

Artículo original

Valor predictivo de la albúmina plasmática, la vitamina D y las apolipoproteínas A y B como biomarcadores de riesgo coronario en el estudio REGICOR



Gabriel Vázquez-Oliva^{a,b}, Alberto Zamora^{b,c,d}, Rafel Ramos^{b,e,f}, Isaac Subirana^{g,h}, María Grau^{d,g}, Irene R. Dégano^{d,g,i}, Daniel Muñoz^{j,k}, Montserrat Fitó^{j,k}, Roberto Elosua^{d,g,i} y Jaume Marrugat^{d,g,*}

^a Departamento de Cardiología, Fundació Althaia, Manresa, Barcelona, España

^b Facultad de Medicina, Universidad de Girona, Girona, España

^c Unidad de Riesgo Vascular, Hospital de Blanes, Corporación de Salud del Maresme y la Selva, Blanes, Girona, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Barcelona, España

^e Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria (IDIAP) Jordi Gol, Grupo de Investigación ISV, Unidad de Investigación en Atención Primaria, Girona, España

^f Atención Primaria, Instituto Catalán de Salud (ICS), Girona, España

^g Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular, Grupo del Estudio REGICOR (REGistre Gironí del COR), IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona, España

^h Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España

ⁱ Universidad de Vic-Central de Cataluña (UVic-UCC), Vic, Barcelona, España

^j Grupo de Nutrición y Riesgo Cardiovascular, Grupo del Estudio REGICOR (REGistre Gironí del COR), IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona, España

^k Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 28 de julio de 2017

Aceptado el 8 de enero de 2018

On-line el 23 de febrero de 2018

Palabras clave:

Albúmina
Vitamina D
Apolipoproteína A1
Apolipoproteína B
Funciones de riesgo

RESUMEN

Introducción y objetivos: La inclusión de biomarcadores en las funciones de riesgo clásicas puede mejorar la estimación del riesgo. Los objetivos del estudio son determinar la asociación entre las concentraciones de apolipoproteína A1 (apoA1), apolipoproteína B (apoB), albúmina y 25-OH-vitamina D circulantes y la incidencia de eventos coronarios y analizar si estos biomarcadores mejoran la capacidad predictiva de la función REGICOR.

Métodos: Estudio de cohorte de casos. De una cohorte inicial de 5.404 participantes con edades entre los 35 y los 74 años y 5 años de seguimiento, se seleccionó a todos los que presentaron un evento coronario (n = 117) y una subcohorte elegida al azar de 667 participantes. Finalmente, se incluyó a 105 casos y 651 participantes de la subcohorte con muestra biológica disponible. Los eventos de interés fueron la aparición de angina, infarto de miocardio mortal o no mortal y muerte por enfermedad coronaria.

Resultados: Los casos eran de más edad, tenían mayores proporciones de varones y factores de riesgo clásicos y concentraciones de apoB, y menores concentraciones de apoA1, cociente apoA1/apoB, 25-OH-vitamina D y albúmina que el grupo control. Al ajustar por los factores de riesgo clásicos, el único biomarcador que mantuvo la asociación con eventos coronarios fue la albúmina plasmática (HR = 0,73; p = 0,002). Además, las concentraciones de albúmina permitieron reclasificar correctamente a un número significativo de participantes, especialmente en la categoría de riesgo moderado (mejora neta en la reclasificación = 32,3; p = 0,048).

Conclusiones: La albúmina plasmática se asocia independiente e inversamente con el riesgo de eventos coronarios y mejora la capacidad predictiva de la función de riesgo REGICOR.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Analysis of Plasma Albumin, Vitamin D, and Apolipoproteins A and B as Predictive Coronary Risk Biomarkers in the REGICOR Study

ABSTRACT

Introduction and objectives: New biomarkers could improve the predictive capacity of classic risk functions. The aims of this study were: to determine the association between circulating levels of apolipoprotein A1 (apoA1), apolipoprotein B (apoB), albumin and 25-OH-vitamin D and coronary events; and, to analyze whether these biomarkers improve the predictive capacity of the Framingham-REGICOR risk function.

Methods: A case-cohort study was designed. From an initial cohort of 5404 individuals aged 35 to 74 years with a 5-year follow-up, all the participants who had a coronary event (n = 117) and a random group of the cohort (sub-cohort; n = 667) were selected. Finally, 105 cases and 651 individuals

Keywords:

Albumin
Vitamin D
Apolipoprotein A1
Apolipoprotein B
Risk functions

* Autor para correspondencia: Grupo del Estudio REGICOR (REGistre Gironí del COR), IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Dr. Aiguader 88, 08003 Barcelona, España.

Correo electrónico: jmarrugat@imim.es (J. Marrugat).

representative of the cohort with available biological sample were included. The events of interest were angina, fatal and nonfatal myocardial infarction and coronary deaths.

