



ARTÍCULO ESPECIAL

## Cardiología “basada en la evidencia”: aplicaciones prácticas de la epidemiología. II. El uso de biomarcadores

Jorge F. Trejo-Gutiérrez,<sup>1</sup> Francisco López-Jiménez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic Florida.

<sup>2</sup>Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic Minnesota.

Recibido el 12 de abril de 2011; aceptado el 26 de abril de 2011.

### PALABRAS CLAVE

Biomarcador; Estudios observacionales; Estudios aleatorios clínicos controlados; EUA.

### Resumen

El uso de biomarcadores que muestran una asociación con el desarrollo de enfermedad cardiovascular necesita una valoración cuidadosa de la calidad de la evidencia que establece su relación. Aunque los estudios observacionales han sido fundamentales para establecer la importancia de los factores de riesgo tradicionales, únicamente podemos hacer escrutinio e intervenir sobre biomarcadores cuando existe evidencia benéfica de estudios aleatorios clínicos controlados bien diseñados.

### KEYWORDS

Biomarkers; Observational studies; Randomized controlled trials; USA.

### Evidence-Based Cardiology: practical applications from epidemiology. II. The use of biomarkers

### Abstract

The use of biomarkers that show an association with the development of cardiovascular disease needs a careful evaluation in regard to the quality of evidence that establishes their relationship. Although observational studies have been paramount to establish the importance of the traditional risk factors, we can only screen and intervene on biomarkers when there is demonstrated benefit in well-designed randomized clinical trials.

Correspondencia: Jorge F. Trejo Gutiérrez, Mayo Clinic. Division of Cardiovascular Diseases 4500 San Pablo Road. Jacksonville FL 32224. Correo electrónico: trejo.jorge@mayo.edu

La identificación temprana de enfermedad o sus precursores, es un objetivo del cardiólogo, con el fin de modificar su historia natural a través de una intervención efectiva. El siguiente escenario clínico ilustra algunos de los conceptos a tener en mente cuando intentamos aplicar los principios de la *cardiología preventiva*.

V.D. es un profesor de Biología en la escuela preparatoria que leyó que la deficiencia de vitamina D puede llevar al desarrollo de enfermedad cardiovascular (CV). Como él pasa la mayor parte de su tiempo sin exposición a luz solar, quiere saber si necesita medirse el nivel de esta vitamina en su sangre y recibir tratamiento de acuerdo a resultados, con el fin de evitar un infarto cardiaco o cerebral. Tiene 54 años, no fuma, no es diabético. No tiene historia de hipertensión arterial o dislipidemia. No tiene un programa de ejercicio regular, pero camina los fines de semana durante una hora, sin ningún síntoma durante la caminata vigorosa. Trata de llevar una alimentación baja en grasa, no acostumbra consumir productos lácteos. Su exploración física: PA 128/70, pulso 72, Peso 80 Kg, Altura 1.74 m, índice de masa corporal 26.4, circunferencia de cintura 96 cm. Su examen general y cardiovascular no tuvo anormalidades. En la consulta presentó los resultados de unos exámenes de laboratorio recientes, que mostraron una biometría hemática, creatinina, glucosa, calcio, sodio, potasio, fosfatasa alcalina y TGO normales. Colesterol total fue 210, triglicéridos 140, colesterol HDL 48, colesterol LDL 132, colesterol no-HDL 162 (mg/dL). TSH fue 3.4 UI, examen de orina normal. El riesgo global cardiovascular a diez años fue calculado en 11.1%.

### ¿Deberemos medir la concentración de vitamina D en sangre y, de acuerdo a sus resultados, tratarlo para prevenir enfermedad CV?

