

## Anuario 2012: Puntuaciones de riesgo cardiovascular. Las revistas de las Sociedades Nacionales presentan una selección de las investigaciones que han impulsado avances recientes en Cardiología Clínica

*Almanac 2012: Cardiovascular risk scores. The National Society Journals present  
selected research that has driven recent advances in Clinical Cardiology*

Jill P. Pell ✉

Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow. Glasgow, Reino Unido.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido en Heart: 28 de marzo de 2012  
Aprobado en Heart: 10 de abril de 2012

Recibido en CorSalud: 20 de octubre de 2012  
Aprobado en CorSalud: 21 de octubre de 2012

**Palabras Clave:** Medición de Riesgo, Control de Riesgo, Grupos Vulnerables, Factores de Riesgo, Enfermedades Cardiovasculares  
**Key words:** Risk Assessment, Risk Management, Risk Groups, Risk Factors, Cardiovascular Diseases

*Este artículo fue publicado por primera vez en la revista Heart [2012;98(17):1272-7. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302143. En línea el 11 de mayo de 2012] y se reproduce con permiso del autor y de la Red de Editores de la Sociedad Europea de Cardiología. Es una publicación simultánea en todas las revistas de las Sociedades Nacionales pertenecientes a la Sociedad Europea de Cardiología y en otras revistas seleccionadas.*

Las puntuaciones de riesgo global utilizan información individual sobre factores de riesgo no modificables (como la edad, el sexo, el origen étnico y la historia familiar), y factores de riesgo modificables (como el tabaquismo y la presión arterial) para predecir el riesgo absoluto que tiene un individuo de sufrir un suceso adverso durante un período de tiempo específico. Las puntuaciones de riesgo cardiovascular tienen dos usos

principales en la práctica. En primer lugar, se pueden utilizar para ubicar por separado a personas en dos grupos, uno cuyo riesgo basal, y por lo tanto el beneficio absoluto potencial, es lo suficientemente alto como para justificar los costos y riesgos asociados con una intervención (ya sea de tratamiento o de prevención), y otro, con un riesgo absoluto menor para cuyos integrantes la intervención no estaría indicada. En segundo lugar, se pueden utilizar para evaluar la eficacia de una intervención (por ejemplo, dejar de fumar o un tratamiento antihipertensivo) en la reducción del riesgo individual de sufrir futuros acontecimientos adversos. En este contexto, pueden ser útiles para informar a los pacientes, motivarlos a cambiar su

✉ JP Pell  
Institute of Health and Wellbeing  
University of Glasgow, 1 Lilybank Gardens,  
Glasgow G12 8RZ, UK  
Correo electrónico: [jill.pell@glasgow.ac.uk](mailto:jill.pell@glasgow.ac.uk)

estilo de vida y reforzar la importancia a la adherencia a los tratamientos.

### ¿CÓMO HAN EVOLUCIONADO LAS PUNTUACIONES DE RIESGO?

La comprensión sobre la mejor manera de medir y responder al riesgo ha evolucionado con el tiempo. Históricamente, los factores de riesgo individuales se medían y se manejaban de forma aislada, pero este enfoque ha sido sustituido por la adopción de puntuaciones de riesgo global que calculan el riesgo total en base a una serie de factores de riesgo. Además, el uso oportuno de las puntuaciones de riesgo entre las personas que acuden a los profesionales de la salud ha sido sustituido, ya sea por un mayor uso del cribado poblacional o por la evaluación específica de las poblaciones de riesgo, en un esfuerzo por identificar las necesidades insatisfechas y reducir las desigualdades en salud. La integración de calculadores de riesgo en los paquetes de *software* administrativo y su fácil acceso en línea han puesto las puntuaciones de riesgo a disposición de todos los médicos generales en el Reino Unido<sup>1</sup>. Recientemente, el alcance de las puntuaciones de riesgo se ha ampliado a otras afecciones más allá de la enfermedad coronaria, tales como la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus. Además, con la identificación de nuevos biomarcadores para la enfermedad cardiovascular, ha habido un creciente número de estudios que analizan si estos pueden añadir valor a las puntuaciones de riesgo existentes. Finalmente, se han identificado *locus* genéticos asociados con las enfermedades cardiovasculares, por lo que los investigadores tratan de determinar si estos podrían desempeñar un papel en la predicción del riesgo, ya sea de forma aislada o en combinación con los factores de riesgo tradicionales.

El enfoque para la evaluación del desempeño de las puntuaciones de riesgo también ha evolucionado con el tiempo. Inicialmente, se adoptaron métodos de la evaluación de las pruebas de cribado, utilizando medidas de discriminación, tales como la sensibilidad y la especificidad. Como muchos de los modelos predictivos se podían expresar como variables continuas, creció el interés por evaluar su desempeño a través de toda la gama de valores. Esto se logró mediante la representación gráfica de la sensibilidad frente a 1-especificidad para todos los valores y así, producir una curva característica operativa del receptor (*ROC*, por sus siglas en inglés). El área bajo la curva *ROC*, también

conocida como el estadístico *C*, varía de 0,5 (sin capacidad predictiva) a 1,0 (discriminación perfecta). Para su uso en la práctica clínica o en la salud pública, una medida continua de riesgo debe reducirse a dos o más categorías; en este sentido, la curva *ROC* es útil para determinar los mejores valores de corte. Recientemente, los investigadores han utilizado la reclasificación de los grupos de riesgo para comparar el rendimiento discriminatorio de las puntuaciones de riesgo diferentes. Los resultados pueden presentarse simplemente como el porcentaje total de pacientes reclasificados a un grupo de riesgo diferente, pero la medición preferida es el índice de reclasificación neta, que se calcula a partir de: (proporción de casos que pasan a una categoría de riesgo mayor – proporción de casos que pasan a una categoría de riesgo menor) – (proporción de controles que pasan a una categoría de riesgo mayor – proporción de controles que pasan a una categoría de riesgo menor).

### ¡CIENTO DIEZ MANERAS DE MEDIR EL RIESGO!

Tradicionalmente, las puntuaciones de riesgo cardiovascular se han centrado en la enfermedad coronaria; ya sea en la predicción del riesgo de incidentes adversos en la población general o entre pacientes con una enfermedad establecida, como aquellos que presentan un síndrome coronario agudo. En la actualidad hay 110 diferentes puntuaciones de riesgo cardiovascular que se han desarrollado para su uso en la población general<sup>2</sup>. Puntuaciones de riesgo más recientes, como *ASSIGN* (Evaluación del riesgo cardiovascular mediante la *SIGN*) y *QRISK* (algoritmo de riesgo cardiovascular *QRESEARCH*), se diferencian de anteriores puntuaciones por la incorporación de la marginación socioeconómica y los antecedentes familiares en el cálculo del riesgo global<sup>3-5</sup>. Como resultado de ello, ha sido posible superar algunas de las limitaciones de las puntuaciones de riesgo anteriores, que tendían a introducir un sesgo socioeconómico en la detección y tratamiento del riesgo cardiovascular<sup>4</sup>. Sin embargo, la efectividad de todas las puntuaciones de riesgo depende del fácil acceso a datos completos y precisos. En un estudio reciente, en el que se aplicaron seis puntuaciones de riesgo a los datos habituales de la práctica general, de la Iglesia *et al.*<sup>4</sup> señalan como algo preocupante la falta de algunos datos, especialmente en relación con la historia familiar.

El conocimiento de las puntuaciones de riesgo puede traducirse en una mejor prescripción, y, por ende,

en una reducción del riesgo<sup>6</sup>. Sin embargo, en una reciente revisión sistemática, Liew *et al.*<sup>7</sup> señalan una serie de problemas en el desarrollo de las puntuaciones de riesgo, tales como la falta de estandarización en la medición de los indicadores de riesgo y sus resultados, y el fracaso de la mayoría de los estudios que crean nuevas puntuaciones de riesgo a la hora de tener en cuenta a las personas que ya están tomando medicamentos que modifican la medición del riesgo, como los antihipertensivos y los hipolipemiantes. Esto último puede ser engañoso, ya que la prevención primaria debería, idealmente, estar dirigida a los individuos antes del desarrollo de factores de riesgo y la aparición de enfermedades prematuras. Una de las limitaciones de las puntuaciones de riesgo actuales que se basan en incidentes durante un período de tiempo determinado, generalmente de 10 años, es que la puntuación está fuertemente influenciada por la edad. Por lo tanto, es poco probable que las personas jóvenes alcancen el umbral para la intervención, independientemente de los factores de riesgo presentes y futuros que tengan. Una forma de solucionar este problema es utilizar el riesgo de por vida en lugar del riesgo durante un período determinado. Hippisley-Cox *et al.*<sup>8</sup> compararon recientemente el uso del *QRISK 2* utilizado como el riesgo de por vida de padecer enfermedad cardiovascular (en términos de percentiles por edad y sexo específicos), con su uso presentado como riesgo durante un período de 10 años. El primero identificó una mayor proporción de individuos jóvenes en riesgo de padecer futuros episodios cardiovasculares. También clasificó como personas en riesgo de futuros episodios cardiovasculares a una mayor proporción de individuos pertenecientes a grupos étnicos minoritarios y con una historia familiar positiva. Ambos factores están asociados con un aumento del riesgo de incidentes cardiovasculares prematuros. Aunque lo ideal es la identificación temprana y la prevención, el cribado no selectivo de una población más joven puede ser menos efectivo en relación a su costo.