Results: Cases participants were older, had a higher proportion of men and cardiovascular risk factors, and showed higher levels of apoB and lower levels of apoA1, apoA1/apoB ratio, 25-OH-vitamin D and albumin than the subcohort. In multivariate analyses, plasma albumin concentration was the only biomarker independently associated with coronary events (HR, 0.73; $P = .002$). The inclusion of albumin in the risk function properly reclassified a significant proportion of individuals, especially in the intermediate risk group (net reclassification improvement, 32.3; $P = .048$).

Conclusions: Plasma albumin levels are inversely associated with coronary risk and improve the predictive capacity of classic risk functions.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ApoA1: apolipoproteína A1

ApoB: apolipoproteína B

NRI: mejora neta en la reclasificación (*net reclassification improvement*)

INTRODUCCIÓN

La estimación del riesgo cardiovascular mediante funciones de riesgo adaptadas y validadas en la población en las que van a ser utilizadas, es un elemento esencial para definir la intensidad de la estrategia preventiva más adecuada a nivel individual^{1,2}. Se ha demostrado la validez de las funciones de riesgo, pero tienen como limitación su baja sensibilidad, de manera que gran parte de los eventos coronarios y cardiovasculares se presentan en la población clasificada como en riesgo moderado^{3,4}. La inclusión de biomarcadores en las funciones de riesgo clásicas puede mejorar la precisión de la estimación del riesgo⁵.

Se han propuesto y se han analizado varios tipos de biomarcadores (p. ej., genéticos⁶, bioquímicos^{7,8}, de imagen⁹). Entre los biomarcadores bioquímicos, se puede señalar la apolipoproteína A1 (apoA1) y la apolipoproteína B (apoB), o su cociente, como biomarcador de riesgo cardiovascular y de la relación entre lipoproteínas antiaterogénicas y proaterogénicas¹⁰, la albúmina plasmática, que en varios estudios se ha asociado inversamente con el riesgo cardiovascular¹¹ y se relaciona inversamente con el estado oxidativo e inflamatorio, y la vitamina D que también se ha asociado inversamente con la incidencia de eventos cardiovasculares¹² y con varios factores de riesgo cardiovascular clásicos¹³. Sin embargo, hay pocos estudios que hayan analizado la capacidad predictiva de eventos coronarios de estos biomarcadores solos o en conjunto.

Los objetivos de este estudio son: *a*) determinar la asociación entre las concentraciones plasmáticas de apoA, apoB y albúmina y séricas de vitamina D y la incidencia de eventos coronarios en el seguimiento de una cohorte poblacional, y *b*) analizar si estos biomarcadores mejoran la capacidad predictiva de la función de riesgo REGICOR en la población de 35 a 74 años.

MÉTODOS

Diseño y participantes

Se diseñó un estudio de cohorte de casos en el marco del seguimiento de la cohorte poblacional del estudio REGICOR (Registre GIroní del COR)¹⁴. En este estudio, se reclutó en 2005 una cohorte poblacional de 6.352 participantes, con una

proporción de participación > 70%. De estos participantes, 5.404 tenían entre 35 y 74 años y no presentaban enfermedad cardiovascular en el momento de la inclusión. Se siguió a todos los participantes en el periodo 2009–2013.

Atendiendo al diseño de cohorte de casos, se incluyó a todos los participantes que presentaron un evento coronario ($n = 117$), y se seleccionó al azar una subcohorte de los participantes incluidos en la visita basal en proporción aproximada de 1:6 ($n = 667$). Finalmente, se incluyó en el estudio a los participantes con muestra biológica disponible (105 y 651, respectivamente). El tamaño muestral del estudio ($n = 756$), considerando la incidencia del evento de interés del 2,7% en la muestra original de 5.404 participantes y asumiendo un error de tipo I del 5%, proporciona una potencia estadística del 80% para identificar como estadísticamente significativo un riesgo relativo $\geq 1,58$ por cada desviación estándar del biomarcador. Para calcular esta potencia estadística, se ha utilizado la función «ccsize» del paquete «gap» de R. Se incluyeron también 43 eventos competitivos cardiovasculares no coronarios.

Se informó a todos los participantes de los objetivos del estudio y firmaron un consentimiento. El estudio había sido aprobado por el comité de ética de la investigación clínica local.

Biomarcadores

Las muestras biológicas se obtuvieron en ayunas de 10–14 h. Una vez centrifugada la sangre y tras la formación del coágulo en el caso del suero, las muestras de suero y EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) plasma se alicuotaron y se congelaron a -80°C hasta su análisis. La glucosa, el colesterol total y los triglicéridos se determinaron en suero por métodos enzimáticos y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, por método directo (Roche Diagnostics; Basilea, Suiza) en un autoanalizador Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics). El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad se estimó mediante la ecuación de Friedewald si la concentración de triglicéridos era < 300 mg/dl.