La hipovitaminemia D ha sido objeto de estudio intenso en la década reciente. La presencia de receptores para esta vitamina en tejidos múltiples, que incluyen al miocardio y la vasculatura, manifiestan la ubicuidad en la acción de esta hormona y nutriente, mas allá del sistema músculo esquelético.<sup>1</sup> La evidencia que ha ligado a la vitamina D y enfermedad CV ilustra el diferente tipo de estudio en la determinación de una relación causal entre un biomarcador y el desarrollo de enfermedad: a). casos y series clínicas de pacientes (pacientes posinfarto al miocardio con mayor frecuencia de hipovitaminemia D comparado con controles);<sup>2</sup> b). estudios ecológicos (observaciones de mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular en países o regiones con menor exposición solar durante el año);<sup>3</sup> c). estudios en animales o humanos que valoran la relación biológica molecular, bioquímica o fisiológica de la vitamina D y enfermedad cardiovascular o precursores;<sup>4,5</sup> d). estudios observacionales (descritos abajo), que añaden un nivel mayor de asociación; e). el peldaño definitivo, estudios clínicos aleatorios (EAC), considerados como la mejor evidencia para establecer una relación causal, que en este caso no han logrado establecer tal asociación. La jerarquía en el valor de estos estudios para establecer una relación causal (que lleve a una decisión de tratamiento), se detalla en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Jerarquía del tipo de estudios para establecer relación causal y decisiones terapéuticas.

Coherencia de la evidencia de múltiples tipos
Revisión sistemática de varios EAC, grandes y bien diseñados
Un EAC grande
Revisión sistemática de varios EAC, pequeños pero bien diseñados
Un EAC pequeño
Revisión sistemática de varios estudios observacionales bien diseñados
Un estudio observacional
Estudio de casos y controles
Estudio transversal
Serie de casos o reporte de un caso
Estudios fisiológicos
Estudios en animales

EAC : Estudios clínicos aleatorios.

Modificado de Devereaux P, Pfeffer M and Yusuf S. Evidence-based decision making :patient-physician interface. En *Evidence-Based Cardiology*, Ed. Yusuf S et al. Wiley-Blackwell, 3<sup>rd</sup> Ed. West Sussex, 2010.

Es indudable que el conocimiento en la historia natural de las enfermedades ha partido frecuentemente de astutas observaciones clínicas que relacionan alguna característica de los individuos y presencia de enfermedad (Informe de casos, series clínicas, estudios de casos y controles). Este nivel de asociación se ha refinado mediante la observación sistematizada de cohortes de individuos cuyas características o biomarcadores en estudio se han documentado en su etapa basal y en base a un seguimiento periódico, se ha logrado documentar si el biomarcador (o su ausencia/diferente nivel) está más o menos frecuente en los individuos que desarrollan subsecuentemente o no la enfermedad en cuestión. Los estudios observacionales han sido fundamentales para establecer una relación o asociación de riesgo y fueron la base para la identificación de los factores de riesgo CV tradicionales como presión arterial, colesterol LDL, colesterol HDL, hábito de tabaquismo, diabetes, en el estudio Framingham.<sup>6</sup> Precisamente, un análisis del Estudio de los Descendientes de la cohorte original Framingham,<sup>7</sup> evidenció que los individuos con niveles de vitamina D menores de 15 ng/mL tuvieron 62% de mayor riesgo CV (IC 95% 11-136%) en seguimiento a 5.4 años, solamente en los individuos que tenían hipertensión arterial, mas no en aquellos normotensos. Esta asociación persistió después de ser ajustada al resto de los factores de riesgo tradicionales. Sin embargo, es importante reconocer que tales estudios observacionales son potencialmente sujetos de sesgos que pueden indicar una relación o asociación importante entre un biomarcador y enfermedad sin ser necesariamente una relación causal. En la medicina CV, hemos tenido varios ejemplos de tales asociaciones no causales que han llevado a tratamiento prematuro de biomarcadores que subsecuentemente ha resultado ser neutral o inclusive deletéreo para los