La aplicación de puntuaciones de riesgo para los pacientes con síndrome coronario agudo se ha consolidado, tanto en la práctica clínica como en la investigación. En un reciente artículo, Bueno y Fernández-Aviles<sup>9</sup> analizaron 11 puntuaciones de riesgo desarrolladas para la predicción de complicaciones después de un síndrome coronario agudo. De estos, las puntuaciones *GRACE* (Registro Global de episodios coronarios

agudos) y *TIMI* (Trombólisis en el infarto de miocardio) han sido las que se han adoptado más ampliamente. Recientemente, Fox *et al.*<sup>10</sup> examinaron en qué medida se ha validado y adoptado la puntuación de riesgo *GRACE* desde su creación por primera vez en 2003. Hasta la fecha, la puntuación de riesgo *GRACE* se ha validado externamente en 67 estudios individuales que incluyen por lo menos 500 pacientes con síndrome coronario agudo, infarto de miocardio con elevación del segmento ST o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. Esta puntuación es fácil de usar en un entorno clínico y da buenos resultados en comparación con otras puntuaciones. Por lo tanto, se ha incorporado a muchas guías de práctica clínica, incluidas las producidas por la Sociedad Europea de Cardiología, Colegio Estadounidense de Cardiólogos (*ACC*), la Asociación del Corazón de los EE.UU. (*AHA*), la Red Escocesa Intercolegiada sobre Guías de Práctica Clínica (*SIGN*, por sus siglas en inglés) y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica.

#### ¿HACIA DÓNDE SE ENCAMINAN LAS PUNTUACIONES DE RIESGO?

La atención se centra ahora en la ampliación del uso de las puntuaciones de riesgo más allá de la enfermedad coronaria. Dos estudios recientes han desarrollado puntuaciones de riesgo para su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca. La puntuación de riesgo *HF-Action* (Insuficiencia cardíaca: un ensayo controlado que investiga los resultados del ejercicio físico) se desarrolló utilizando una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y disfunción sistólica<sup>1</sup>. Esta puntuación de riesgo se deriva de la información sobre la duración del ejercicio, el nitrógeno ureico en suero, el índice de masa corporal y el sexo, y mostró un buen desempeño en la predicción de muerte por cualquier causa a un año de seguimiento. En el decil más alto de puntuación de riesgo murieron 19 % de los pacientes, en comparación con el 2 % en el decil más bajo. La puntuación tuvo un estadístico C de 0,73. La puntuación de riesgo *GWTG-HR* (Siguiendo las guías de práctica clínica – Insuficiencia Cardíaca) se desarrolló utilizando una cohorte de pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca<sup>12</sup>. Los factores incluidos fueron la edad, la presión arterial sistólica, nitrógeno ureico en sangre, la frecuencia cardíaca, sodio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica concomitante y la raza. El riesgo de morir en el hospital fue de 0,4 % a 9,7 % en los distintos deciles de la puntuación de riesgo, y

funcionó bien tanto en los pacientes con deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo como en aquellos con función sistólica del ventrículo izquierdo preservada, con un estadístico C de 0,75 en ambos grupos.

La creciente prevalencia de la diabetes tipo II ha generado la necesidad de dirigir los esfuerzos de prevención y detección hacia las personas con esta afección. Van Dieren *et al.*<sup>13</sup> realizaron una revisión sistemática de estudios publicados entre 1966 y 2011 que habían desarrollado puntuaciones de riesgo cardiovascular adecuadas para su uso en pacientes con diabetes mellitus tipo II. De las 45 puntuaciones identificadas, sólo 12 se crearon originalmente de una cohorte de personas con diabetes y sólo dos de ellas se habían limitado a pacientes en los que la diabetes había sido recientemente diagnosticada. Sólo nueve estudios informaron el valor del estadístico C. Seis puntuaciones se habían sometido a validación interna, usando la técnica de remuestreo o una muestra dividida, y seis habían sido objeto de validación externa. Dos estudios no habían tenido validación interna ni externa. Los autores identificaron 33 puntuaciones adicionales, que se crearon a partir de la población general pero que incluían la diabetes como un factor predictivo. Sólo 12 se habían validado internamente utilizando una muestra dividida, la validación cruzada o la técnica de remuestreo, y sólo ocho se habían validado externamente en una población con diabetes. Dada la prevalencia en aumento de la diabetes tipo II y su creciente influencia en la enfermedad cardiovascular, se requiere más investigación en esta área.

### ¿AGREGAN VALOR LOS BIOMARCADORES?

Varios estudios publicados recientemente han examinado si la adición de biomarcadores mejora el rendimiento de las puntuaciones de riesgo en la población general. Un objetivo común de estos estudios ha sido tratar de lograr una mejor discriminación en el subgrupo de individuos clasificados como de riesgo intermedio (10-20 % de riesgo de un suceso adverso en 10 años). Melander *et al.*<sup>14</sup> evaluaron el valor agregado de un panel de biomarcadores – la proteína C reactiva (PCR), la cistatina C, la lipoproteína asociada a fosfolipasa A2 (*Lp-PLA2*, por sus siglas en inglés), la proadrenomedulina de región media (*MR-proADM*, por sus siglas en inglés), el propéptido natriurético auricular de región media (*MR-proANP*, por sus siglas en inglés) y el propéptido natriurético cerebral N-terminal (*NT-*

*proBNP*, por sus siglas en inglés) – en la predicción de incidentes cardiovasculares en una cohorte de población sueca. Se observó un aumento no significativo en el valor del estadístico C. En relación a la predicción de incidentes cardiovasculares, el 8 % se reclasificó en general, pero sólo el 1 % se cambió a la categoría de alto riesgo. No hubo reclasificación neta. En el grupo de riesgo intermedio, la adición de biomarcadores dio como resultado la reclasificación del 16 % de los individuos, en términos de su riesgo de incidentes cardiovasculares, pero sólo el 3 % se cambió al grupo de alto riesgo. La mejora de la reclasificación neta fue de 7,4 %. No obstante, este efecto sobre la clasificación se logró a expensas de un traslado de pacientes hacia categorías de menor riesgo, en lugar de identificar una mayor proporción de individuos de alto riesgo.

Rana *et al.*<sup>15</sup> examinaron el valor agregado de una serie de biomarcadores individuales para la predicción de incidentes coronarios en una población del Reino Unido. Los biomarcadores analizados fueron la PCR, la mieloperoxidasa, paraoxonasa, la fosfolipasa A2 secretora grupo II A, la *Lp-PLA2*, el fibrinógeno, la proteína quimiotáctica de macrófagos 1 y la adiponectina. La reclasificación fue mayor para la PCR, con una mejora del 12 % en la reclasificación neta total y del 28 % en el grupo intermedio. Zethelius *et al.*<sup>16</sup> examinaron el valor agregado de cuatro biomarcadores (troponina I, NT-proBNP, la cistatina C y la PCR) aplicados a una cohorte masculina de ancianos suecos. La adición de los cuatro biomarcadores aumentó significativamente el estadístico C de 0,66 a 0,77. Se informó una mejora del 26 % en la reclasificación neta general. Los estudios hasta la fecha indican que los biomarcadores pueden mejorar la discriminación de riesgo cuando se añaden a las puntuaciones existentes. Sin embargo, su uso tiene consecuencias financieras y logísticas, particularmente si las puntuaciones de riesgo se aplican a gran escala. Se necesitan más investigación sobre el costo-efectividad de añadir biomarcadores a las puntuaciones de riesgo existentes, en particular en relación con el cribado de la población general.

Lorgis *et al.*<sup>17</sup> demostraron que la adición de NT-proBNP a la puntuación de riesgo *GRACE* puede mejorar su valor pronóstico en los pacientes con síndrome coronario agudo. Los pacientes con una puntuación *GRACE* de alto riesgo y un alto nivel de NT-proBNP tuvieron un 50 % de riesgo de morir en el período de 1 año de seguimiento. Esto resultó seis veces mayor que

en el grupo de referencia. El NT-proBNP resultó ser una adición útil en todos los grupos etarios, pero no en los pacientes obesos, en quienes los niveles de NT-proBNP fueron mucho menores<sup>18</sup>. Resultados similares se obtuvieron cuando la troponina y el péptido natriurético cerebral se utilizaron junto con la puntuación de riesgo TIMI<sup>19</sup>. Su adición produjo sólo un ligero aumento en el estadístico C, pero, al igual que con el NT-proBNP, se pudo identificar a un subgrupo del grupo de alto riesgo TIMI que tenían un muy alto riesgo de incidentes adversos, y en los que se podría justificar un enfoque agresivo de la terapia medicamentosa y las intervenciones<sup>18</sup>. Damman *et al.*<sup>20</sup>, examinaron una cohorte de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria para el infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Demostraron que la adición de biomarcadores (glucosa, NT-proBNP y el índice de filtración glomerular) mejoró la predicción de mortalidad, dando lugar a mejoras significativas en la reclasificación neta (49 %,  $p < 0.001$ ) y la discriminación integrada (3 %,  $p < 0.01$ ).

Puntuaciones de riesgo, tales como la CHADS2-VASC2, pueden predecir el riesgo de incidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular, y se utilizan para informar las decisiones clínicas sobre el uso de la terapia anticoagulante. Actualmente se han identificado un número de biomarcadores que están asociados con la incidencia y el pronóstico de la fibrilación auricular. En un reciente artículo de revisión, Brugts *et al.*<sup>21</sup> han destacado la necesidad de seguir investigando para determinar si el uso de estos biomarcadores puede mejorar las puntuaciones de riesgo existentes, y si ofrecen la posibilidad de predecir el riesgo en una etapa más temprana mediante la identificación de pacientes en riesgo de desarrollar fibrilación auricular o en riesgo de pasar de la fase subclínica a la fase permanente de la afección.