La vitamina D también se determinó en suero mediante un ELISA competitivo para determinar 25-hidroxivitamina D (Immuno Diagnostics System; Bolder, Reino Unido). En plasma se determinó la concentración de albúmina por el método colorimétrico del verde de bromocresol (ABX Diagnostic; Montpellier, Francia) y las concentraciones de apoA1 y apoB, por inmunoturbidimetría (ABX Diagnostic) en un autoanalizador Cobas Mira Plus.

Se realizó un control de calidad externo para las variables analizadas en el autoanalizador Covas Mira Plus (albúmina, apoA1 y apoB) mediante controles de la Sociedad Española de Química Clínica. Los coeficientes de variación internos de albúmina, apoA1, apoB y 25-OH-vitamina D fueron del 3,19, el 3,37, el 3,21 y el 5,72% respectivamente.

Seguimiento y eventos de interés

En el seguimiento de la cohorte se utilizaron varias fuentes de información: contacto telefónico regular siguiendo una entrevista estructurada y una visita de reevaluación para identificar los eventos no mortales de interés, y cruce con el registro de mortalidad oficial para los mortales. Se consideró evento de interés la aparición de angina, infarto de miocardio mortal o no mortal y muerte por enfermedad coronaria.

Para la validación de los eventos no mortales se revisaron los informes médicos de los participantes que declararon haber tenido angina de pecho o un infarto de miocardio. Para identificar los eventos mortales causados por enfermedad coronaria, se utilizaron los códigos de la CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades) CIE-9 410-414 y CIE-10 I20-I22, I24, I25. Un comité categorizó todos los eventos utilizando criterios estandarizados: la angina de pecho se definió por la presencia de síntomas y la demostración objetiva de isquemia en el electrocardiograma o la presencia de estenosis coronaria > 50% en una angiografía coronaria; el infarto de miocardio se definió siguiendo los criterios internacionales estandarizados¹⁵.

También se registraron otros eventos cardiovasculares competitivos (mortalidad cardiovascular diferente de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular no mortal).

Otras variables

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos necesarios para la estimación del riesgo cardiovascular (presión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, consumo de tabaco, estado diabético) se determinaron utilizando cuestionarios y métodos estandarizados¹⁴. Se consideró fumador al participante que fumaba en ese momento o que había dejado de fumar en el último año. La diabetes se definió por una glucemia basal \geq 126 mg/dl o tratamiento con antidiabéticos orales o insulina. Para estimar el riesgo cardiovascular, se utilizó la función REGICOR validada para la población española³.

Análisis estadístico

Cuando los biomarcadores de interés no seguían una distribución normal, se realizó una transformación logarítmica. En el caso de la vitamina D, se definieron también 3 categorías utilizadas convencionalmente en la literatura médica (< 30, 30-49 y \geq 50 nmol/l)¹². Para estimar las diferencias en variables sociodemográficas, factores de riesgo y biomarcadores entre el grupo de casos y el grupo subcohorte, se utilizó el método de Lin y Ying¹⁶ para estudios de cohorte de casos. Para estimar el riesgo relativo de enfermedad coronaria asociado con incrementar 1 desviación estándar cada uno de los biomarcadores de interés, se utilizó el método propuesto por Pintilie et al.¹⁷ que tiene en cuenta los riesgos competitivos. Se definieron 2 modelos multivariados: el primero ajustado por edad y sexo y el segundo ajustado también por presión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, diabetes y consumo de tabaco. Además, cada biomarcador se analizó por separado; posteriormente se incluyeron todos los biomarcadores en el modelo multivariable y solo se mantuvieron aquellos que se asociaron con el evento de interés de manera estadísticamente significativa. Se analizó la presunción de proporcionalidad de riesgos. Todas las variables la cumplían excepto la diabetes. Se comprobó que el análisis estratificado por esta variable no modificara significativamente las magnitudes de la asociación de los biomarcadores de interés con el evento coronario.

La contribución neta de los biomarcadores a la capacidad predictiva de los factores de riesgo clásicos se evaluó mediante la mejora en la discriminación, analizando la diferencia del estadígrafo C adaptado a estudios de cohorte de casos¹⁸. Además, se evaluó la correcta reclasificación estimando la mejora neta en la reclasificación (*net reclassification improvement* [NRI]) categórica y continua. Para definir las categorías para la NRI categórica, se eligieron los puntos de corte estándar (5 y 10%) para el riesgo de evento coronario a 10 años en la población española³. Además, se calculó el número de eventos a 10 años en cada categoría de riesgo mediante estimaciones de curvas de supervivencia libre de eventos. Para calcular los intervalos de confianza de la NRI teniendo en cuenta la incertidumbre de las estimaciones, se utilizaron técnicas de remuestreo *bootstrap*¹⁹. En la estimación de la NRI en el grupo de riesgo moderado, se utilizó el método propuesto por Paynter y Cook²⁰ para corregir la sobrestimación al utilizar una única categoría de riesgo.

