

Pruebas genéticas para determinación de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular

Genetic risk prediction test for
cardiovascular disease
Executive summary

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Productos de Salud

A
Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Familias

AETSA
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Pruebas genéticas para determinación de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular

Genetic risk prediction test for
cardiovascular disease
Executive summary

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Baños Álvarez, Elena

Pruebas genéticas para determinación de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular. Elena Baños Álvarez, Aurora Llanos Méndez, Rebeca Isabel Gómez. – Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2020.

96 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Predisposición genética a la enfermedad 2. Enfermedades cardiovasculares 3. Pruebas genéticas I. Llanos Méndez, Aurora II. Isabel Gómez, Rebeca III. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía IV. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Elena Baños-Álvarez, Aurora Llanos-Méndez, Rebeca Isabel-Gómez

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018).

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud y Familias

JUNTA DE ANDALUCÍA

Avda. de la Innovación s/n, Edificio Arena 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla
España – Spain
Web: www.aetsa.org

NIPO: en trámite

Depósito Legal: 839-2020



Cita sugerida: Baños-Álvarez E, Llanos-Méndez A, Isabel-Gómez R. Pruebas genéticas para determinación de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular. Sevilla: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2020.

Pruebas genéticas para determinación de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular

Genetic risk prediction test for cardiovascular disease *Executive summary*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Conflicto de interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Autoría

- Planificación y diseño de la investigación: Elena Baños Álvarez, y Aurora Llanos Méndez.
- Documentación: Rebeca Isabel Gómez.
- Obtención de los datos: Elena Baños Álvarez y Aurora Llanos Méndez.
- Análisis y presentación de los resultados: Elena Baños Álvarez y Aurora Llanos Méndez.
- Elaboración del manuscrito: Elena Baños Álvarez y Aurora Llanos Méndez.
- Revisión final del documento: Elena Baños Álvarez, Aurora Llanos Méndez y Rebeca Isabel Gómez.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todas las autoras.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por el Dr. Juan Ramón Lacalle Remigio, Catedrático de la Universidad de Sevilla. Área de conocimiento: Medicina Preventiva y Salud Pública, el Dr. Francisco Atienza Martín, Médico de Familia del Distrito Sevilla y el Dr. Luis María Madrona Jiménez, Cardiólogo del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

AETSA y las autoras agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de las autoras, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras	13
Resumen ejecutivo	15
Executive summary	17
Justificación	19
Introducción	21
Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología.....	21
Descripción de la tecnología.....	25
Estado de desarrollo de la tecnología.....	27
Difusión.....	28
Objetivos	29
Metodología	31
1. Tipo de estudio.....	31
2. Búsqueda	31
3. Criterios de selección de los artículos recuperados	32
4. Extracción de los datos.....	33
5. Evaluación de la calidad metodológica.....	33
Resultados	35
Resultado de la búsqueda	35
Descripción y calidad de los artículos.....	35
Resultados de efectividad.....	54
Resultados de seguridad.....	57
Resultados de utilidad clínica.....	57
Aspectos económicos.....	63
Discusión.....	67
Impacto en la organización	69
Aspectos éticos relacionados con modelos de predicción de riesgo futuro de enfermedad	69
Lagunas del conocimiento	69
Conclusiones.....	71
Referencias.....	73
Anexos.....	79
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	79
Anexo 2. Diagrama de flujo	84
Anexo 3. Referencias excluidas tras lectura a texto completo	85
Anexo 4. Factores genéticos empleados en los modelos de predicción y en el ensayo clínico sobre utilidad de los mismos	87

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Escalas de predicción de riesgo (factores clásicos) de enfermedad cardiovascular	24
Tabla 2. Enfermedades cuyas pruebas de predicción de riesgo genético han sido aprobadas por la FDA.....	27
Tabla 3. Factores genéticos incluidos en el ensayo clínico y los estudios de modelos predictivos en los que han sido identificados	41
Tabla 4. Descripción de la población incluida en los estudios de predicción de riesgo de enfermedad cardiovascular	42
Tabla 5. Descripción de la población incluida en los estudios de predicción de riesgo de coronariopatías e infarto de miocardio I.....	43
Tabla 6. Descripción de la población incluida en los estudios de predicción de riesgo de coronariopatías e infarto de miocardio II.....	44
Tabla 7. Descripción de la población incluida en los estudios de predicción de riesgo de coronariopatías e infarto de miocardio III.....	45
Tabla 8. Descripción de la intervención de los estudios de predicción de riesgo de enfermedad cardiovascular	46
Tabla 9. Descripción de la intervención de los estudios de predicción de riesgo de coronariopatías e infarto de miocardio I.....	47
Tabla 10. Descripción de la intervención de los estudios de predicción de riesgo de coronariopatías e infarto de miocardio II.....	48
Tabla 11. Descripción de la intervención de los estudios de predicción de riesgo de coronariopatías e infarto de miocardio III.....	49
Tabla 12. Descripción de la población incluida en el ensayo clínico aleatorizado.....	50
Tabla 13. Descripción de la intervención de los ensayos clínicos	51
Tabla 14. Descripción de la calidad de los estudios sobre modelos de predicción de riesgo cardiovascular (herramienta Probast).....	53
Tabla 15. Descripción de la calidad del ensayo clínico.....	54
Tabla 16. Resultados de reclasificación	56
Tabla 17. Descripción de los resultados de efectividad y seguridad I.....	58
Tabla 18. Descripción de los resultados de efectividad y seguridad II.....	59
Tabla 19. Descripción de los resultados de efectividad y seguridad III.....	60
Tabla 20. Descripción de los resultados de efectividad y seguridad IV	61
Tabla 21. Descripción de los resultados de utilidad clínica.....	65
Tabla 22. Análisis caso base de las diferentes estrategias de cribado	68

Resumen ejecutivo

Título: Pruebas genéticas para determinación de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular.