Muchos mecanismos fisiopatológicos contribuyen al desarrollo de la insuficiencia cardíaca. Avellino *et al.*<sup>22</sup> hacen una revisión de biomarcadores identificados en relación con estos mecanismos. Llegaron a la conclusión de que los biomarcadores más prometedores en términos de estratificación de riesgo fueron el Lp-PLA2 (inflamación), la lipocalina asociada a gelatinasa de los neutrófilos y la cistatina C (estrés renal ambos), el polipéptido procolágeno-1 (remodelación de la matriz extracelular), péptido natriurético cerebral, NT-proBNP, MR-proADM, receptor ST2 soluble y coceptina (todos estrés de miocitos cardíacos) y la

endotelina 1 (regulación neurohormonal). Gustav Smith *et al.*<sup>23</sup> demostraron que, en términos de predicción de nuevos casos de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular en una cohorte de la población general, la adición de un panel de biomarcadores (MR-proANP, NT-proBNP, MR-proADM, la cistatina C, PCR y coceptina) a factores de riesgo convencionales mejoraba la discriminación de riesgo. La mejora de la reclasificación neta fue de 22 % para la insuficiencia cardíaca y de 7 % para la fibrilación auricular. Esta reclasificación se logró principalmente mediante la identificación de otros individuos de alto riesgo. En una revisión reciente, Ketchum y Levy<sup>24</sup> sugieren que las puntuaciones de riesgo tienen un papel cada vez más importante en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada cuya supervivencia ha mejorado gracias a los avances terapéuticos y tecnológicos. Ellos sugieren que las puntuaciones de riesgo podrían ser utilizadas para ayudar a la selección de pacientes que van a recibir un trasplante, un implante de dispositivos de asistencia ventricular izquierda y desfibriladores automáticos implantables. Haines *et al.*<sup>25</sup> desarrollaron recientemente una puntuación de riesgo para predecir complicaciones post-procedimiento asociadas con la implantación de desfibriladores automáticos. La puntuación de riesgo se basó en 10 variables fácilmente disponibles: edad, sexo, la clase funcional de la *New York Heart Association*, presencia de fibrilación auricular, cirugía valvular previa, enfermedad pulmonar crónica, nitrógeno ureico en sangre, reimplante por razones distintas al cambio de la batería, uso de una doble cámara o dispositivo biventricular y un procedimiento no electivo. El 4 % de la población en la categoría de mayor riesgo presentó un riesgo de complicaciones del 8 %, en comparación con menos del 1 % en el grupo de más bajo riesgo<sup>25</sup>.

Recientemente, los estudios se han centrado en determinar si las imágenes de los vasos coronarios obtenidas mediante técnicas no invasivas podrían añadir valor a las puntuaciones de riesgo existentes<sup>26</sup>. La puntuación de calcio arterial coronario es un marcador de lesión vascular y se correlaciona bien con la carga aterosclerótica sistémica<sup>23</sup>. La angio-TAC coronaria puede detectar placas no calcificadas, así como cuantificar su grado de estenosis<sup>26</sup>. Ambas han demostrado ser de valor incremental en la predicción de riesgo de pacientes sintomáticos, pero faltan estudios que demuestren la utilidad de incorporarlas en las puntuaciones de riesgo para el uso en personas asintomá-

ticas. El grosor íntima-media carotídeo es un indicador significativo del riesgo de incidentes cardiovasculares en individuos sin placas carotídeas<sup>27</sup>. Cuando se combina con la información sobre el número de segmentos con placas, para identificar la puntuación de la carga aterosclerótica carotídea, el estadístico C y el índice de reclasificación neta mejoran en un 6,0 % y un 17,1 %, respectivamente. El costo de la obtención de imágenes es generalmente mayor que el de los biomarcadores sanguíneos. Por lo tanto, es probable que el incremento en el costo sea prohibitivo para su incorporación de rutina a las puntuaciones de riesgo en la población general. Se requieren estudios de costo-efectividad para definir si los costos adicionales de estas técnicas imagenológicas pueden justificarse en un subgrupo de individuos asintomáticos identificados mediante las puntuaciones de riesgo existentes.

Uno de los pocos estudios que evalúan el costo-efectividad de la adición de biomarcadores a las puntuaciones de riesgo clínico examinó a pacientes con angina de pecho estable que se encontraban en lista de espera para cirugía de revascularización coronaria<sup>28</sup>. La estrategia establecida de no priorización se comparó con una estrategia de priorización basada en la puntuación de riesgo clínico, y con otra priorización realizada después de complementar la puntuación de riesgo clínico con información adicional de biomarcadores, utilizando un biomarcador usualmente evaluado (índice de filtración glomerular), un nuevo biomarcador (PCR), o ambos. Se demostró que la adición del índice de filtración glomerular mejoró el costo-efectividad en términos del efecto neto sobre los costos de por vida y los años de vida ajustados por calidad de vida. En contraste, la adición de la PCR no fue rentable.

### ¿AGREGAN VALOR LOS MARCADORES GENÉTICOS?

La enfermedad cardiovascular es una afección compleja, con varios fenotipos intermedios, a la que predisponen tanto factores de riesgo ambientales como genéticos. A medida que aumenta el número de marcadores genéticos identificados, también queda en evidencia la complejidad del componente genético, con contribuciones relativamente pequeñas de un gran número de genes. Por lo tanto, la atención se ha centrado en el desarrollo de una puntuación de riesgo genético *multilocus* que englobe el riesgo general de los marcadores genéticos conocidos. En los últimos

años, varios estudios han investigado si una puntuación de riesgo genético puede agregar valor a las puntuaciones de riesgo establecidas, algunas de las cuales ya incluyen información sobre la historia familiar. Aunque los estudios se han llevado a cabo en diversas poblaciones, se ha llegado a conclusiones coherentes.

Ripatti *et al.*<sup>29</sup> estudiaron siete cohortes de hombres y mujeres de mediana edad reclutados en la población general en Finlandia y Suecia. Utilizaron estudios publicados para identificar 13 polimorfismos de un solo nucleótido (*SNP*, por sus siglas en inglés) recientemente descubiertos que se asocian con el infarto de miocardio o con la enfermedad coronaria. Se construyó una puntuación multigénica de riesgo para cada individuo, sumando el número de alelos de riesgo de cada uno de los 13 *SNP* ponderados por magnitud del efecto. Esta puntuación de riesgo genético fue un indicador independiente de nuevos casos enfermedad coronaria, enfermedades cardiovasculares e infarto de miocardio cuando se ajustó por edad, sexo y factores de riesgo tradicionales. En comparación con el quintil más bajo de puntuación de riesgo genético, los individuos en el quintil más alto tenían un riesgo relativo ajustado de enfermedad coronaria de 1,66 (IC del 95 %: 1,35 a 2,04). Sin embargo, la adición de la puntuación de riesgo genético a los factores de riesgo tradicionales no mejoró significativamente el estadístico C. Hubo una mejoría significativa en la reclasificación neta de las personas en situación de riesgo intermedio (riesgo del 10-20 % a 10 años), pero no hubo mejoría significativa en la reclasificación neta global.

Paynter *et al.*<sup>30</sup> llevaron a cabo un estudio similar en los EE.UU. con una cohorte de mujeres profesionales blancas. Usaron un catálogo de estudios de asociación de todo el genoma para identificar 101 *SNP* que han sido asociados con alguna forma de enfermedad cardiovascular (incluido el accidente cerebrovascular) o cualquier fenotipo intermedio (como la diabetes y la hipertensión), y obtuvieron una puntuación de riesgo genético de la suma de todos los alelos de riesgo sin ponderación. También repitieron los análisis incluyendo sólo los 12 *SNP* que mostraron estar asociados con la enfermedad cardiovascular. En comparación con el tercil más bajo de puntuación de riesgo genético, los individuos en el tercil superior tenían un mayor riesgo relativo de incidentes cardiovasculares (RR 1,22, IC del 95 %: 1,02 a 1,45), pero la

diferencia del riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular a 10 años en el tercil superior y en el inferior fue pequeña (3,7 % frente a 3,0 %). A diferencia de la historia familiar (que incluye riesgo hereditario global), la puntuación de riesgo genético no se asoció significativamente con incidentes cardiovasculares tras el ajuste a los factores de riesgo tradicionales. La adición de la puntuación de riesgo genético no produjo una mejora significativa ni en el estadístico C ni en la reclasificación neta.

Qi *et al.*<sup>31</sup> llevaron a cabo un estudio de casos y controles con supervivientes de infarto de miocardio en Costa Rica. Examinaron los SNP asociados con el infarto de miocardio y la enfermedad arterial coronaria en al menos dos estudios anteriores de asociación de todo el genoma. De los 14 SNP identificados en la literatura, siete tenían una asociación significativa con el riesgo de infarto de miocardio en la cohorte hispana. Estos se utilizaron para calcular una puntuación de riesgo genético basada en la suma de los alelos de riesgo. Se demostró que el riesgo de infarto de miocardio aumentó con una mayor puntuación de riesgo genético, y que este aumento persistió después del ajuste para los factores de riesgo tradicionales, incluyendo la historia familiar. Sin embargo, la adición de la puntuación de riesgo genético solo aumentó el estadístico C de 0,67 a 0,68.