Los análisis estadísticos se realizaron con la versión 3.0.1 del software R (R: a language and environment for statistical computing R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria). Concretamente, se usó la función desarrollada por Pintilie et al.¹⁷ para estimar la asociación en estudios de cohorte de casos considerando la presencia de riesgos competitivos, y se escribieron funciones en código R para el cálculo del índice C para este tipo de estudios.

RESULTADOS

La subcohorte incluyó a 13 participantes con evento coronario y 11 con evento cardiovascular no coronario competitivo. En la [tabla 1](#) se presentan las características basales de la población estudiada: 105 casos con eventos coronarios, 43 con eventos cardiovasculares no coronarios y 627 participantes de la subcohorte libres de eventos coronarios y cardiovasculares al final del seguimiento. El grupo de casos de enfermedad coronaria era de mayor edad, tenía mayor proporción de varones, mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos y mayor riesgo cardiovascular estimado con la función REGICOR que la población libre de eventos. El grupo de casos también presentaba mayores cifras de apoB y menores de apoA1, cociente apoA1/apoB, 25-OH-vitamina D y albúmina que la subcohorte libre de eventos ([tabla 1](#)).

Las curvas de la función de incidencia acumulada de eventos coronarios teniendo en cuenta los riesgos competitivos se presentan en la [figura](#). En el análisis individual de los biomarcadores de interés, se observó que todos se asociaban con la incidencia de eventos coronarios en el modelo ajustado por edad y sexo ([tabla 2A](#), modelo 1). Sin embargo, al ajustar además por los factores de riesgo clásicos, los únicos biomarcadores que mantuvieron la asociación con eventos coronarios fueron las concentraciones plasmáticas de albúmina y apoA1 ([tabla 2A](#), modelo 2). Al analizar todos los biomarcadores en un mismo modelo multivariable, únicamente la albúmina mantuvo la asociación estadísticamente significativa al ajustar por edad, sexo y factores de riesgo clásicos ([tabla 2B](#), modelo 2).

La inclusión de las concentraciones plasmáticas de albúmina en la función de riesgo REGICOR no mejoró la capacidad de discriminación ([tabla 3](#)). Sin embargo, al analizar la reclasificación se observó una mejora en la clasificación de los casos y la subcohorte en las categorías de riesgo, que fue estadísticamente significativa al considerar la NRI continua y la NRI en los individuos clasificados como en riesgo moderado (NRI clínica), y marginalmente no significativa al analizar la NRI categórica en toda la muestra ($p = 0,051$) ([tabla 3](#)). Las tablas de reclasificación con el movimiento de individuos entre las categorías de riesgo con la función clásica e incluyendo la albúmina se presentan en la [tabla del material suplementario](#).

Tabla 1

Características de la población en estudio, estratificada por la aparición de eventos coronarios o cardiovasculares no coronarios

	Subcohorte libre de eventos (n = 627)	Enfermedad coronaria (n = 105)	Enfermedad cardiovascular no coronaria (n = 43)	p
Edad (años)	53,7 ± 10,6	61,1 ± 9,7	63,6 ± 8,5	< 0,001
Varones	288 (45,9)	72 (68,6)	26 (60,5)	< 0,001
Consumo de tabaco	132 (21,4)	40 (38,5)	8 (19,0)	< 0,001
Diabetes mellitus	80 (12,8)	33 (31,4)	13 (30,2)	< 0,001
Hipertensión	99 (16,3)	39 (37,5)	16 (40,0)	< 0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	79,1 ± 9,7	137 ± 20,1	138 ± 17,8	< 0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	125 ± 18,1	82,3 ± 11,5	82,1 ± 12,3	0,013
Glucosa (mg/dl)	93 [86-102]	100 [90-125]	103 [88-114]	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	212 ± 43,6	227 ± 42,1	218 ± 42,9	< 0,001
cLDL (mg/dl)	138 (30,0)	150 (37,9)	140 (36,3)	0,002
cHDL (mg/dl)	53,1 (13,1)	45,9 (15,1)	49,9 (11,9)	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	93 [67-128]	123 [94-190]	123 [81-159]	< 0,001
Tratamiento para hipercolesterolemia	80 (12,8)	25 (23,8)	11 (25,6)	0,004
Índice de masa corporal	27,2 ± 4,66	28,6 ± 4,73	28,9 ± 5,10	0,012
Riesgo REGICOR (%)	3,76 ± 3,44	8,03 ± 5,6	6,91 ± 4,94	< 0,001
Biomarcadores de interés				
ApoA1 (g/l)	1,44 ± 0,26	1,31 ± 0,27	1,42 ± 0,27	< 0,001
ApoB (g/l)	1,05 ± 0,23	1,16 ± 0,22	1,18 ± 0,25	< 0,001
ApoA1/apoB	1,44 ± 0,42	1,17 ± 0,34	1,24 ± 0,30	< 0,001
Albúmina (g/l)	42,2 ± 2,49	41,3 ± 2,59	41,7 ± 2,41	< 0,001
25-OH vitamina D (nmol/l)	50,0 ± 16,5	45 ± 12,9	51,1 ± 17,8	0,002
25-OH vitamina D < 30 nmol/l	59 (9,44)	12 (11,40)	8 (18,60)	0,023
25-OH vitamina D 30-49 nmol/l	267 (42,7)	57 (54,3)	13 (30,2)	
25-OH vitamina D ≥ 50 nmol/l	299 (47,8)	36 (34,3)	22 (51,2)	