Autores: Elena Baños-Álvarez, Aurora Llanos-Méndez, Rebeca Isabel-Gómez.

INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACIÓN

Las pruebas genéticas para la determinación de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular son modelos de predicción basados tanto en factores de riesgo conocidos (clásicos) como en la identificación de polimorfismos de un nucleótido asociados a enfermedad cardiovascular. Estas pruebas son utilizadas en individuos sanos con el objetivo de identificar la predisposición a desarrollar una enfermedad común futura de origen multifactorial.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de los modelos de predicción de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular utilizados en población sana, que incluyen factores de riesgo clásicos y factores genéticos.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en las siguientes bases de datos referenciales hasta febrero de 2019: Medline, EMBASE, *Web of Science*, *Cochrane Library* y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov. Se activaron sistemas de alerta en todas las bases de datos referenciales para garantizar la inclusión de estudios relevantes en el análisis hasta la publicación del informe y se lanzó una actualización de la búsqueda en Medline en mayo de 2019. Dos investigadoras realizaron la selección, lectura crítica, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos de manera independiente, resolviendo las discrepancias por discusión y consenso.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 15 documentos, 13 estudios de modelos de predicción de riesgo futuro, 1 ensayo clínico y 1 estudio de evaluación económica.

Los resultados analizados indican que la adición de factores predictivos genéticos a un modelo de predicción basado en factores clásicos bien definido, no mejora los resultados del mismo a nivel de discriminación y/o reclasificación. En ninguno de los estudios analizados se documenta efecto

adverso alguno debido al uso de esta tecnología. En relación al estudio de evaluación económica, el mayor beneficio alcanzado fue en el grupo con riesgo moderado-alto, con una reclasificación a riesgo mayor de 22,8 % de los pacientes, con un coste de ganar un AVAC comparado con el estándar (ICER) de 1.652€/AVAC y 5.884€/AVAC, en las cohortes REGICOR y Framingham respectivamente.

CONCLUSIONES

La evidencia localizada no demuestra la superioridad de estos modelos frente a los basados en factores tradicionales. Se identificó mejora de la reclasificación en grupo de riesgo moderado-alto pero requiere mayor número de estudios específicos. No se localizaron suficientes estudios para evaluar la utilidad clínica ni la seguridad de estas pruebas de predicción de riesgo futuro.

Executive summary

Title: Genetic risk prediction test for cardiovascular disease.

Authors: Elena Baños-Álvarez, Aurora Llanos-Méndez, Rebeca Isabel-Gómez.

INTRODUCTION

Genetic tests for the determination of future risk of cardiovascular disease are prediction models based on known (classic) risk factors and on the identification of nucleotide polymorphisms associated with cardiovascular disease. These tests are used in healthy individuals with the aim of identifying the predisposition to develop a common future disease of multifactorial origin. They can be used under medical prescription in a healthcare center with request and interpretation of them by a clinician, or they can be requested directly by patients to laboratories without mediation of any health professional.

OBJECTIVE

To assess the efficacy, effectiveness and safety of future risk prediction models of cardiovascular disease used in the healthy population, which include classical (non-genetic) risk factors and also genetic risk factors.

METHODS

We carried out a systematic review of the literature in the following reference databases up to February 2019: Medline, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library and the ClinicalTrials.gov registry of North American clinical trials. The strategy was completed by cross-referencing and with the use of free terms like “genetic or genomic, risk, prediction or score, cardiovascular disease, genomic markers, risk factors, and primary prevention”.

Alert systems were activated in all referential databases to ensure the inclusion of relevant studies in the analysis until the publication of the report. An update of the search was released on Medline in May 2019. Two investigators performed the selection, critical appraisal, data extraction and evaluation of the risk of bias of the included studies independently, resolving the discrepancies by discussion and consensus.

RESULTS

We included 15 documents, 13 future risk prediction model studies, 1 randomized clinical trial and 1 economic evaluation study.

The results analyzed indicate that the addition of genetic predictive factors to a prediction model based on well-defined classical factors does not improve its discrimination and/or reclassification results. None of the studies analyzed documented any adverse effect due to the use of this technology.

In relation to the economic evaluation study, the greatest benefit achieved was in the moderate-high risk group, with a reclassification at risk greater than 22.8 % of patients, with a cost of earning an AVAC compared to the standard (ICER) of 1,652/AVAC and 5,884 euros/ AVAC, in the REGICOR and Framingham cohorts respectively.

CONCLUSIONS

The localized evidence does not demonstrate the superiority of these models over those based on traditional factors. Improved reclassification was identified in the group of moderate-high risk but requires more specific studies. Not enough studies were found to evaluate the clinical utility or safety of these future risk prediction models.

Justificación

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE) (año 2017), el grupo de las enfermedades del sistema circulatorio se mantiene como la primera causa de muerte (tasa de 28,8 % del total de fallecimientos, por delante del cáncer 26,7 % y de las enfermedades del sistema respiratorio 10,3 %)¹. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima como la causa más importante de cardiopatía la dieta pobre, la inactividad física y el consumo de tabaco o de alcohol, sabiendo que la adopción de factores de riesgo en el comportamiento habitual de las personas puede manifestarse en forma de hipertensión arterial, hiperglucemia, hiperlipidemia y sobrepeso u obesidad².