Al igual que en el estudio de Paynter *et al.*<sup>30</sup>, Thanassoulis *et al.*<sup>32</sup> calcularon dos puntuaciones de riesgo genético diferentes: una puntuación más restrictiva derivada de 13 SNP asociados previamente con la enfermedad coronaria o con el infarto de miocardio, y una puntuación menos restrictiva que incluyó 89 SNP adicionales asociados con fenotipos intermedios. En ambos métodos, se utilizaron también un recuento simple y otro ponderado de los alelos de riesgo. Por último, se calculó nuevamente la puntuación restrictiva añadiendo otros 16 SNP recientemente identificados. Las puntuaciones de riesgo genético se aplicaron a la cohorte de *Framingham Offspring*. La puntuación de riesgo genético restrictiva dio mejores resultados que la puntuación menos restrictiva y fue un indicador independiente tanto de la enfermedad coronaria como de los incidentes cardiovasculares. Sin embargo, no mejoró la discriminación o la clasificación, incluso después de la adición de los 16 SNP adicionales.

Estos estudios demuestran de forma consistente que aunque la información genotípica se resume en

una puntuación de riesgo global, no mejora el rendimiento de las puntuaciones de riesgo existentes, y por lo tanto, en la actualidad, no tiene ninguna utilidad clínica obvia a la hora de seleccionar personas de mediana edad para la implementación de intervenciones. Se requieren investigaciones adicionales para explorar si las puntuaciones de riesgo genético juegan algún papel en la identificación del subgrupo de jóvenes que tienen más probabilidades de alcanzar una calificación de alto riesgo en el futuro y, de ser así, analizar los costos, riesgos y beneficios de aplicar a este subgrupo intervenciones preventivas, como las educativas, en una etapa más temprana.

### **PUNTUACIONES DE RIESGO PARA LOS PROCEDIMIENTOS**

Faroq *et al.*<sup>33,34</sup> analizaron recientemente el uso de las puntuaciones de riesgo para los pacientes sometidos a revascularización coronaria. Las puntuaciones de riesgo clínico, como *PARSONNET* (Puntuación predictiva para la cirugía del corazón en adultos: modelos aditivos de regresión logística) y *EuroSCORE* (Sistema europeo de evaluación del riesgo de la cirugía cardíaca), se han adoptado ampliamente en la práctica clínica para los pacientes sometidos a revascularización coronaria. Se han desarrollado puntuaciones de riesgo, que no contienen información clínica, basadas en la información anatómica derivada de la angiografía diagnóstica. Como los injertos de la arteria coronaria se utilizan para desviar la circulación de la estenosis, y la anastomosis se coloca distal al segmento enfermo, la información anatómica adicional no mejora significativamente el rendimiento de las puntuaciones de riesgo clínico en los pacientes que se revascularizan quirúrgicamente. Por otro lado, la gravedad, la longitud y la distribución de la estenosis son aspectos fundamentales para la selección y el resultado de los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). Las puntuaciones de riesgo basadas en la anatomía, como el *SYNTAX* (Sinergia entre la ICP con Taxus y la cirugía cardíaca), han demostrado tener valor predictivo en los resultados clínicos tras la ICP<sup>35</sup>; pero la interpretación visual de las coronariografías está sujeta a las variaciones inter-observador. Por lo tanto, las puntuaciones funcionales basadas en la anatomía, que además incorporan información objetiva de la reserva fraccional de flujo, o la angiografía coronaria cuantitativa, tienen mejor capacidad pronóstica.

Recientemente, se han desarrollado una serie de

puntuaciones de riesgo que combinan la información clínica y la anatómica<sup>36-42</sup>. La puntuación *Euro-Heart* se creó a partir de 12 características clínicas y cuatro características de la lesión. Se desarrolló y se validó en los 46.064 pacientes reclutados en la encuesta *Euro-Heart* de ICP, y mostró un buen desempeño en la identificación de pacientes con riesgo de muerte hospitalaria, produciendo un estadístico C de 0.90<sup>36</sup>. La puntuación *SYNTAX* Clínica (*CSS*, por sus siglas en inglés) combina la información anatómica de la puntuación *SYNTAX* con una versión modificada de la puntuación clínica *ACEF* (Edad, Creatinina y Fracción de Eyección). Los pacientes en el tercil superior de la *CSS* tenían mayores tasas de revascularización repetida (21 %) y de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares graves (*MACCE*, por sus siglas en inglés) (32 %), en un período de un año a partir de la ICP, con evidencia de una relación directamente proporcional en todos los terciles<sup>37</sup>. La *CSS* tuvo un estadístico C mayor, para la predicción de *MACCE* y la muerte por cualquier causa, que la puntuación *SYNTAX* y la puntuación *ACEF* utilizadas de forma aislada<sup>37</sup>. Capodanno *et al.*<sup>38</sup> compararon dos puntuaciones combinadas de riesgo clínico y anatómico (la Clasificación de Riesgo Global y la *SYNTAX* Clínica), dos puntuaciones de riesgo clínico (la *ACEF* y la *EuroSCORE*) y una puntuación de riesgo basada en la anatomía (*SYNTAX*) en pacientes con estenosis del tronco coronario izquierdo que se sometieron a una cirugía de revascularización coronaria o a una ICP. Los mejores niveles de predicción se obtuvieron utilizando una puntuación de riesgo clínico (*ACEF*) para los pacientes quirúrgicos, en comparación con una puntuación combinada de riesgo clínico y anatómico (Clasificación de Riesgo Global) para la ICP. Del mismo modo, Chen *et al.*<sup>39</sup> compararon la puntuación combinada de riesgo clínico y anatómico *NERS* (Puntuación de Estratificación de Nuevo Riesgo) con la *CSS*, en cuanto a la predicción del riesgo de *MACCE* durante 6 meses de seguimiento, en pacientes en los que se implantaron *stents* coronarios para la estenosis del tronco coronario izquierdo. La puntuación combinada mostró una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la puntuación clínica<sup>39</sup>. Chakravarty *et al.*<sup>40</sup> también examinaron pacientes con enfermedad del tronco coronario izquierdo tratados mediante cirugía o ICP. Compararon el rendimiento de una puntuación combinada de riesgo (combinando las puntuaciones *PARSONNET* y *SYNTAX*) con el rendimiento de *SYNTAX* de forma aislada, una puntuación

de riesgo anatómico. Se les dio seguimiento a los pacientes durante una media de 3 años. El estudio sugiere que el uso de forma aislada de la información anatómica no predijo el resultado posterior a la cirugía. Por otro lado, la puntuación de riesgo *SYNTAX* fue predictiva en pacientes sometidos a ICP, pero podría mejorarse mediante la adición de información clínica.

Muchas de las puntuaciones de riesgo desarrolladas para el uso en pacientes sometidos a revascularización coronaria son anteriores a la adopción generalizada de los *stents* liberadores de fármacos y, por lo tanto, tienen resultados inferiores en estos pacientes que en los sometidos a angioplastia con globo. Recientemente, Stolker *et al.*<sup>43</sup> desarrollaron y validaron una puntuación de riesgo que combina información clínica, anatómica y del procedimiento, utilizando el registro *EVENT* (Evaluación de los *stents* liberadores de fármaco y los accidentes isquémicos), y evaluaron su capacidad para predecir la revascularización de la lesión diana a un año de seguimiento. Esta puntuación, relativamente simple, se compone sólo de seis variables: edad, ICP previa, ICP del tronco coronario izquierdo, ubicación de los injertos de vena safena, diámetro mínimo del *stent* y longitud total del *stent*. Los investigadores identificaron una incidencia tres veces mayor de revascularización de la lesión diana en el grupo de más alto riesgo, respecto al de riesgo más bajo (7,5 % vs. 2,2 %).

## CONCLUSIONES

Las puntuaciones de riesgo cardiovascular han existido por muchos años, pero siguen siendo objeto de nuevas e interesantes investigaciones. Se aplican cada vez con mayor frecuencia a otras afecciones además de la enfermedad coronaria, tales como la diabetes mellitus tipo II y la insuficiencia cardíaca, que son de creciente importancia para la salud pública. Se han identificado nuevos biomarcadores que mejoran la discriminación de riesgo, pero, inevitablemente, el beneficio marginal disminuye con cada indicador adicional. Asimismo, la mejora de la discriminación debe ser ponderada respecto al mayor costo y complejidad que genera, especialmente cuando las puntuaciones de riesgo se aplican a la población general. Como se destaca en un reciente editorial de la revista *Heart*, la facilidad de uso tiene un impacto importante en la puesta en práctica de las puntuaciones de riesgo<sup>3</sup>. Las investigaciones recientes se han centrado en la identificación de nue-



vos biomarcadores y en la evaluación de su eficacia, pero faltan investigaciones que se centren en el costo-efectividad y en la cobertura sanitaria. Es necesario abordar esta situación. Las conclusiones obtenidas pueden variar en dependencia del lugar donde se estén midiendo las puntuaciones de riesgo y el subgrupo de la población al que se aplican. Hasta la fecha, no hay evidencia de que los marcadores genéticos mejoren la predicción del riesgo cuando se utilizan en poblaciones de edad media. Posiblemente su aplicación sea útil en personas más jóvenes, en quienes las puntuaciones de riesgo tradicionales son de poco valor. Otro enfoque para identificar a los individuos en riesgo, en edades más tempranas, es el riesgo de por vida. Independientemente de cuál sea el enfoque adoptado, el costo-efectividad de la detección y la intervención precoz tiene que ser adecuadamente evaluado.