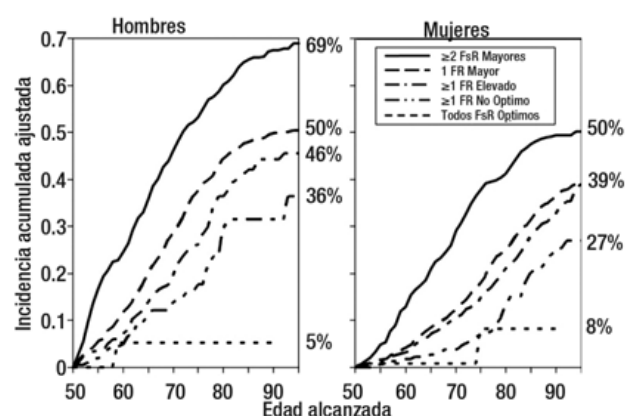
**Tabla 2.** Biomarcadores con evidencia de asociación CV en estudios observacionales donde la intervención en EAC no mostró el efecto terapéutico esperado.

Biomarcador	Intervención	EAC	Efecto
Extrasístoles Ventriculares Prematuras	Encainida y Flecainida	CAST <sup>8</sup>	Incremento en Mort. CV
Estadio Posmenopáusico con histerectomía	Estrógenos conjugados más progesterona	Women's Health Initiative <sup>9</sup>	Incremento en IM, AVC, TVP, EP
Homocisteína sérica	Ácido fólico + Vit. B <sub>6</sub> + Vit. B <sub>12</sub>	HOPE2 <sup>10</sup> ; NORVIT <sup>11</sup>	Neutro; Incremento en IM, AVC, Mort.
Colesterol HDL	Torcetrapib	ILLUMINATE <sup>12</sup>	Incremento en eventos CV y mortalidad
Estrés oxidativo	Vitamina E	HOPE <sup>13</sup>	Neutro

IM: Infarto al miocardio; AVC: Accidente vascular cerebral; TVP: Trombosis Venosa Profunda; EP: Embolia pulmonar.

individuos cuando se les valoró en estudios aleatorios controlados (EAC) (Tabla 2). Estas experiencias han mostrado la necesidad de ser cautelosos en la interpretación de asociaciones de riesgo en estudios observacionales e idealmente, esperar a la evidencia de EAC.

En el caso de la vitamina D, los EAC realizados en su mayoría han utilizado objetivos terapéuticos no CV. Un meta-análisis de 18 tales estudios<sup>14</sup> mostró que la mortalidad de cualquier causa se vio favorecida levemente por la administración de vitamina D en aquellos estudios que tuvieron poder estadístico adecuado (reducción de riesgo relativo-RRR 8%, intervalo de confianza-IC al 95% 14-1%). A la fecha, el único gran EAC con objetivo CV (infarto al miocardio, muerte cardiovascular, infarto cerebral) realizado en 36 282 mujeres (*Women's Health Initiative*),<sup>15</sup> no mostró diferencia entre el suplementar 400 UI de vitamina D más 1 g de carbonato de calcio diarios comparado con placebo en siete años de seguimiento. Este estudio ha sido criticado, principalmente con el argumento que la dosis de vitamina D administrada fue menor de lo necesario para tener un efecto fisiológico, además que se permitió el uso de suplementos de vitamina D en ambos grupos. Sin embargo, es de notarse que el efecto biológico en los factores de riesgo cardiometabólico fue el esperado, con excepción de la presión arterial sistólica y diastólica, donde el grupo asignado a vitamina D más calcio tuvo un ligero incremento (0.4 mmHg). A este respecto, un meta-análisis reciente<sup>16</sup> mostró que el efecto de la vitamina D en objetivos cardiometabólicos (presión arterial, diabetes, enfermedad CV) es aún incierto. Otro meta-análisis<sup>17</sup> que se restringió a la relación de vitamina D y la prevención de enfermedad CV, encontró que los EAC combinados tuvieron una RRR de 10%, con IC a 95% de 33 y menos 5%, con posibilidad de efecto deletéreo. La administración de calcio, tampoco tuvo un efecto benéfico. Debido a esta incertidumbre, los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos están patrocinando un estudio multicéntrico aleatorio controlado (VITAL)<sup>18</sup> que incluirá a 20 000 participantes de ambos sexos, mayores de 60 años.