ApoA1: apolipoproteína A1; ApoB: apolipoproteína B; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

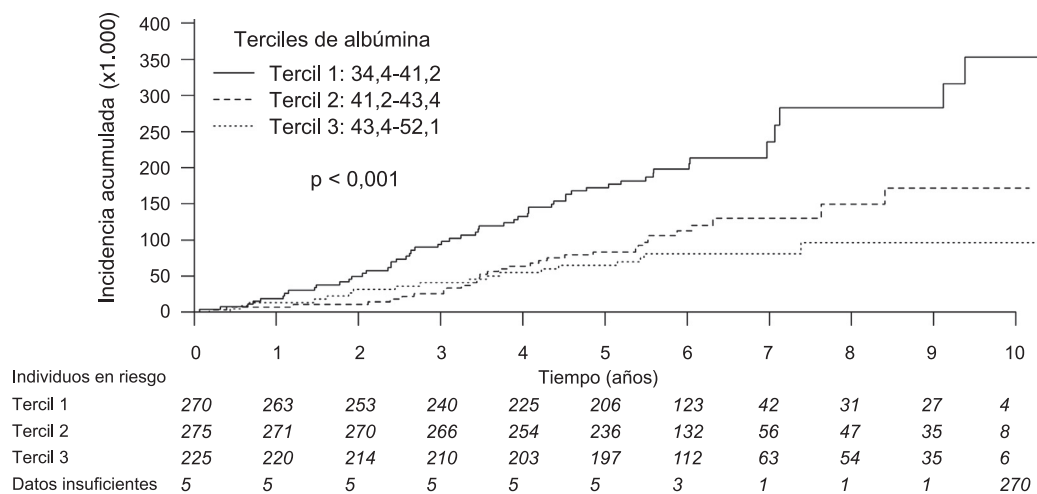


Figura. Curva de la función de incidencia acumulada de eventos coronarios considerando la presencia de riesgos competitivos con eventos cardiovasculares no coronarios. Datos insuficientes: datos de albúmina plasmática no disponibles; 651 subcohorte + 105 eventos coronarios + 43 eventos cardiovasculares no coronarios = 799; 799 - 13 eventos coronarios en la subcohorte - 11 eventos cardiovasculares no coronarios en la subcohorte = 775.

DISCUSIÓN

En este estudio se observa que la concentración de albúmina en plasma se asocia inversa e independientemente con el riesgo de presentar un evento coronario. Además, mejora la capacidad predictiva de la función REGICOR, lo cual mejora la clasificación de la población en las categorías de riesgo, especialmente de los individuos con riesgo moderado. Las concentraciones de 25-OH-

vitamina D, apoA1 y apoB o el cociente apoA1/apoB no muestran asociación independiente con el riesgo de eventos coronarios.

Albúmina y riesgo cardiovascular

Los hallazgos obtenidos refuerzan los resultados de varios estudios que analizaron la relación entre la albúmina y los riesgos

Tabla 2

Asociación entre los biomarcadores de interés (por cada 1 desviación estándar) y la incidencia de eventos coronarios utilizando diferentes aproximaciones y modelos multivariantes y teniendo en cuenta riesgos competitivos

Variables	Modelo 1		Modelo 2	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
<i>A. Análisis multivariable considerando en el modelo cada biomarcador por separado</i>				
ApoA1 (1 DE)	0,58 (0,44-0,75)	< 0,001	0,67 (0,45-0,98)	0,041
ApoB (1 DE)	1,32 (1,12-1,57)	0,001	1,03 (0,80-1,34)	0,799
Cociente apoA1/apoB (1 DE)	0,49 (0,37-0,65)	< 0,001	0,69 (0,45-1,05)	0,083
25-OH vitamina D (1 DE)	0,71 (0,58-0,88)	0,001	0,90 (0,73-1,11)	0,334
Albúmina (1 DE)	0,75 (0,61-0,91)	0,005	0,73 (0,59-0,89)	0,002
<i>B. Análisis multivariable considerando en el modelo todos los biomarcadores</i>				
ApoA1 (1 DE)	—	—	—	—
ApoB (1 DE)	—	—	—	—
Cociente apoA1/apoB (1 DE)	0,47 (0,35-0,62)	< 0,001	—	—
25-OH vitamina D (1 DE)	0,72 (0,58-0,88)	0,001	—	—
Albúmina (1 DE)	0,71 (0,58-0,87)	0,001	0,73 (0,59-0,89)	0,002