El conocimiento previo de la existencia de un mayor riesgo o propensión a desarrollar una patología cardiovascular podría derivar en la adopción de estilos de vida saludables bajo consejo sanitario, tanto relacionados con la dieta como con planes concretos de ejercicios y con la ausencia de hábitos nocivos relacionados con el desarrollo de patologías cardiovasculares. Todo ello supondría además una reducción del número de tratamientos farmacológicos y quirúrgicos³.

Para lograrlo se han desarrollado escalas predictivas de riesgo asociadas a pruebas genéticas de determinación de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular. Se trata de modelos de predicción que incluyen, tanto factores de riesgo clásicos (no genéticos) como la identificación de polimorfismos de un nucleótido asociados a enfermedad cardiovascular. Estas pruebas son utilizadas en individuos sanos con el objetivo de identificar la predisposición a desarrollar una enfermedad común futura de origen multifactorial⁴.

Además de los posibles beneficios anteriormente descritos, es posible que estas pruebas presenten un gran impacto ético en relación al conocimiento de la posibilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular en el futuro y la decisión terapéutica tomada al respecto. El conocimiento de estos resultados podría generar así mismo mucha ansiedad a nivel personal y poblacional, además de provocar graves problemas sociales en caso de que estos resultados trascendieran de alguna forma a la vida pública. Todo esto justifica la necesidad de evaluación de esta tecnología, que ya cuenta con la aprobación para su comercialización por parte de la *Food and Drug Administration (FDA)* en determinadas enfermedades, entre las que no se incluían las patologías cardiovasculares.

Introducción

Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología

Las enfermedades cardiovasculares son procesos patológicos que afectan tanto al corazón como a los vasos sanguíneos. La coronariopatía⁵ es la manifestación más común de enfermedad cardiovascular que podemos encontrar pero representa sólo el 50 % del total de eventos que se producen, siendo el resto, episodios de enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca y miocardiopatía, entre otros.

A través de estudios epidemiológicos se ha conseguido determinar la existencia de factores de riesgo predisponentes de enfermedades cardiovasculares entre los que se encuentran^{6,7}:

- Factores de riesgo no modificables: edad, sexo e historia familiar.
- Factores de riesgo modificables: hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia (altos niveles de colesterol unido a LDL, del inglés *low-density lipoprotein* y/o bajos niveles de colesterol unido a HDL, del inglés *high-density lipoprotein*), diabetes mellitus (DM) y sobrepeso/obesidad (particularmente la obesidad abdominal o visceral), frecuentemente unidos a la inactividad física. Estos últimos se conocen como factores de riesgo mayores o independientes, siendo los que presentan mayor asociación con la aparición de enfermedades cardiovasculares y además permiten la realización de actividades preventivas sobre su aparición.

Sin embargo, además de los factores de riesgo clásicos previamente descritos, existe un componente genético confirmado por estudios con gemelos monocigóticos y otros estudios en los que la historia familiar de enfermedad coronaria está asociada con la aparición de eventos coronarios⁸. Todo esto unido, resalta el hecho de que la medición aislada de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular puede resultar ineficiente como marcador para predecir el riesgo cardiovascular, ya que están afectados por numerosas variables⁵.

Carga de la enfermedad

En el año 2015 se publicó el estudio de carga de enfermedad global⁹ que estimaba en 17,3 millones el número de muertes mundiales por causas cardiovasculares correspondientes a 2013, lo que suponía un incremento del 41 % con respecto a las identificadas en 1990. La mortalidad de la enfermedad cardiovascular ha ido descendiendo en países con economías y sistemas sanitarios avanzados pero la experiencia ha variado según las diferentes regiones del mundo¹⁰.

Actualmente, el grupo de las enfermedades del sistema circulatorio se mantiene como la primera causa de muerte (por delante del cáncer 26,7 % y de las enfermedades del sistema respiratorio 10,3 %)¹ y se estima que el número de muertes mundial en 2030 por enfermedad cardiovascular será de 23,3 millones de personas⁹. Según el INE, en el año 2017 se produjeron en España un total de 122.466 defunciones debido a enfermedades del sistema circulatorio, produciéndose así un descenso en el porcentaje de fallecimientos por enfermedades cardiovasculares con respecto a años anteriores (en cifras exactas, los datos que aporta el INE son los siguientes: 28,8 % en 2017; 29,17 % en 2016; 29,39 % en 2015; 29,66 % en 2014 y 30,09 % en 2013)¹.

En relación a la incidencia de la enfermedad, la *American Heart Association* (AHA) ha publicado los resultados de la actualización de las estadísticas sobre enfermedad cardíaca correspondientes a datos del año 2018 en los que se recogen un total de 16 millones y medio de personas con 20 años o más que presentan enfermedad coronaria. En el caso de España, durante 2018 el porcentaje de población diagnosticada con enfermedades cardiovasculares fue del 37 %, siendo el riesgo de padecerlas progresivamente mayor con el aumento de la edad de los pacientes (especialmente frecuente en mayores de 65 años)^{11,12}.

Tecnología alternativa en uso

En la práctica clínica habitual, para estimar el riesgo de padecer una patología cardiovascular se utilizan modelos de predicción con el objetivo de realizar una adecuada prevención primaria basada en dos posibles estrategias¹³:

- A nivel poblacional: creación de políticas de salud pública encaminadas a cambiar factores de riesgos cardiovasculares existentes.
- A nivel individual: identificar y realizar un adecuado manejo de los factores de riesgo modificables que coexisten en el paciente, con el fin de prevenir la aparición de eventos cardíacos.