**Conflicto de intereses:** Ninguno

#### **Procedencia y revisión por pares**

**En Heart:** Por encargo, revisado por pares externamente.

**En CorSalud:** Por invitación de la *ESC Editors' Network* (Red de Editores de la Sociedad Europea de Cardiología). Sin revisión.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Parkes G. Using risk scores with patients. *BMJ* 2010; 340:c3327.
2. Cooper A, Nherera L, Calvert N, *et al.* Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2008.
3. Tunstall-Pedoe H. Cardiovascular risk and risk scores: ASSIGN, Framingham, QRISK and others: how to choose. *Heart* 2011;97:442-4.
4. de la Iglesia B, Potter JF, Poulter NR, *et al.* Performance of the ASSIGN cardiovascular disease risk score on a UK cohort of patients from general practice. *Heart* 2011;97:491-9.
5. Collins GS, Altman DG. An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *BMJ* 2010; 340: c3442.
6. Sheridan SL, Crespo E. Does the routine use of global coronary heart disease risk scores translate into clinical benefit or harms? A systematic review of the literature. *BMC Health Serv Res* 2008;8:60.
7. Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart* 2011;97:689-97.
8. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson R, *et al.* Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. *BMJ* 2010;341:c6624.
9. Bueno H, Fernandez-Aviles F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart* 2012;98:162-8.
10. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, *et al.*; for the GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of acute coronary events, 1999 to 2009 - GRACE. *Heart* 2010;96:1095-101.
11. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, *et al.* Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION Predictive Risk Score Model. *Circ Heart Fail* 2012;5:63-71.
12. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, *et al.* A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:25-32.
13. Van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, *et al.* Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart* 2012;98:360-9.
14. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, *et al.* Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009;302:49-57.
15. Rana JS, Cole M, Despres JP, *et al.* Inflammatory biomarkers and the prediction of coronary event among people at intermediate risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2009; 95:1682-7.
16. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, *et al.* Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-16.
17. Lorgis L, Zeller M, Dentan G, *et al.* Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly people with acute myocardial infarction: prospective observational study. *BMJ* 2009;338:

- b1605.
18. Lorgis L, Cottin Y, Danchin N, *et al.* Impact of obesity on the prognostic value of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBMP) in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2011;97:551-6.
  19. Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, *et al.* The additive value of biomarkers to clinical risk scores in acute coronary syndrome. Are biomarkers really ready for real world usage? *Heart* 2010;96:227-8.
  20. Damman P, Beijk MA, Kuijt WJ, *et al.* Multiple biomarkers at admission significantly improves the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:29-36.
  21. Brugts JJ, Akin S, Helming AM, *et al.* The predictive value of cardiac biomarkers in prognosis and risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:449-56.
  22. Avellino A, Collins SP, Fermann GJ. Risk stratification and short-term prognosis in acute heart failure syndromes: a review of novel biomarkers. *Biomarkers* 2011;16:379-92.
  23. Gustav Smith J, Newton-Cheh C, Almgren P, *et al.* Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1712-19.
  24. Ketchum ES, Levy WC. Multivariate risk scores and patient outcomes in advanced heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;17:205-12.
  25. Haines DE, Wang Y, Curtis J. Implantable cardioverter-defibrillator registry risk score models for acute procedural complications of death after implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Circulation* 2011;123:2069-76.
  26. Wilson SR, Lin FY, Min JK. Role of coronary artery calcium score and coronary CT angiography in the diagnosis and risk stratification of individuals with suspected coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:271-9.
  27. Xie W, Liang L, Zhao L, *et al.* Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events. *Heart* 2011;97:1326-31.
  28. Henriksson M, Palmer S, Chen R, *et al.* Assessing the cost-effectiveness of using prognostic biomarkers with decision markers: case study in prioritizing patients waiting for coronary artery surgery. *BMJ* 2010;340:b5606.
  29. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, *et al.* A multi-locus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet* 2010;376:1393-400.
  30. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, *et al.* Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA* 2010;303:631-7.
  31. Qi L, Ma J, Qi Q, *et al.* Genetic risk score and risk of myocardial infarction in Hispanics. *Circulation* 2011;123:374-80.
  32. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, *et al.* A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium—the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:113-21.
  33. Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW. Utilizing risk scores in determining the optimal revascularization strategy for complex coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:415-23.
  34. Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW. Contemporary and evolving risk scoring algorithms for percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011;97:1902-13.
  35. Capodanno D, Tamburino C. Integrating the Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) score into practice: use, pitfalls, and new directions. *Am Heart J* 2011;161:462-70.
  36. de Mulder M, Gitt A, van Domburg R, *et al.* EuroHeart score for the evaluation of in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32:1398-408.
  37. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, *et al.* A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease. The clinical SYNTAX score. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:317-26.
  38. Capodanno D, Caggegi A, Miano M, *et al.* Global risk classification and clinical SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) score in patients undergoing percutaneous or surgical left main revascularisation. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4:287-97.
  39. Chen SL, Chen JP, Mintz G, *et al.* Comparison between the NERS (New Risk Stratification) score and the SYNTAX (Synergy between Percutaneous

- Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) score in outcome prediction for unprotected left main stenting. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010; 3:632-41.
40. Chakravarty T, Buch MH, Naik H, *et al.* Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol* 2011;107:360-6.
41. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, *et al.* Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1923-32.
42. Singh M, Holmes DR, Lennon RJ, *et al.* Development and validation of risk adjustment models for long-term mortality and myocardial infarction following percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:423-30.
43. Stolker JM, Kennedy KF, Lindsey JB, *et al.* Predicting restenosis of drug-eluting stents placed in real-world clinical practice. Derivation and validation of a risk model from the EVENT Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:327-34.

## Almanac 2012: Cardiovascular risk scores. The National Society Journals present selected research that has driven recent advances in Clinical Cardiology

*Anuario 2012: Puntuaciones de riesgo cardiovascular. Las revistas de las Sociedades Nacionales presentan una selección de las investigaciones que han impulsado avances recientes en Cardiología Clínica*

Jill P Pell 

Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow. Glasgow, UK.

*Este artículo también está disponible en español*

### ARTICLE INFORMATION

Received (Heart): March 28<sup>th</sup> 2012  
Accepted (Heart): April 10<sup>th</sup> 2012


Received (CorSalud): October 20<sup>th</sup> 2012  
Accepted (CorSalud): October 20<sup>th</sup> 2012

**Key words:** Risk Assessment, Risk Management, Risk Groups, Risk Factors, Cardiovascular Diseases  
**Palabras Clave:** Medición de Riesgo, Control de Riesgo, Grupos Vulnerables, Factores de Riesgo, Enfermedades Cardiovasculares

*This article was first published in Heart [2012;98(17):1272-7. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302143. Published Online First: May 11<sup>th</sup> 2012] and is republished with permission, and in agreement with the author and the ESC Editors' Network. It is a simultaneous publication in all the National Cardiac Society Journals of the European Society of Cardiology, and other selected journals.*

Global risk scores use individual level information on non-modifiable risk factors (such as age, sex, ethnicity and family history) and modifiable risk factors (such as smoking status and blood pressure) to predict an individual's absolute risk of an adverse event over a specified period of time in the future. Cardiovascular

risk scores have two major uses in practice. First, they can be used to dichotomise people into a group whose baseline risk, and therefore potential absolute benefit, is sufficiently high to justify the costs and risks associated with an intervention (whether treatment or prevention) and a group with a lower absolute risk to whom the intervention is usually denied. Second, they can be used to assess the effectiveness of an intervention (such as smoking cessation or antihypertensive treatment) at reducing an individual's risk of future adverse events. In this context, they can be helpful in informing patients, motivating them to change their

 JP Pell

Institute of Health and Wellbeing  
University of Glasgow, 1 Lilybank Gardens,  
Glasgow G12 8RZ, UK  
E-mail address: [jill.pell@glasgow.ac.uk](mailto:jill.pell@glasgow.ac.uk)

lifestyle, and reinforcing the importance of continued compliance.

## HOW HAVE RISK SCORES EVOLVED?

Our understanding of how best to measure and respond to risk has evolved over a number of years. Historically, individual risk factors were measured and managed in isolation, but this has been replaced by the adoption of global risk scores that calculate overall risk based on a range of risk factors. Also, the opportunistic use of risk scores among people who present to healthcare workers has been replaced by increased use of either mass screening or targeted screening of at-risk populations in an effort to identify unmet need and reduce health inequalities. The integration of risk calculators into administrative software packages and online access have made risk scores readily accessible to all general practitioners in the UK<sup>1</sup>. The scope of risk scores has recently widened beyond coronary heart disease to other conditions, such as heart failure and diabetes mellitus. Also, as new biomarkers for cardiovascular disease have been identified, there has been an increasing number of studies examining whether they can add value to existing risk scores. Finally, as investigators have identified genetic loci associated with cardiovascular conditions, studies have started to address whether they could play a role in risk prediction, either in isolation or combined with traditional risk factors.