ApoA1: apolipoproteína A1; ApoB: apolipoproteína B; DE: desviación estándar; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Modelo 1, ajustado por edad y sexo. Modelo 2, ajustado por edad, sexo, tabaquismo, diabetes mellitus, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 3

Mejora en la capacidad predictiva de la aparición de eventos coronarios de la función de riesgo REGICOR al incluir como biomarcador las concentraciones plasmáticas de albúmina: discriminación y reclasificación

Discriminación	Estadístico C (IC95%)	p
Con factores de riesgo clásicos	79,80 (75,82-83,79)	
Con factores de riesgo clásicos + albúmina	79,94 (75,70-84,17)	
Diferencia	0,14 (-1,19 a 1,46)	0,841
Reclasificación	Estimador (IC95%)	p
NRI continua	37,29 (6,25-67,00)	0,018
NRI categórica	13,79 (-0,08 a 27,66)	0,051
Casos	11,79 (-0,43 a 24,01)	0,059
No casos	2,00 (-0,47 a 4,47)	0,113
NRI clínica	32,30 (0,29-64,31)	0,048
Casos	19,30 (-2,60 a 41,21)	0,084
No casos	13,00 (-2,04 a 28,04)	0,090

IC95%: intervalo de confianza del 95%; NRI: mejora neta en la reclasificación (*net reclassification improvement*).

coronario y cardiovascular y la mortalidad total. Un metanálisis publicado en 1998 que incluyó datos de 8 estudios ya confirmaba la asociación entre concentraciones de albúmina bajas y mayor riesgo de enfermedad coronaria¹¹. En grandes estudios epidemiológicos posteriores, como el ARIC²¹ o el de Framingham²², también se ha repetido esta asociación. Un estudio reciente concluyó que las concentraciones de albúmina bajas explican el 41% del riesgo poblacional atribuible de un primer infarto agudo de miocardio²³. El riesgo asociado con las bajas concentraciones de albúmina también se observa en otras enfermedades cardiovasculares como el ictus²⁴ y el riesgo cardiovascular total²⁵. También hay estudios que identifican un mayor riesgo de mortalidad, ya que en 1989, en el *British Regional Heart Study*, se observó una mayor mortalidad cardiovascular en los varones con bajas concentraciones sistémicas de albúmina²⁶. Estos resultados se confirmaron en la población de varones que participaron en el *Paris Health Study*²⁷ y el estudio *National Health and Nutrition Examination Survey I*²⁸, aunque no en otros²⁹.

Aunque no hay consenso sobre si la concentración de albúmina es solo una variable inespecífica o tiene una relación causal con la enfermedad cardiovascular³⁰, sí hay datos que apoyan diferentes

mecanismos biológicos y pueden explicar esta relación: a) la albúmina tiene capacidad antioxidante y antiinflamatoria, aporta más del 50% del total de la actividad plasmática antioxidante debido a sus grupos sulfhidrilo capaces de unirse a radicales libres³¹, se une además a la bilirrubina no conjugada formando una molécula que inhibe la peroxidación lipídica³² e interacciona con factores que regulan el grado de inflamación arterial³³; b) la albúmina transporta ácidos grasos libres y colesterol libre y participa en el transporte inverso de colesterol³⁴; y c) inhibe la apoptosis endotelial y mejora la función endotelial³⁵. Sin embargo, también hay que admitir cierta falta de especificidad en la asociación, ya que también se ha comprobado que las bajas concentraciones de albúmina se asocian con mortalidad no cardiovascular y cáncer³⁶.

En este estudio y por primera vez, se ha evaluado la capacidad predictiva de la albúmina como biomarcador de riesgo. Se ha observado que la inclusión de las concentraciones plasmáticas de albúmina en la función de riesgo REGICOR mejora la estimación del riesgo coronario, y reclasifica adecuadamente a un porcentaje significativo de la población. La magnitud de la reclasificación es superior a la observada con otros biomarcadores bioquímicos⁷ o genéticos⁶, y similar a la del calcio intracoronario⁹. Estos resultados respaldan la utilidad de la albúmina como biomarcador predictivo de riesgo. De todos modos, estos resultados deben confirmarse en otros estudios de cohortes que también deben analizar la capacidad predictiva de la combinación de diferentes tipos de biomarcadores.

Cociente apolipoproteína A1/B y riesgo cardiovascular

El segundo biomarcador que se analizó en este estudio es el cociente apoA1/apoB. Este cociente —o el inverso apoB/apoA1— se asoció con la aparición de eventos coronarios en varios estudios prospectivos^{10,37}. En el estudio INTERHEART³⁸, el cociente apoB/apoA1 fue el biomarcador que aportaba mayor riesgo atribuible poblacional, y se señaló que la ApoB era un marcador de riesgo cardiovascular más preciso que el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad³⁹. En el presente estudio se observó que el cociente apoA1/apoB tenía asociación inversa con el riesgo de presentar un evento coronario, pero esta asociación desaparecía cuando se ajustaba por los factores de riesgo clásicos (colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad).