La OMS promueve el uso de los modelos predictivos basados en factores de riesgo clásicos ya que estima como la causa más importante de cardiopatía la dieta pobre, la inactividad física y el consumo de tabaco o de alcohol, sabiendo que la adopción de factores de riesgo en el comportamiento habitual de las personas puede manifestarse en forma de patología cardíaca². Estos modelos predictivos son algoritmos matemáticos que, mediante la evaluación de diversos factores predictores, permiten encontrar la probabilidad de que un resultado o evento ocurra en un tiempo determinado¹³. Esos factores predictores quedan definidos como factores de riesgo que, al ser añadidos al modelo matemático, permiten predecir el evento cardiovascular, dada la relación causal que suelen poseer con la enfermedad.

Entre las variables utilizadas como factores predictivos se toman características sociodemográficas de la población a estudio, su historia clínica, datos del examen físico, alteraciones propias de la enfermedad y tratamiento actual de cualquier condición. Todos ellos deben ser definidos claramente antes de la realización de la investigación y haberse demostrado su relevancia clínica con el fin de asegurar su aplicabilidad y estabilidad predictiva a través de estudios prospectivos de cohortes¹³. Entre los utilizados frecuentemente se encuentran los factores predictores conocidos como tradicionales: edad, historia familiar de enfermedad cardiovascular, tabaquismo, hipertensión, niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL), entre otros. Además de estos, se han identificado otros predictores no tradicionales o nuevos (como la determinación de la proteína C reactiva o de los niveles de fibrinógeno entre otros), cuya habilidad para predecir correctamente el riesgo cardiovascular aún no se ha definido correctamente debido a la falta de evidencia en estudios con grandes poblaciones¹³.

Según la literatura consultada, las escalas predictivas de riesgo más utilizadas son las siguientes (Tabla 1):

- QRISK2¹³
- SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*)¹⁴
- Framingham a 5 o 10 años¹⁵
- La ecuación desarrollada por la AHA/ACC¹⁶
- *Escala de riesgo de Reynolds*¹⁷
- PROCAM¹⁸
- REGICOR¹⁹

Tabla 1. Escalas de predicción de riesgo (factores clásicos) de enfermedad cardiovascular^{19,20}

Escala	Características de los pacientes	Evento estimado	Factores predictores	Puntos de corte
QRISK-2	Grupos poblacionales de Gales e Inglaterra 30 – 74 a	Cardiopatía coronaria absoluta	-antropometría -presión arterial -tabaquismo -colesterol total y HDL -DM -uso de insulina o hipoglucemiantes orales -uso de antihipertensivos	Bajo: 0 – 6 % Medio: 6 – 20 % Alto >20 %
SCORE	Pacientes de 9 países europeos	Enfermedad cardiovascular fatal*	-sexo -edad -presión arterial sistólica -tabaquismo -colesterol total	Bajo: <10 % Medio: ≥1 – <5 % Alto: ≥5 – <10 % Muy alto: ≥0 %
Framingham	Descendientes de caucásicos de origen europeo con 30 – 59 a	Eventos cardiovasculares duros†	-sexo -edad -presión arterial diastólica y sistólica -tabaquismo -colesterol total, LDL y HDL -DM	Alto: >20 %
AHA/ACC	Hombres y mujeres afroamericanos y blancos no hispanos de 40-79 a	Evento cardiovascular aterosclerótico	-sexo -edad -etnia -presión arterial sistólica -tabaquismo -colesterol total y HDL -DM	Alto: ≥7,5 %
PROCAM	Hombres alemanes entre 35 – 65 a	Eventos coronarios mayores	-edad -presión arterial sistólica -tabaquismo -LDL y HD -DM -antecedentes familiares de infarto de miocardio prematuro -triglicéridos	Bajo: <20 % Alto: ≥20 %
REGICOR	Hombres y mujeres de 35 – 74 a, habitantes de Girona	Cardiopatía isquémica	-sexo -edad - presión arterial sistólica y diastólica -tabaquismo -colesterol total y HDL -DM	Bajo: <5 % Moderado: 5 – 9 % Alto: 10 – 14 % Muy alto: ≥15 %

a: años; DM: diabetes mellitus; >: mayor; <: menor; ≥: mayor o igual.

*: Muerte cardiaca repentina o infarto de miocardio letal o no letal con signos electrocardiográficos o enzimas cardiacas.

†: Muerte o infarto agudo del miocardio sin tener en cuenta la angina a los 5 y a los 10 años.

Descripción de la tecnología

Las pruebas genéticas para la determinación de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular son modelos de predicción basados tanto en factores de riesgo conocidos (clásicos) como en la identificación de polimorfismos de un nucleótido asociados a enfermedad cardiovascular⁴.

El genotipo de un individuo designa al conjunto de genes que posee y que son relevantes para el fenotipo del mismo. Todos los fenotipos humanos son los productos finales de la interacción entre los genes y el ambiente y esto afecta tanto a rasgos físicos humanos (altura, peso, niveles sanguíneos de lípidos...), como a rasgos conductuales o de personalidad y se extiende a enfermedades como las cardiopatías, diabetes, asma, cánceres y a todas las enfermedades psiquiátricas mayores²¹.

En este sentido, desde el punto de vista genético, la enfermedad coronaria se clasifica como una enfermedad compleja, de manera que su causa tendría origen en la interacción entre polimorfismos de pequeño efecto en múltiples genes y factores de riesgo ambientales⁸.