Our approach to evaluating the performance of risk scores has also evolved over time. Initially, methods were adopted from the assessment of screening tests, using measures of discrimination such as sensitivity and specificity. As many predictive models could be expressed as continuous variables, interest grew in assessing the performance of predictive models across the whole range of values. This was achieved by plotting sensitivity versus 1-specificity for all values to produce a receiver operating characteristic (ROC) curve. The area under the ROC curve, also referred to as the c statistic, ranges from 0.5 (no predictive ability) to 1.0 (perfect discrimination). For use in clinical or public health practice, a continuous measure of risk needs to be reduced to two or more categories, but

the ROC plot can be useful in determining the best cut-off values to apply. More recently, investigators have used reclassification between different risk groups to compare the discriminatory performance of different risk scores. Results can be presented simply as the total percentage of patients reclassified into a different risk group, but the preferred measure is the net reclassification index, which is calculated from: (proportion of cases moving up — proportion of cases moving down) — (proportion of controls moving up — proportion of controls moving down).

## ONE HUNDRED AND TEN WAYS TO MEASURE RISK!

Historically, cardiovascular risk scores have focused on coronary heart disease; either predicting the risk of adverse events in the general population or among patients with established disease such as those presenting with acute coronary syndromes. There are now 110 different cardiovascular risk scores that have been developed for use in the general population<sup>2</sup>. More recent risk scores, such as ASSIGN (ASsessing cardiovascular risk using SIGN) and QRISK (QRESEARCH cardiovascular risk algorithm), have differed from earlier scores by incorporating socioeconomic deprivation and family history into the measurement of global risk<sup>3-5</sup>. As a result, they have been able to overcome some of the limitations of earlier risk scores, which tended to introduce socioeconomic bias into the detection and treatment of cardiovascular risk<sup>4</sup>. However, the performance of all risk scores is dependent on ready access to complete and accurate data. In a recent study, in which they applied six risk scores to routine general practice data, de la Iglesia and colleagues<sup>4</sup> highlighted missing data as a concern, especially in relation to family history.

Knowledge of risk scores can translate into improved prescribing and reduced risk<sup>6</sup>. However, in a recent systematic review, Liew and colleagues<sup>7</sup> highlighted a number of problems in the development of risk scores including a lack of standardisation in the measurement of risk predictors and outcomes, and failure of most studies constructing new risk scores to take account of individuals who are already taking medications that modify risk measurement, such as

antihypertensive and lipid-lowering agents. The latter may be misleading because primary prevention should, ideally, be directed at individuals before the development of risk factors and the occurrence of premature disease. One of the limitations of existing risk scores based on events over a fixed period of time, commonly 10 years, is that the score is heavily influenced by age. Therefore, young individuals are unlikely to reach the threshold for intervention irrespective of their current and future people at increased risk is to use lifetime risk rather than risk over a fixed period. Hippisley-Cox and colleagues<sup>8</sup> recently compared the use of QRisk2 reported as the lifetime risk of cardiovascular disease (in terms of age-sex specific centiles) with it reported as risk over a 10-year period. The former identified a greater proportion of younger individuals as being at risk of future events. It also classified a greater proportion of individuals from ethnic minority groups and with a positive family history as being at risk of future cardiovascular events. Both factors are associated with an increased risk of premature cardiovascular events. While early identification and prevention are the ideal, the unselected screening of a younger population may, nonetheless, be less cost-effective.

The application of risk scores to patients presenting with acute coronary syndrome is now well established in both research and clinical practice. In a recent Education in *Heart* paper, Bueno and Fernandez-Aviles<sup>9</sup> reviewed 11 risk scores developed for the prediction of adverse events following acute coronary syndrome. Of these, the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) and TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) risk scores have been most widely adopted. Fox and colleagues<sup>10</sup> recently reviewed the extent to which the GRACE risk score has been validated and adopted since first developed in 2003. To date, the GRACE risk score has been externally validated in 67 individual studies comprising at least 500 patients with acute coronary syndrome, ST-segment elevation myocardial infarction or non-ST-segment elevation myocardial infarction. The risk score is easy to use in a clinical setting and performs well when compared with other risk scores. Therefore, it has been incorporated into many guidelines including those produced by the European Society of Cardiology, American College of Cardiology, American Heart Association, Scottish

Intercollegiate Guidelines Network and National Institute for Health and Clinical Excellence.

## WHERE NEXT FOR RISK SCORES?

Attention is now focusing on expanding the use of risk scores beyond coronary heart disease. Two recent studies have developed risk scores for use in patients with heart failure. The HF-Action (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) risk score was developed using a cohort of patients with chronic heart failure and systolic dysfunction<sup>11</sup>. The risk score was derived from information on exercise duration, serum urea nitrogen, body mass index and sex, and performed well at predicting all-cause death within 1-year of follow-up. Nineteen per cent of patients in the top decile for risk score died, compared with 2% in the bottom decile. The score had a c statistic of 0.73. The GWTG-HR (Get With The Guidelines—Heart Failure) risk score was developed using a cohort of patients hospitalised with heart failure<sup>12</sup>. The component factors included age, systolic blood pressure, blood urea nitrogen, heart rate, sodium, concomitant chronic obstructive pulmonary disease and race. The risk of in-hospital death ranged from 0.4% to 9.7% across the risk score deciles and performed well among both patients with preserved and impaired left ventricular systolic function with a c statistic of 0.75 in both groups.

Due to the rising prevalence of type II diabetes, there has been increased awareness of the need to target screening and prevention efforts at people with this condition. Van Dieren et al<sup>13</sup> undertook a systematic review of studies published between 1966 and 2011 that had developed cardiovascular risk scores suitable for use in patients with type II diabetes mellitus. Of the 45 scores identified, only 12 were originally constructed from a cohort of individuals with diabetes and only two of these were restricted to patients in whom diabetes had been recently diagnosed. Only nine studies reported the c statistic. Six scores had undergone internal validation, using bootstrapping or a split sample, and six had been subject to external validation. Two studies had neither internal nor external validation. The authors identified an

additional 33 scores that were constructed from the general population but included diabetes as a predictive factor. Only 12 had internally validated their risk score using a split sample, cross-validation or bootstrapping, and only eight had been externally validated in a population with diabetes. Given the increasing prevalence of type II diabetes and its increasing contribution to cardiovascular disease, further research is required in this area.

### DO BIOMARKERS ADD VALUE?

Several recently published studies have examined whether the addition of biomarkers improved the performance of risk scores in the general population. A common focus of these studies has been trying to achieve better discrimination within the subgroup of individuals currently classified as having intermediate risk (10-20% risk of an adverse event over 10 years). Melander and colleagues<sup>14</sup> evaluated the added value of a panel of biomarkers, C-reactive protein (CRP), cystatin C, lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), in predicting incident cardiovascular events in a Swedish population cohort. There was a non-significant increase in the c statistic. In relation to predicting cardiovascular events, 8% were reclassified overall but only 1% were moved into the high-risk category. There was no net reclassification. Among the intermediate risk group, the addition of biomarkers resulted in reclassification of 16% in terms of their risk of cardiovascular events, but only 3% were moved into the high-risk group. The net reclassification improvement was 7.4%. Therefore, the improvements in classification were largely achieved by down-grading, rather than identifying a greater proportion of high-risk individuals.

Rana and colleagues<sup>15</sup> examined the added value of a series of individual biomarkers in the UK population in predicting coronary events: CRP, myeloperoxidase, paraoxonase, group IIA secretory phospholipase A<sub>2</sub>, Lp-PLA2, fibrinogen, macrophage chemoattractant protein 1 and adiponectin. Reclassification was

greatest for CRP, the addition of which resulted in 12% net reclassification improvement overall and 28% in the intermediate group. Zethelius and colleagues<sup>16</sup> examined the added value of four biomarkers (troponin I, NT-proBNP, cystatin C and CRP) when applied to a population cohort of elderly Swedish men. The addition of all four biomarkers significantly increased the c statistic from 0.66 to 0.77. They reported a 26% net improvement in reclassification overall. The studies to date suggest that biomarker assays may improve discrimination when added to existing risk scores. However, their use has cost and logistical implications, particularly if risk scores are applied on a wide scale. Further research is needed on the cost-effectiveness of adding biomarkers to existing risk scores, particularly in relation to general population screening.

Lorgis and colleagues<sup>17</sup> demonstrated that adding NT-proBNP to the GRACE risk score can improve its prognostic value among patients presenting with acute coronary syndrome. Patients with both a high GRACE risk score and high NT-proBNP level had a 50% risk of dying within 1 year of follow-up. This was sixfold higher than the referent group. NT-proBNP was found to be a useful addition across all age groups but not in obese patients, in whom NT-proBNP levels were much lower<sup>18</sup>. Similar findings were reported when troponin and brain natriuretic peptide were used in addition to the TIMI risk score<sup>19</sup>. Their addition produced only a slight increase in the c statistic but, as with NT-proBNP, they were able to identify a subgroup of the TIMI high-risk group who were at very high risk of adverse events, and in whom an aggressive approach to drug therapy and interventions might be warranted<sup>18</sup>. Damman and colleagues<sup>20</sup> examined a cohort of patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI) for ST-segment elevation myocardial infarction. They demonstrated that the addition of biomarkers (glucose, NT-proBNP and estimated glomerular filtration rate) improved the prediction of mortality, resulting in significant improvements in net reclassification (49%,  $p < 0.001$ ) and integrated discrimination (3%,  $p < 0.01$ ).