Factores de riesgo (FsR) óptimos: colesterol total < 180 mg/dL, presión arterial < 120/80 mmHg, no fumador, no diabético. FsR no óptimos: colesterol total 180-199 mg/dL, presión arterial sistólica 120-139 mmHg, diastólica 80-89 mmHg, no fumador, no diabético. FR elevado: colesterol total 200-239 mg/dL, presión arterial sistólica 140-159 mmHg, diastólica 90-99 mmHg, no fumador, no diabético. FsR mayores: colesterol total > 240 mg/dL, presión arterial sistólica > 160 mmHg, diastólica > 100 mmHg, fumador, diabético. Reproducido bajo permiso.

**Figura 1.** Predicción del riesgo cardiovascular del resto de vida mediante la carga de factores de riesgo en individuos a los 50 años de edad<sup>19</sup>

El estudio valorará si la administración diaria aislada de 2000 UI de vitamina D<sub>3</sub> o conjunta con 1000 mg de ácidos grasos omega<sub>3</sub> comparado con placebo previene el objetivo compuesto de cáncer y enfermedad cardiovascular en individuos sin historia de estas enfermedades.

Con respecto al caso clínico, con base en la evidencia actual, se recomienda una discusión acerca de la incertidumbre en cuanto al beneficio de medir y suplementar con vitamina D con un fin preventivo CV; en cambio, es necesario mencionar que su riesgo global CV a 10 años

es intermedio (11.1%) y su riesgo CV de por vida<sup>19</sup> es de 46% (Figura 1).

Con esta perspectiva a mediano y largo plazo, podemos establecer la importancia de hacer modificaciones en sus hábitos nutricionales y de actividad física, que pueden llevar a una disminución de riesgo efectiva. Dado que aproximadamente uno de cada dos individuos con tal perfil a los 50 años de edad tiene el riesgo de por vida de sufrir un evento CV, se puede considerar el uso de fármacos hipolipemiantes si no hay una respuesta adecuada con los cambios iniciales en estilo de vida.

En resumen, podemos concluir que con base en la evidencia actual, resulta prematuro el medir la concentración de vitamina D y suplementarla si está baja con el fin de prevenir enfermedad CV. El estudio VITAL será una respuesta y deberemos esperar sus resultados. El corolario para el cardiólogo es que la presencia de una asociación importante entre un biomarcador y una enfermedad CV no indica necesariamente una relación causal y debemos esperar los resultados de estudios aleatorios controlados, con suficiente poder y duración de seguimiento, para obtener una respuesta fidedigna.

## Referencias

1. Wallis DE, Penckoffer S, Sizemore GW. The "Sunshine deficit" and cardiovascular disease. *Circulation* 2008;118:1476-1485.
2. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, et al. Myocardial infarction is inversely associated with plasma level of 25-hydroxyvitamin D3 concentrations: a community-based study. *Int J Epidemiol* 1990;19:559-563.
3. Smith WC, Tunstall-Pedoe H. European regional variation in cardiovascular mortality. *Br Med Bull* 1984;40:374-379.
4. Weishaar RE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function, II: Direct and indirect effects. *Am J Physiol* 1987;253:E675-E683
5. Hochhauser E, Barak J, Kushni T, et al. Mechanical, biochemical and structural effects of vitamin D deficiency on the chick heart. *Angiology* 1989;40:300-308.
6. Dawber TR. The Framingham Study. The Epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge, Harvard University Press, 1980.
7. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:513-11.
8. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-412.
9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results of the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
10. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;352:1567-1577.
11. Boona KH, Njolstad I, Ueland PM. et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.
12. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22
13. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:154-160.
14. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-1777.
15. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/Vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-854.
16. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-314.
17. Wang L, Manson JE, Song Y and Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation and prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-23
18. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01169259?term=VITAL&rank=1>
19. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG et al. Prediction of lifetime risk by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-98