Interacción entre genética y factores de riesgos ambientales

A nivel molecular, un gen es la parte del ADN que contiene la información que permite a las células fabricar proteínas. Las distintas formas de una variante dada en la secuencia de ADN son llamadas alelos. Según lo común que sea la aparición de una de esas variaciones en la población, podemos decir que algunas variantes son muy raras (mutaciones) y otras son comunes (generalmente llamadas polimorfismos). En función de la longitud de la secuencia de ADN incluida en la variación genética, la más pequeña se produce a nivel de un solo nucleótido. Una variante común de un solo par de bases se llama polimorfismo de nucleótido simple (de inglés *Single Nucleotide Polymorphism*, SNP); siendo esta la variante principal que se busca en los Estudios de Asociación del Genoma Completo (EAGC)^{21,22}. Las características más importantes de los SNP son^{23,24}:

- Se localizan en todo el genoma humano, en regiones intragénicas y extragénicas.
- Representan las variantes genéticas más comunes.
- Generalmente son bialélicos.
- Son fácilmente evaluados por métodos automatizados.
- Una gran parte de ellos tienen repercusiones directas en enfermedades humanas.

En los EAGC se examina un gran número de SNPs usando grandes tamaños muestrales con el objetivo de obtener información genética de todos los cromosomas²². Generalmente estos estudios presentan un diseño de casos y controles en el que se comparan las frecuencias de aparición de polimorfismos genéticos entre ambos grupos. Con esa comparación se pretende determinar si el gen a estudio se encuentra asociado o no a la enfermedad, y mediante metanálisis de estos estudios es posible detectar la asociación de algunos polimorfismos con enfermedad coronaria e infarto de miocardio¹³.

Cabe señalar la existencia de un catálogo *online*²⁵ en el que se recogen todos los estudios de genoma completo, así como los SNPs que se han identificado y las asociaciones que se han descrito. En relación con la patología cardiovascular se han identificado numerosas asociaciones, que varían en función a los términos de búsqueda empleados:

- “*coronary heart disease*”: 1087 asociaciones de SNPs procedentes de 63 estudios.
- “*myocardial infarction*”: 86 asociaciones procedentes de 17 estudios.
- “*coronary artery disease*”: 816 asociaciones en 16 estudios.
- “*cardiovascular disease*”: 3058 asociaciones a través de 317 estudios.

Basándose en todo esto, diversos grupos de investigación han trabajado en la incorporación de SNPs a las tablas de riesgo cardiovascular clásicas para elaborar modelos que incrementen el poder de predicción respecto al uso aislado de factores de riesgo cardiovascular, con la intención de reclasificar a los sujetos hacia categorías más precisas.

La reclasificación consiste en evaluar estadísticamente si la incorporación de una escala de riesgo genético desplaza casos hacia categorías de riesgo altas más frecuentemente que a categorías bajas y mueve a los controles hacia categorías de riesgo bajas más frecuentemente que a categorías altas¹³. En este sentido y siguiendo las recomendaciones encontradas en la literatura²⁶, desde un punto de vista clínico estos nuevos modelos de predicción de riesgo deben demostrar su valor a diferentes niveles:

- **Primero su capacidad de discriminación:** demostrar que su adición al modelo clásico aumenta la información predictiva.
- **Segundo su poder de reclasificación:** se utiliza como indicador de su capacidad para cambiar la actitud clínica/recomendación terapéutica-preventiva²⁷.
- **Tercero la utilidad clínica del modelo:** en función a los beneficios que su utilización supone sobre la salud de los pacientes a largo plazo.

Nombre de la tecnología

Entre los dispositivos identificados, se encuentran los siguientes nombres comerciales:

- Cardio inCode® (Ferrer inCode, Barcelona, España, actualmente GeNinCode).
- 23andMe (Mountain View, California, Estados Unidos).
- deCODE MI, deCODE Cardio y deCODE Complete (deCODE Genetic's, Reykjavid, Islandia).
- Cardiac DNA Insight® (PathWay Genomics, California, EEUU).
- CardioScore y CardioGen (Synlab International GmbH, München, Alemania).
- CardioChip® y CardioChip® Stroke (Laboratorios Echevarne, Barcelona, España).

Estado de desarrollo de la tecnología

Actualmente esta tecnología se encuentra disponible en clínicas privadas y en compra *online* a través de las páginas web de las empresas que las comercializan (precio unitario alrededor de 250 euros).

No se ha identificado que posean marcado de conformidad europea o marcado CE (del francés *Conformité Europeene*) ni aprobación de la FDA. Este último organismo aprobó la comercialización del test 23andMe (Mountain View, California, Estados Unidos) en 2017 sólo para determinadas enfermedades entre las que no se incluían las patologías cardiovasculares (Tabla 2).

Tabla 2. Enfermedades cuyas pruebas de predicción de riesgo genético han sido aprobadas por la FDA	
Enfermedad de Parkinson	Deficiencia de factor XI
Enfermedad de Alzheimer	Enfermedad de Gaucher tipo I
Enfermedad celíaca	Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa
Deficiencia de alfa 1-antitripsina	
Distonía primaria de comienzo precoz	Hematocromatosis hereditaria
Información extraída de la web de la FDA disponible en https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-allows-marketing-first-direct-consumer-tests-provide-genetic-risk-information-certain-conditions	

Difusión

El uso de escalas de predicción de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular mediante identificación de factores de riesgo clásicos está ampliamente aceptado y recomendado por organismos a nivel mundial, tales como la OMS, no estando la incorporación de factores genéticos a estas escalas incluida en dichas recomendaciones². No obstante, este tipo de pruebas está siendo utilizado en la práctica clínica privada y se encuentra disponible bajo solicitud del paciente o propuesta del profesional sanitario que lo atiende.

La amplia difusión de las escalas de predicción de riesgo (no genético) se debe a la necesidad de prevención primaria de las patologías cardiovasculares basada en la eliminación de los factores de riesgo modificables existentes¹³.

Objetivos

El objetivo de este informe es evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de los modelos de predicción de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular utilizados en población sana, que incluyen no sólo factores de riesgo clásicos (no genéticos) sino también factores genéticos.