Risk scores, such as CHADS<sub>2</sub>—VASC<sub>2</sub>, can predict the risk of cerebrovascular events among patients with

atrial fibrillation, and are used to inform clinical decisions on the use of anticoagulant therapy. A number of biomarkers has now been identified that are associated with the incidence and prognosis of atrial fibrillation. In a recent review paper, Brugts and colleagues<sup>21</sup> highlighted the need for further research to determine whether the use of these biomarkers may improve the existing risk scores and whether they offer the potential for risk prediction at an earlier stage by identifying patients at risk of developing atrial fibrillation or at risk of progressing from the subclinical to permanent stage of the condition.

Many pathophysiological mechanisms contribute to the development of heart failure. Avellino and colleagues<sup>22</sup> reviewed recently identified biomarkers associated with the relevant pathways. They concluded that the biomarkers currently showing most promise, in terms of risk stratification, were Lp-PLA2 (inflammation), neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C (both renal stress), procollagen-1-polypeptide (extracellular matrix remodelling), brain natriuretic peptide, NT-proBNP, MR-proADM, soluble ST2 receptor and copeptin (all cardiac myocyte stress), and endothelin 1 (neurohormone regulation). Gustav Smith and colleagues<sup>23</sup> demonstrated that, in terms of predicting incident heart failure and atrial fibrillation in a general population cohort, the addition of a panel of biomarkers (mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, NT-proBNP, MR-proADM, cystatin C, CRP and copeptin) to conventional risk factors improved discrimination. The net reclassification improvement was 22% for heart failure and 7% for atrial fibrillation. Reclassification was mainly achieved by the identification of additional high-risk individuals. In a recent review, Ketchum and Levy<sup>24</sup> suggested that risk scores had an increasing role to play among patients with advanced heart failure whose survival has improved due to therapeutic and technological advances. They suggested that risk scores could be used to assist the selection of patients for transplantation, left ventricle assist devices and implantable cardioverter defibrillators. Haines and colleagues<sup>25</sup> recently developed a risk score to predict post-procedural complications associated with the implantation of cardioverter defibrillators. The risk score was based on 10 readily available variables: age, sex, New York Heart Association class, presence of atrial fibrillation, previous valve sur-

gery, chronic lung disease, blood urea nitrogen, reimplantation for reasons other than battery change, use of a dual chamber or biventricular device and a non-elective procedure. The 4% of the population in the highest risk category possessed a 8% risk of complications, compared with less than 1% in the lowest risk group<sup>25</sup>.

Studies have recently started to address whether non-invasive imaging of the coronary vessels could add value to existing risk scores<sup>26</sup>. The coronary artery calcium score is a marker of vascular injury and correlates well with the overall atherosclerotic burden<sup>23</sup>. Coronary CT angiography can detect non-calcified plaque and indicates the severity of coronary artery stenoses<sup>26</sup>. Both have been shown to be of incremental value in risk prediction among symptomatic patients, but studies are generally lacking on the utility of incorporating them into risk scores for use among asymptomatic people. Carotid intima-media thickness is a significant predictor of the risk of cardiovascular events in individuals without carotid plaques<sup>27</sup>. When combined with information on the number of segments with plaque, to produce a total burden of carotid atherosclerosis score, the c statistic and net reclassification index are improved by 6.0% and 17.1%, respectively. The cost of imaging is generally greater than for blood biomarkers. Therefore, the incremental cost is likely to be prohibitive in terms of the routine addition to general population risk scores. Cost-effectiveness studies are required to explore whether the additional costs can be justified in a subgroup of asymptomatic individuals identified by existing risk scores.

One of the few studies to assess the cost-effectiveness of adding biomarkers to clinical risk scores examined patients with stable angina who were on the waiting list for coronary artery bypass grafting<sup>28</sup>. They compared the status quo strategy of no formalised prioritisation with prioritisation using a clinical risk score in isolation and prioritisation after supplementing the clinical risk scores with additional biomarker information using a routinely assessed biomarker (estimated glomerular filtration rate), a novel biomarker (CRP), or both. They demonstrated that the addition of the routinely assessed biomarker improved



cost-effectiveness in terms of the net effect on life-time costs and quality-adjusted life-years. In contrast, addition of the novel biomarker was not cost-effective.

### DO GENETIC MARKERS ADD VALUE?

Cardiovascular disease is a complex condition, with several intermediate phenotypes, to which both environmental and genetic risk factors predispose. As increasing numbers of genetic markers has been identified, it has become increasingly clear that the genetic component is also complex, with relatively small contributions from a large number of genes. Therefore, attention has focused on the development of a multilocus genetic risk score that summates the overall risk from known genetic markers. In the past couple of years, several studies have investigated whether a genetic risk score can add value to established risk scores, some of which already include information on family history. The studies have been undertaken in a variety of populations but have reached consistent conclusions.

Ripatti and colleagues<sup>29</sup> studied seven cohorts of middle-aged men and women recruited from the general populations in Finland and Sweden. They used published studies to identify 13 recently discovered single nucleotide polymorphisms (SNP) associated with either myocardial infarction or coronary heart disease. They constructed a multilocus genetic risk score for each individual by summing the number of risk alleles for each of the 13 SNP weighted by effect size. The genetic risk score was an independent predictor of incident coronary heart disease, cardiovascular disease and myocardial infarction when adjusted for age, sex and traditional risk factors. In comparison with the lowest quintile of genetic risk score, individuals in the top quintile had an adjusted RR of coronary heart disease of 1.66 (95% CI 1.35 to 2.04). However, addition of the genetic risk score to traditional risk factors did not significantly improve the c statistic. There was a significant improvement in net reclassification of people at intermediate risk (10-year predicted risk of 10–20%) but there was no significant improvement in net reclassification overall.

Paynter and colleagues<sup>30</sup> undertook a similar study using a cohort of white professional women in the USA. They used an online catalogue of genome-wide association studies to identify 101 SNP shown to be associated with any form of cardiovascular disease (including stroke) or any intermediate phenotype (such as diabetes and hypertension), and derived a genetic risk score from the sum of all risk alleles without weighting. They also reran the analyses including only the 12 SNP shown to be associated with cardiovascular disease. In comparison with the lowest tertile of genetic risk score, individuals in the highest tertile had a higher RR of cardiovascular events (RR 1.22, 95% CI 1.02 to 1.45) but the difference in the absolute 10-year risk of cardiovascular disease in the top and bottom tertiles was small (3.7% vs 3.0%). Unlike family history (which encompasses overall inherited risk), the genetic risk score was not significantly associated with cardiovascular events after adjustment for traditional risk factors. Addition of the genetic risk score produced no significant improvement in either the c statistic or net reclassification.

Qi and colleagues<sup>31</sup> undertook a case-control study of myocardial infarction survivors in Costa Rica. They examined SNP associated with myocardial infarction and coronary artery disease in at least two previous genome-wide association studies. Of the 14 SNP identified from the literature, seven had significant associations with the risk of myocardial infarction in their Hispanic cohort. These were used to calculate a genetic risk score based on the sum of the risk alleles. They demonstrated a dose relationship, whereby the risk of myocardial infarction increased with increasing genetic risk score and persisted after adjustment for traditional risk factors, including family history. However, addition of the genetic risk score only increased the c statistic from 0.67 to 0.68.

In common with the previous study by Paynter and colleagues<sup>30</sup>, Thanassoulis and colleagues<sup>32</sup> calculated two different genetic risk scores: a more restrictive score derived from 13 SNP previously associated with coronary heart disease or myocardial infarction, and a less restrictive score that included an additional 89 SNP associated with intermediate phenotypes. In both approaches, they also used both a simple and

weighted count of risk alleles. Finally, they re-ran the restrictive score adding an additional 16 recently identified SNP. The genetic risk scores were applied to the Framingham Offspring Cohort. The restrictive genetic risk score performed better than the less restrictive score and was an independent predictor of both coronary heart disease and cardiovascular events. Nonetheless, it did not improve discrimination or classification even after addition of the additional SNP.

These studies consistently demonstrate that, even if genotypic information is summarised into an overall risk score, it does not improve the performance of existing risk scores and therefore has no obvious clinical utility, at present, in selecting middle-aged people for interventions. Further research is required to explore whether genetic risk scores have any role to play in identifying the subgroup of young people who are most likely to acquire a high-risk score in the future and, if so, the costs, risks and benefits of providing preventive interventions, such as education, to this subgroup at an earlier stage.

## PROCEDURE RISK SCORES

Faroq and colleagues<sup>33,34</sup> recently reviewed the use of risk scores for patients undergoing coronary revascularisation. Clinical risk scores, such as PARSONNET (Predictive score for acquired adult heart surgery: Additive and Logistic Regression models) and EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), have been widely adopted into clinical practice for patients undergoing coronary revascularisation. Anatomy-based risk scores, which contain no clinical information, have been developed using information derived from diagnostic angiography. As coronary artery grafts are used to bypass stenoses and the anastomoses are positioned distal to the diseased segment, additional anatomical information does not significantly improve the performance of clinical risk scores among patients being managed surgically. In contrast, the severity, length and distribution of stenoses are critical to the selection and outcome of patients undergoing PCI. Anatomy-based scores, such as SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXus and surgery), have been shown to be predictive of clinical

outcomes following PCI<sup>35</sup>, but visual interpretation of coronary angiograms is subject to interobserver variation. Therefore, functional anatomy-based scores, which incorporate objective information from fractional flow reserve or quantitative coronary angiography, have better prognostic ability.