Al no darse asociación con el riesgo de eventos coronarios, no se analizó su contribución a la mejora en la capacidad predictiva de una función de riesgo clásica. En un estudio previo se observó que la inclusión del cociente apoA1/apoB mejora muy ligeramente la capacidad de discriminación y la reclasificación de la función de riesgo clásica¹⁰.

Vitamina D y riesgo cardiovascular

Por último, la vitamina D es mucho más que un simple regulador del metabolismo del calcio y el fósforo, y se relaciona con muchos factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia, la hipertensión y la diabetes^{40–42}. Sin embargo, la relación entre las concentraciones de vitamina D y el riesgo coronario es muy controvertida; aunque en los estudios epidemiológicos se ha observado una relación inversa⁴³, los estudios experimentales con suplementación de vitamina D no demostraron eficacia en la prevención cardiovascular⁴⁴. En el presente estudio se observó que las concentraciones de vitamina D tenían asociación inversa con el riesgo de presentar un evento coronario, pero esta asociación desaparecía cuando se ajustaba por los factores de riesgo clásicos. Al no haber asociación con el riesgo de eventos coronarios, no se analizó su contribución a la mejora en la capacidad predictiva de una función de riesgo clásica. En otros estudios en los que sí se observó asociación, incluir la vitamina D en la función de riesgo no mejoraba su capacidad predictiva⁴³.

Fortalezas y limitaciones

Entre las fortalezas del estudio hay que señalar su diseño prospectivo y su base poblacional, además de evaluarse la asociación y la capacidad predictiva de eventos coronarios de varios biomarcadores.

Entre las limitaciones hay que indicar que el número de eventos coronarios es pequeño, lo que limita la potencia estadística del estudio. También hay que tener en cuenta que, en el caso de la vitamina D, se han descrito variaciones estacionales que pueden influir en los resultados observados⁴⁵. Sin embargo, las reevaluaciones se realizaron en todas las estaciones del año, por lo que es difícil pensar en un efecto estacional.

CONCLUSIONES

Las concentraciones de albúmina en plasma tienen asociación inversa e independiente con el riesgo de eventos coronarios y, además, mejoran la capacidad predictiva de la función de riesgo REGICOR en la población general. Ni las concentraciones de vitamina D ni el cociente apoA1/apoB se asocian con la incidencia de eventos coronarios independientemente de los factores de riesgo clásicos. Son necesarios estudios poblacionales de mayor tamaño que puedan confirmar estos hallazgos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la contribución de los investigadores y los participantes del estudio REGICOR.

FINANCIACIÓN

Este estudio recibió financiación del Ministerio de Economía e Innovación a través del Instituto de Salud Carlos III-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (Red de Investigación Cardiovascular RD12/0042, FIS 99/0655, FIS 94/0540, FIS 99/0013-01, FIS 99/9342, FIS

PI020471, INTRASALUD PI11/01801, CIBER (Centro de Investigación Biomédica en Red) de Enfermedades Cardiovasculares, CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, y CIBER de Epidemiología y Salud Pública), beca Sociedad Española de Cardiología-Fundación Española del Corazón-Fuente Liviana 2011, y por la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (SGR 2014-1195). I.R. Degano recibió financiación del programa RECERCAIXA, Obra Social "la Caixa" (RE087465). M. Grau recibió financiación de un contrato del Instituto de Salud Carlos III-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FIS CP12/03287).

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La estimación del riesgo cardiovascular es un elemento esencial para definir la intensidad de la estrategia preventiva más adecuada a cada individuo.
- La validez de las funciones de riesgo está demostrada, pero tienen escasa sensibilidad.
- La inclusión de nuevos biomarcadores en las funciones de riesgo puede mejorar su capacidad predictiva.
- Las concentraciones de albúmina, apoA1, apoB y 25-OH-vitamina D son potenciales biomarcadores de interés.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Las concentraciones plasmáticas de albúmina tienen asociación inversa e independiente con el riesgo de eventos coronarios.
- La inclusión de las concentraciones plasmáticas de albúmina en la función de riesgo REGICOR mejora su capacidad predictiva; lo cual mejora la reclasificación, especialmente en el grupo con riesgo moderado.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.01.003>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S49–S73.
3. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385–394.
4. Jiménez Navarro MF. Comments on the 2016 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:894–899.
5. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:2408–2416.
6. Iribarren C, Lu M, Jorgenson E, et al. Clinical Utility of Multimarker Genetic Risk Scores for Prediction of Incident Coronary Heart Disease: A Cohort Study Among Over 51 Thousand Individuals of European Ancestry. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:531–540.

7. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation*. 2010;121:2388–2397.
8. Fernández-Bergés D, Consuegra-Sánchez L, Peñafiel J, et al. Metabolic and Inflammatory Profiles of Biomarkers in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes in a Mediterranean Population. DARIOS Inflammatory Study. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:624–631.
9. Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of Carotid Plaque Score and Coronary Artery Calcium Score for Predicting Cardiovascular Disease Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005179.
10. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307:2499–2506.
11. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1477–1482.
12. Perna L, Schöttker B, Holleczeck B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events: a prospective study with repeated measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4908–4915.
13. Muscogiuri G, Annweiler C, Duval G, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: From atherosclerosis to myocardial infarction and stroke. *Int J Cardiol*. 2017;230:577–584.
14. Grau M, Subirana I, Elosua R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995–2000–2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:653–659.
15. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2003;108:2543–2549.
16. Lin D, Ying Z. Cox regression with incomplete covariate measurements. *J Am Stat Assoc*. 1993;88:1341–1349.
17. Pintilie M, Bai Y, Yun L, Hodgson DC. The analysis of case cohort design in the presence of competing risks with application to estimate the risk of delayed cardiac toxicity among Hodgkin lymphoma survivors. *Stat Med*. 2010;29:2802–2810.
18. Sanderson J, Thompson SG, White IR, Aspelund T, Pennells L. Derivation and assessment of risk prediction models using case-cohort data. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:113.
19. Steyerberg EW, Pencina MJ. Reclassification calculations for persons with incomplete follow-up. *Annals Intern Med*. 2010;152:195–196.
20. Paynter NP, Cook NR. A bias-corrected net reclassification improvement for clinical subgroups. *Med Decis Making*. 2013;33:154–162.
21. Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR, et al. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*. 2000;151:468–477.
22. Djousse L, Rothman KJ, Cupples LA, et al. Serum albumin and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2002;106:2919–2924.
23. Yang Q, He YM, Cai DP, Yang XJ, Xu HF. Risk burdens of modifiable risk factors incorporating lipoprotein (a) and low serum albumin concentrations for first incident acute myocardial infarction. *Sci Rep*. 2016;6:35463.
24. Xu WH, Dong C, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL. Serum Albumin Levels Are Associated With Cardioembolic and Cryptogenic Ischemic Strokes Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2014;45:973–978.
25. Schalk BW, Visser M, Bremmer MA, Penninx BW, Bouter LM, Deeg DJ. Change of Serum Albumin and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Am J Epidemiol*. 2006;164:969–977.
26. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *Lancet*. 1989;2:1434–1436.
27. Darne B, Ducimetiere P, Guize L. Serum albumin and mortality. *Lancet*. 1990;335:350–351.
28. Gillum RF, Makuc DM. Serum albumin, coronary heart disease, and death. *Am Heart J*. 1992;123:507–513.
29. Law MR, Morris JK, Wald NJ, Hale AK. Serum Albumin and Mortality in the BUPA Study. *Int J Epidemiol*. 1994;23:38–41.
30. Gillum RF. Assessment of serum albumin concentration as a risk factor for stroke and coronary disease in African Americans and whites. *J Natl Med Assoc*. 2000;92:3–9.
31. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett*. 2008;582:1783–1787.
32. Neuzil J, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient coantioxidants for a-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem*. 1994;269:16712–16719.
33. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med*. 2016;9:229–255.
34. Sankaranarayanan S, De la Llera-Moya M, Drazul-Schrader D, Phillips MC, Kellner-Weibel G, Rothblat GH. Serum albumin acts as a shuttle to enhance cholesterol efflux from cells. *J Lipid Res*. 2013;54:671–676.
35. Zoellner H, Höfler M, Beckmann R, et al. Serum albumin is a specific inhibitor of apoptosis in human endothelial cells. *J Cell Sci*. 1996;109:2571–2580.
36. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *Lancet*. 1989;2:1434–1436.
37. Parish S, Offer A, Clarke R, et al. Lipids and Lipoproteins and Risk of Different Vascular Events in the MRC/BHF Heart Protection Study. *Circulation*. 2012;125:2469–2478.
38. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–952.
39. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis*. 2012;225:444–449.
40. Baz-Hecht M, Goldfine AB. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:113–119.
41. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007;167:1159–1165.
42. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49:1063–1069.
43. Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Hughes M, et al. MORGAM Investigators. Prime mover or fellow traveller: 25-hydroxy vitamin D's seasonal variation, cardiovascular disease and death in the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Int J Epidemiol*. 2015;44:1602–1612.
44. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:608–616.
45. Bonelli P, Buonocore R, Aloe R, Lippi G. Blood Sampling Seasonality as an Important Preanalytical Factor for Assessment of Vitamin D Status. *J Med Biochem*. 2016;35:113–117.