Este informe trata de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Son los modelos genéticos de predicción de riesgo de enfermedad cardiovascular empleados en población sana, eficaces —en términos de validez clínica (cuantificación de la mejora del rendimiento predictivo del modelo de riesgo)—, efectivos —en términos de utilidad clínica— y seguros, en comparación con los modelos de predicción basados únicamente en factores de riesgo clásicos?

Metodología

1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA²⁸. La síntesis de los resultados se realizó siguiendo los criterios establecidos por la metodología GRADE²⁹⁻³¹.

2. Búsqueda

Se realizó una búsqueda preliminar enfocada a localizar documentos de síntesis (revisiones sistemáticas e informes de evaluación) que pudieran servir para responder la pregunta de investigación planteada, en cuyo caso se haría una adaptación del informe correspondiente, total o parcial. Asimismo se utilizaría para identificar testigos que sirvieran para filiar términos que facilitasen la elaboración de la búsqueda bibliográfica.

Posteriormente se realizó una búsqueda sistemática de la literatura estructurada en dos partes, una búsqueda manual en los sitios WEB de agencias nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias así como en otros organismos considerados de relevancia y otra estructurada en bases de datos referenciales.

Entre los sitios web consultados se encontraron la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), la base de datos del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), así como la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, la base de datos de proyectos en marcha de EUnetHTA (POP-DATABASE) y las webs de las agencias europeas: KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*), HAS (*French National Authority for Health*), DIMDI (*German Institute for Medical Documentation and Information*), IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) HIQA (*Health Information and Quality Authority*), Agenas (*Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali*), ASSR (*Regione Emilia Romagna Regional Agency for Health and Social Care*), ZIN (*National Health Care Institute*), NOKC (*Norwegian Knowledge Center for the Health Services*), INFARMED (*National Authority of Medicines and Health Products*), SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*), TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Agency*), HIS (*Healthcare Improvement Scotland*),

NETSCC (*NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre*) y HunHTA (*Hungarian Office for Health Technology Assessment*).

Las bases de datos referenciales consultadas (febrero de 2019) fueron las siguientes (la estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1): Medline, EMBASE, *Web of Science*, *Cochrane Library* y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov.

Se activaron sistemas de alerta en todas las bases de datos referenciales para garantizar la inclusión de estudios relevantes en el análisis hasta la publicación del informe, con actualización de la búsqueda en mayo de 2019.

3. Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- Población: población sana, independientemente de su historia familiar previa de enfermedad y su edad.
- Intervención: pruebas de predicción de riesgo que incluyen factores de riesgo genéticos (panel genético) junto a factores de riesgo clásicos, para identificar predisposición a desarrollar una enfermedad cardiovascular futura de origen multifactorial.
- Comparación: modelos de predicción de riesgo cardiovascular que incluyan factores de riesgo clásicos no genéticos.
- Resultados: eficacia (en términos de validez clínica como cuantificación de la mejora del rendimiento predictivo de un modelo de predicción de riesgo futuro de enfermedad cardiovascular), efectividad (en términos de reducción de parámetros de riesgo clínico y cambios en los hábitos de vida saludables) y seguridad.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas, protocolos de investigación.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes.
- Estudios con diseño retrospectivo: caso-control.
- *Abstracts* de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.

4. Extracción de los datos

La extracción de datos se llevó a cabo por pares independientes, incluyendo entre las variables recogidas información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron predictores utilizados, métodos para el análisis de cada variable, validación del modelo y resultados de calibración, discriminación y reclasificación, así como de utilidad clínica y evaluación económica de los modelos.

5. Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica se realizó de forma independiente por dos investigadores resolviendo los posibles desacuerdos por consenso. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales, se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane³². Para la valoración de la calidad metodológica se utilizó AMSTAR³³ para revisiones sistemáticas, la herramienta PROBAST (*Prediction model Risk Of Bias ASsesment Tool*)³⁴ para estudios de modelos de predicción de riesgo y la herramienta de la Colaboración Cochrane para determinar los sesgos de los ensayos clínicos³².

Resultados

Resultado de la búsqueda

Entre un total de 372 referencias, se identificaron 362 documentos sin duplicados. Se realizó una primera selección en base a título y resumen, descartándose inicialmente 325 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión. De los 37 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 15 para su análisis. El diagrama de flujo se muestra en el Anexo 2 y las referencias de los estudios excluidos a texto completo, así como el motivo de su exclusión están disponibles en el Anexo 3.

Descripción y calidad de los artículos

De 15 documentos analizados, 13 fueron estudios de modelos de predicción de riesgo futuro de enfermedad³⁵⁻⁴⁷, 1 ensayo clínico⁴⁸ y 1 estudio de evaluación económica⁴⁹.

Estudios sobre modelos de predicción de riesgo futuro de enfermedad

Como ya se ha descrito previamente, en el presente informe se han incluido 13 estudios que desarrollan modelos de predicción de riesgo futuro de enfermedad³⁵⁻⁴⁷ (tanto sobre eventos cardiovasculares en general, como sobre coronariopatías e infarto de miocardio), todos ellos basados en la validación de alguna escala de riesgo ya existente a la que se le añaden nuevos factores de riesgo (en este caso factores genéticos), con el objetivo de estudiar la posible mejora de la capacidad predictiva de las mismas. A continuación se describen las características más destacadas de esos estudios y se presenta su análisis de calidad.