More recently, a number of risk scores has been developed that combine clinical and anatomical information<sup>36-42</sup>. The EuroHeart score is constructed from 12 clinical characteristics and four lesion characteristics. It was developed and validated on the 46 064 patients recruited to the EuroHeart Survey of PCI and performed well at identifying patients at risk of in-hospital death, producing a c statistic of 0.90<sup>36</sup>. The Clinical SYNTAX Score (CSS) combines the anatomically derived SYNTAX score with a modified version of the clinical ACEF (Age, Creatinine and Ejection Fraction) score. Patients in the highest tertile of CSS had higher rates of repeat revascularisation (21%) and major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) (32%) over 1-year following PCI, with evidence of a dose relationship across the tertiles<sup>37</sup>. The CSS had a higher c statistic than either the SYNTAX score or ACEF score used in isolation in relation to predicting both MACCE and all-cause death<sup>37</sup>. Capodanno and colleagues<sup>38</sup> compared two combined clinical/anatomical risk scores (the Global Risk Classification and the Clinical SYNTAX risk score), two clinical risk scores (ACEF and EuroSCORE) and one anatomy-based risk score (SYNTAX) among patients with left main stem stenosis undergoing either PCI or coronary artery bypass grafting. The best predictive characteristics were obtained using a clinical risk score (ACEF) for surgical patients compared with a combined clinical/anatomical risk score (GRC) for PCI. Similarly, Chen and colleagues<sup>39</sup> compared the combined clinical/anatomical NERS (New Risk Stratification Score) with the CSS in terms of predicting the risk of MACCE over 6 months follow-up, among patients in whom coronary stents were implanted for left main stem stenoses. In comparison with the clinical risk score, the combined score had both higher sensitivity and higher specificity<sup>39</sup>. Chakravarty and colleagues<sup>40</sup> also examined patients treated by surgery or PCI for left main stem disease. They compared the performance of a combined risk score, produced by combining the PARSONNET and SYNTAX risk scores, with using the

latter, an anatomical risk score, in isolation. Patients were followed up for a median of 3 years. The study suggested that using anatomical information in isolation did not predict outcome following surgery. In contrast, the SYNTAX risk score was predictive among patients undergoing PCI but could be improved by the addition of clinical information.

Many of the risk scores developed for use in patients undergoing coronary revascularisation predated the widespread adoption of drug-eluting stents and, therefore, perform less well in these patients than in those undergoing balloon angioplasty. Stolker and colleagues<sup>43</sup> recently developed and validated a risk score that combined clinical, procedural and anatomical information using the EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischaemic Events) Registry, and evaluated its ability to predict target lesion revascularisation at 1-year follow-up. The relatively simple score was composed of only six variables: age, previous PCI, left main PCI, saphenous vein graft location, minimum stent diameter and total stent length. The investigators demonstrated a threefold difference in target lesion revascularisation between the highest risk and lowest risk categories (7.5% vs 2.2%).

## CONCLUSION

Cardiovascular risk scores have existed for many years but they are still subject to new and interesting research. They are increasingly being applied to conditions other than coronary heart disease, such as type II diabetes and heart failure, which are of increasing importance for public health. New biomarkers have been identified that improve discrimination but, inevitably, the marginal benefit decreases with each additional predictor. Also, improved discrimination needs to be weighed against increased cost and complexity, especially when risk scores are applied to the general population. As highlighted in a recent *Heart* editorial, ease of use has a major impact on the implementation of risk scores<sup>3</sup>. Recent research has focused on identifying new biomarkers and evaluating their effectiveness, but there is a paucity of applied research on cost-effectiveness and coverage.

This needs to be addressed. The conclusions may differ depending on the location in which risk scores are being measured and the subgroup of the population to which they are applied. To date, there is no evidence that genetic markers improve risk prediction when used in middle-aged populations. If they have a role to play, it may be in younger people in whom traditional risk scores are of little value. Another approach to identifying at-risk individuals at a younger age is lifetime risk. Irrespective of the approach adopted, the cost-effectiveness of earlier screening and intervention needs to be properly evaluated.

## Competing interests

None.

## Provenance and peer review

**In Heart:** Commissioned; externally peer reviewed.

**In CorSalud:** Invited by ESC Editors' Network. Without review.

## REFERENCES

1. Parkes G. Using risk scores with patients. *BMJ*. 2010;340:c3327.
2. Cooper A, Nherera L, Calvert N, *et al*. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2008.
3. Tunstall-Pedoe H. Cardiovascular risk and risk scores: ASSIGN, Framingham, QRISK and others: how to choose. *Heart*. 2011;97:442-4.
4. de la Iglesia B, Potter JF, Poulter NR, *et al*. Performance of the ASSIGN cardiovascular disease risk score on a UK cohort of patients from general practice. *Heart*. 2011;97:491-9.
5. Collins GS, Altman DG. An independent and

- external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *BMJ*. 2010;340:c3442.
6. Sheridan SL, Crespo E. Does the routine use of global coronary heart disease risk scores translate into clinical benefit or harms? A systematic review of the literature. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:60.
  7. Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart*. 2011;97:689-97.
  8. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson R, et al. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. *BMJ*. 2010;341:c6624.
  9. Bueno H, Fernandez-Aviles F. Use of risk scores in acute coronary syndromes. *Heart*. 2012;98:162-8.
  10. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, et al; for the GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of acute coronary events, 1999 to 2009 - GRACE. *Heart*. 2010;96:1095-101.
  11. O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D, et al. Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION Predictive Risk Score Model. *Circ Heart Fail*. 2012;5:63-71.
  12. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, et al. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:25-32.
  13. Van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart*. 2012;98:360-9.
  14. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA*. 2009;302:49-57.
  15. Rana JS, Cole M, Despres JP, et al. Inflammatory biomarkers and the prediction of coronary event among people at intermediate risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart*. 2009;95:1682-7.
  16. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2008;358:2107-16.
  17. Lorgis L, Zeller M, Dentan G, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly people with acute myocardial infarction: prospective observational study. *BMJ*. 2009;338:b1605.
  18. Lorgis L, Cottin Y, Danchin N, et al. Impact of obesity on the prognostic value of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBMP) in patients with acute myocardial infarction. *Heart*. 2011;97:551-6.
  19. Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, et al. The additive value of biomarkers to clinical risk scores in acute coronary syndrome. Are biomarkers really ready for real world usage? *Heart*. 2010;96:227-8.
  20. Damman P, Beijk MA, Kuijt WJ, et al. Multiple biomarkers at admission significantly improves the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:29-36.
  21. Brugts JJ, Akin S, Helming AM, et al. The predictive value of cardiac biomarkers in prognosis and risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26:449-56.
  22. Avellino A, Collins SP, Ferrmann GJ. Risk stratification and short-term prognosis in acute heart failure syndromes: a review of novel biomarkers. *Biomarkers*. 2011;16:379-92.
  23. Gustav Smith J, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1712-19.

24. Ketchum ES, Levy WC. Multivariate risk scores and patient outcomes in advanced heart failure. *Congest Heart Fail.* 2011;17:205-12.
25. Haines DE, Wang Y, Curtis J. Implantable cardioverter-defibrillator registry risk score models for acute procedural complications of death after implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Circulation.* 2011;123:2069-76.
26. Wilson SR, Lin FY, Min JK. Role of coronary artery calcium score and coronary CT angiography in the diagnosis and risk stratification of individuals with suspected coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep.* 2011;13:271-9.
27. Xie W, Liang L, Zhao L, et al. Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events. *Heart.* 2011;97:1326-31.
28. Henriksson M, Palmer S, Chen R, et al. Assessing the cost-effectiveness of using prognostic biomarkers with decision markers: case study in prioritizing patients waiting for coronary artery surgery. *BMJ.* 2010;340:b5606.
29. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, et al. A multi-locus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet.* 2010;376:1393-400.
30. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, et al. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA.* 2010;303:631-7.
31. Qi L, Ma J, Qi Q, et al. Genetic risk score and risk of myocardial infarction in Hispanics. *Circulation.* 2011;123:374-80.
32. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, et al. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium—the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5:113-21.
33. Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW. Utilizing risk scores in determining the optimal revascularization strategy for complex coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep.* 2011;13:415-23.
34. Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW. Contemporary and evolving risk scoring algorithms for percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2011;97:1902-13.
35. Capodanno D, Tamburino C. Integrating the Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) score into practice: use, pitfalls, and new directions. *Am Heart J.* 2011;161:462-70.
36. de Mulder M, Gitt A, van Domburg R, et al. EuroHeart score for the evaluation of in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2011;32:1398-408.
37. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, et al. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease. The clinical SYNTAX score. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:317-26.
38. Capodanno D, Caggegi A, Miano M, et al. Global risk classification and clinical SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) score in patients undergoing percutaneous or surgical left main revascularisation. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2011;4:287-97.
39. Chen SL, Chen JP, Mintz G, et al. Comparison between the NERS (New Risk Stratification) score and the SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) score in outcome prediction for unprotected left main stenting. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2010;3:632-41.
40. Chakravarty T, Buch MH, Naik H, et al. Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol.* 2011;107:360-6.
41. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:

1923-32.

42. Singh M, Holmes DR, Lennon RJ, et al. Development and validation of risk adjustment models for long-term mortality and myocardial infarction following percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:423-30.
43. Stolker JM, Kennedy KF, Lindsey JB, et al. Predicting restenosis of drug-eluting stents placed in real-world clinical practice. Derivation and validation of a risk model from the EVENT Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:327-34.