizados para su utilización en la práctica clínica, la incertidumbre sobre su beneficio real para mejorar la discriminación, y el coste de esta técnica limitan actualmente su uso.</p>		
C1	B>R												
C2	B<R												
C3	B<R												
C4	B<R												
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</p>	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p>	<p>Poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>De acuerdo</p> <p>De acuerdo</p>		<p>No lo sabemos, pero es lógico suponer que los pacientes estarán de acuerdo con la no realización de pruebas que no mejoran el diagnóstico de la enfermedad.</p>							
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">RECURSOS</p>	<p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p>	<p>Los costes son altos en relación a los beneficios.</p>	<p>C1: Los costes son bajos en relación a los beneficios.</p> <p>C2,C3,C4: Los costes son altos en relación a los beneficios.</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos.</p> <p>Los beneficios son importantes</p> <p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>									

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 2.

Balance de las consecuencias:	
Añadir antecedentes familiares vs. No añadir antecedentes familiares	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
Añadir PCR, ITB y calcio en arteria coronaria vs. No añadir PCR, ITB y calcio en arteria coronaria	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.
Recomendación:	
Añadir antecedentes familiares vs. No añadir antecedentes familiares	Se recomienda la opción
Añadir PCR, ITB y calcio vs. No añadir PCR, ITB y calcio	Se sugiere no considerar la opción.

Redacción de la recomendación:

Se recomienda en las personas con un riesgo coronario a 10 años de entre el 10 y 15% tener en cuenta la historia familiar de enfermedad coronaria precoz (hombres <55 años y mujeres < 65 años) como factor que puede aumentar su riesgo cardiovascular.

Se sugiere no considerar otros marcadores (como la PCR, el ITB, el calcio en arteria coronaria) para el cálculo del RCV.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

La utilización de los antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz podría mejorar modestamente el rendimiento del modelo clásico de predicción del riesgo.

La inclusión de PCR, ITB y CAC no mejora de manera relevante la discriminación de los pacientes en situación de mayor riesgo.

Consideraciones para la implementación:

-

Factibilidad:

Factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 2.

La realización de estudios con la inclusión de dichos marcadores en la calculadora REGICOR.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	<p>"Risk Assessment"[Mesh] AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR ("cohort"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cohort study"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]));"Primary Prevention"[Mesh] AND "Cohort Studies"[Mesh] AND ("coronary disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary disease"[All Fields]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]); ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("risk assessment"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "assessment"[All Fields]) OR "risk assessment"[All Fields]) AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR ("cohort"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cohort study"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]));</p> <p>systematic[sb] AND (("ankle brachial index"[MeSH Terms] OR ("ankle"[All Fields] AND "brachial"[All Fields] AND "index"[All Fields]) OR "ankle brachial index"[All Fields]) AND (("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]))) AND ("2008/04/09"[PDat] : "2013/04/07"[PDat])</p> <p>Prognosis/Broad[filter] AND (("ankle brachial index"[MeSH Terms] OR ("ankle"[All Fields] AND "brachial"[All Fields] AND "index"[All Fields]) OR "ankle brachial index"[All Fields]) AND (("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]))) AND ("2008/04/09"[PDat] : "2013/04/07"[PDat])</p>	2008-2013
Embase (Ovid)	<p>"Risk Assessment"[Mesh] AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR ("cohort"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cohort study"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]));"Primary Prevention"[Mesh] AND "Cohort Studies"[Mesh] AND ("coronary disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary disease"[All Fields]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]); ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("risk assessment"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "assessment"[All Fields]) OR "risk assessment"[All Fields]) AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR ("cohort"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cohort study"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]));</p> <p>1. *ankle brachial index/ 2. *Framingham risk score/</p>	2008-2013

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 2.

	<p>3. (Framingham adj3 risk).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]</p> <p>4. (ankle adj2 brachial).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]</p> <p>5. 1 or 4</p> <p>6. 2 or 3</p> <p>7. 5 and 6</p>	
Cochrane (Ovid)	<p>Estimación riesgo coronario, riesgo cardiovascular, prevención primaria, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas</p> <p>Risk assessment cardiovascular risk, coronary risk, primary prevention ankle-brachial index</p>	

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Andresdottir MB, 2002	Sí
Buckley DI, 2009	Sí
Kaptoge S, 2010	No
Yeboah J, 2012	Sí
Fowkes FG, 2008	No
Lin JS, 2013	Sí
Shah T, 2009	No

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 2.

Anexo III. ForestPlot.

No aplicable.

Anexo IV. Costes.

No aplicable.

Anexo V. Bibliografía.

- (1) NICE. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease CG67. 2008.
- (2) Kashani M, Eliasson A, Vernalis M, Costa L, Terhaar M. Improving assessment of cardiovascular disease risk by using family history: an integrative literature review. *J Cardiovasc Nurs* 2013 Nov;28(6):E18-E27.
- (3) Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2010 Dec;96(24):1985-9.
- (4) Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012;308(8):788-95.
- (5) Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *Jama* 2007;297(6):611-9.
- (6) Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *Bmj* 2008;336(7659):1475-82.
- (7) Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, estimation Sgor. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93(2):172-6.
- (8) Elosua R, Lluís C, Fitó M. Papel de los factores genéticos y otros biomarcadores en la estimación del riesgo y la prevención cardiovascular. Disponible en: https://www.google.es/search?sourceid=chrome&psyapi2&riz=1C1ASUM_enES507ES507&ion=1&espv=2&ie=UTF8&q=marcadores%20de%20riesgo%20roberto%20elosua. 2013.
- (9) Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9709):132-40.
- (10) Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine* 2009;151(7):496-507.
- (11) Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008 May 15;358(20):2107-16.
- (12) Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, Sr., O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008 Nov;1(2):92-7.
- (13) Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008 Nov 25;118(22):2243-51, 4p.
- (14) Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engstrom G, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *Jama* 2009 Jul 1;302(1):49-57.
- (15) Wannamethee SG, Welsh P, Lowe GD, Gudnason V, Di AE, Lennon L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic Peptide is a more useful predictor of cardiovascular disease risk than C-reactive protein in older men with and without pre-existing cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2011 Jun 28;58(1):56-64.
- (16) Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Circulation* 2011 May 17;123(19):2101-10.
- (17) Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2012;156:438-44.
- (18) Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009 Oct 6;151(7):483-95.

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 2.

- (19) Shah T, Casas JP, Cooper JA, Tzoulaki I, Sofat R, McCormack V, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol* 2009;38(1):217-31.
- (20) Kaptoge S, Di AE, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012 Oct 4;367(14):1310-20.
- (21) Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *Jama* 2008;300(2):197-208.
- (22) Lin JS, Olson CM, Johnson ES, Whitlock EP. The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the u.s. Preventive services task force. *Annals of internal medicine* 2013;159(5):333-41.
- (23) Murphy TP, Dhangana R, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr. Ankle-brachial index and cardiovascular risk prediction: an analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up. *Atherosclerosis* 2012;220(1):160-7.
- (24) Marti R, Parramon D, Garcia-Ortiz L, Rigo F, Gomez-Marcos MA, Sempere I, et al. Improving interMediAte risk management. MARK study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:61.
- (25) Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012 Feb;98(3):177-84.
- (26) García FM, Maderuelo Fernández JA, García Ortiz A. Riesgo cardiovascular: concepto, estimación, usos y limitaciones. *AMF* 2008;4(8):423-33.