Descripción general de los estudios

La metodología empleada para conseguir el objetivo descrito previamente presentó las siguientes características:

Diseño y ámbito del estudio

El principal país de desarrollo de los estudios analizados fue Estados Unidos, siendo el lugar donde 4 estudios^{36,37,45,46} se llevaron a cabo. El resto de países

por orden de frecuencia fueron Reino Unido^{35,39} y Suecia^{38,44}, ambos con 2 estudios, seguido de España⁴², Holanda⁴¹, Finlandia⁴⁰, Dinamarca⁴³ y China⁴⁷ (cada uno con 1 estudio).

Como fuente para el reclutamiento de pacientes utilizaron diversos estudios prospectivos, que en algunos casos podían incluir varias poblaciones como las 7 cohortes incluidas en el Consorcio UCLEB³⁵, las 6 cohortes suecas presentadas en el estudio de Ganna *et al.*⁴⁴, las 5 de Abraham *et al.*⁴⁰ (3 del estudio FINRISK y 2 del estudio *Framingham Heart*) y las dos cohortes asiáticas del estudio de Lu *et al.*⁴⁷ (estudios InterAsia y *China Cardiovascular Health Study*). Con estas fuentes, los tamaños muestrales oscilaron entre 1.444 y 51.954 pacientes.

Población

Entre los criterios de inclusión de los estudios analizados, se presentaba con mayor frecuencia la exigencia de ausencia de enfermedad cardiovascular^{37,42,44} y disponibilidad de información genética completa^{35,37,40,42,44}, entre otros criterios no comunes para todos (tales como determinados rangos de edad^{35,41-43,45,47} u origen familiar europeo^{35,45}).

La edad media de la población incluida osciló entre 44,3 $\pm$ 9,21 y 71,5 años, con una mayor presencia de mujeres (rango entre 50 – 100 %), salvo en el estudio de Beany *et al.*³⁹ que se desarrolló exclusivamente en población masculina.

En relación a las comorbilidades presentadas por la población, las más significativas fueron las siguientes: estado de fumador (% de presentación osciló entre el 12 – 80,5 %), valor de presión arterial sistólica (118,1 $\pm$ 16,7 – 154 mmHg), colesterol total (179,04 $\pm$ 37,12 – 255,2 $\pm$ 46,4 mg/dL), colesterol HDL (47 $\pm$ 12 – 134,6 mg/dL), triglicéridos (97,4 – 178,9 mg/dL), presencia de DM (2 – 13,8 %; siendo criterio de exclusión en un estudio³⁵) o de historia familiar de enfermedad cardiovascular previa (5,3 – 40,7 %) y administración de tratamiento antilipemiente (1,9 – 33,5 %) o antihipertensivo (2,2 – 36 %).

Intervención

Para la elaboración del modelo de predicción los estudios incluyeron escalas de riesgo clásico y factores genéticos. Entre las escalas de predicción de riesgo clásico se encontraron las siguientes:

- **QRISK-2**^{35,39} (incluyendo edad, sexo, estado de fumador, historia familiar, índice de masa corporal –IMC– presión arterial, tratamiento antihipertensivo y nivel de HDL).
- **Framingham Risk Score**^{40,44} (incluyendo edad, sexo, presión arterial sistólica y diastólica, colesterol total, nivel de HDL, condición de fumador y presencia de DM).

- **ACC/AHA13**⁴⁰, del inglés *American College of Cardiology/ American Heart Association* (incluyendo edad, sexo, etnia, presión arterial sistólica, condición de fumador, colesterol total, niveles de HDL y presencia de DM)
- **REGICOR** (adaptación de la escala Framingham a población española)⁴².
- **European SCORE-Algorithm**⁴³ (incluyendo edad, sexo, IMC, condición de fumador y presencia de DM).
- **ARIC coronary heart disease risk score**⁴⁵ (incluyendo edad, sexo, estado de fumador, presencia de DM, presión arterial sistólica, tratamiento antihipertensivo, colesterol total y niveles de HDL).

El resto de estudios incluyeron factores de riesgo clásicos muy similares a los anteriores pero sin hacer referencia a ninguna escala concreta validada previamente. Entre ellos cabe destacar:

- edad^{36-38,41,46,47}
- sexo^{36,38,41,46,47}
- condición de fumador^{36,41,46,47}
- nivel de colesterol total^{36,41,46,47}
- nivel de HDL^{36-38,41,46,47}
- presión arterial sistólica^{36,38,41,46,47}
- tratamiento antihipertensivo^{36,38,41,46,47}
- presencia de DM^{36-38,41,46,47}
- historia familiar de enfermedad cardiovascular^{36,38,41,46,47}

Con menos frecuencia se incluyeron también: tratamiento hipolipemiente activo^{38,41,46}, niveles de LDL y triglicéridos³⁸, presión diastólica³⁸, niveles de proteína C reactiva³⁸, IMC⁴⁶, nivel educativo⁴⁶ y consumo de alcohol⁴⁶. Las características fenotípicas de los individuos incluidos en cada estudio se obtuvieron de la información contenida en cada una de las cohortes utilizadas (entrevistas personales, cuestionarios y análisis realizados durante el reclutamiento de los participantes).

Lo más frecuente fue la creación de un único modelo de predicción^{35,38-40,42,44,45} constituido por los factores de riesgo seleccionados, aunque en algunos estudios los autores construyeron varios modelos (dos modelos^{36,43}, tres modelos^{37,41,47} y cuatro modelos⁴⁶) en los que incluían diferentes variables de riesgo y posteriormente compararon su capacidad de predicción con la adición de paneles genéticos. Estos paneles estuvieron constituidos por un número variable de SNPs que osciló entre 8 y 152, con la excepción del estudio de Abraham *et al.*⁴⁰ en el que los autores llegaron

a incluir 49.310 SNPs. Al igual que sucedía con los modelos creados, los autores incluyeron en algunos casos más de un panel de genes, habiendo estudios de uno^{35,36,38,40,42,43-45,47}, de dos^{37,39}, de tres⁴¹ y de cuatro⁴⁶ paneles de SNPs. En todos ellos, salvo uno⁴⁷, los SNPs incluidos fueron identificados previamente a través de un metanálisis grande de identificación de SNPs asociados a enfermedad cardiovascular⁵⁰. La relación de SNPs incluida en todos los estudios se encuentra disponible en el Anexo 4, a excepción de los del estudio de Abraham *et al.*⁴⁰ por no hallarse disponibles en dicha publicación.

Para la caracterización genética de los pacientes, se obtuvieron muestras sanguíneas recogidas al comienzo de los estudios o en alguna visita de seguimiento sucesiva. Los datos genotípicos se obtuvieron mediante el uso de diferentes dispositivos como Illumina CardioMetaboChip^{35,43,44}, Illumina Platform³⁶, Illumina HumanHap300 Duo+³⁷, Plataforma MassARRAY de Sequenon^{38,47}, Affymetrix Axiom⁴⁶, chip Cardio inCode de Ferrer inCode⁴² y los dispositivos Taqman y KASPar³⁹.

Una vez creados los modelos, los autores establecieron diferentes categorías de riesgo clasificadas como bajo, medio y alto riesgo^{36,44} o bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto^{42,45-47}. Estas categorías a su vez se establecieron con distintos, aunque similares, puntos de corte:

- Riesgo bajo: 0 – 6 %³⁶, 0 – 5 %^{42,45,47}, <10 %^{44,46}.
- Riesgo intermedio-bajo: 5 – 10 %^{42,45,47}, 10 – 14,9 %⁴⁶.
- Riesgo intermedio: 6 – 20 %³⁶, 10 – 20 %⁴⁴.
- Riesgo intermedio-alto: 10 – 15 %⁴², >10 – 20 %^{45,47}, 15 – 19,9 %⁴⁶.
- Riesgo alto: ≥15 %⁴², >20 %^{36,44,45,47}, ≥20 %⁴⁶.

El número de eventos cardiovasculares presentados durante los estudios osciló entre 238 y 1864, aunque hay que tener en cuenta que la definición de enfermedad cardiovascular varió de uno a otros. En la mayoría se incluían el infarto de miocardio³⁵⁻⁴⁷, coronariopatía^{35-37,39-43,45-47}, angina^{36,40,42,44,46,47}, muerte de origen cardiovascular^{35-38,40-43,45,47} y accidentes cerebrovasculares^{35-38,47}. El tiempo medio de seguimiento para la obtención de estos eventos osciló entre 5,9 ±1,5 – 31,38 ±9,38 años.

Como variables resultado para evaluar la adición de paneles genéticos a los modelos empleados, los autores demostraron previamente la asociación de los mismos con los eventos cardiovasculares y posteriormente evaluaron la capacidad de discriminación, calibración y reclasificación de estos con respecto a los modelos clásicos sin SNPs.

- **Discriminación del modelo:** cálculo de área bajo la curva^{39,45} y tasa de detección (definida como la proporción de todos los casos detectados con una tasa de falsos positivos del 5 % y del 10 %)^{35,37}, estadístico c (*c-index*)^{36,38,40-44,46,47} e índice de mejora de la discriminación (IDI, definido este como diferencia de las medias de las probabilidades del evento, estimadas por los modelos clásico y clásico+genético en los pacientes que hacen evento, menos la misma diferencia en aquellos que no hacen evento)^{36,38,40,42-44}.
- **Calibración del modelo:** para el cálculo de la bondad de ajuste se emplearon el test de Hosmer-Lemeshow^{35-39,42,43,46,47} o el test de Grønnesby-Borgan^{44,45}.
- **Reclasificación del riesgo de enfermedad cardiovascular:** la reclasificación se realizó mediante el índice de mejora de reclasificación (NRI, definido como la fracción neta de reclasificaciones en el sentido correcto mediante la toma de decisiones basadas en las predicciones realizadas con factores de riesgo clásicos+genéticos en comparación con la decisiones tomadas únicamente con factores de riesgo clásicos) en todos los casos³⁵⁻⁴⁷.

Ensayo clínico

El estudio de Knowles *et al.*⁴⁸ tuvo como objetivo la evaluación de la capacidad de mejora de la adherencia a estrategias de reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, mediante el uso de escalas de predicción de riesgo genético futuro. Para ello desarrollaron un ensayo clínico en la clínica *Stanford Preventive Cardiology* (California, Estados Unidos), donde se administraron cuidados estándares al grupo control y cuidados estándares más test genético de riesgo a coronariopatía en el grupo intervención, haciendo 3 visitas durante el seguimiento del estudio que tuvo una duración de 6 meses aproximadamente.

Como criterios de inclusión se determinaron la raza blanca, asiática o personas latinas con al menos un 6 % de riesgo de coronariopatía en los últimos 10 años o más de un 20 % de riesgo en los últimos 30 años, según la escala de riesgo Framingham. Como criterios de exclusión se establecieron la existencia de una historia previa de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, intervención percutánea, ictus, arteriopatía periférica...), administración de tratamiento activo con estatinas, realización previa de algún test genético de riesgo, supervivencia esperada menor a 1 año o condición médica que limitase la capacidad de adherencia a las recomendaciones clínicas que pudiese recibir durante el desarrollo del ensayo clínico.

El tamaño muestral del estudio fue de 94 pacientes, presentando un 30,85 % de pérdidas durante el estudio (11 pérdidas en el grupo control y 18

en el grupo intervención), de forma que se obtuvieron datos de 34 pacientes en el grupo control y 31 en grupo intervención.

En relación a las características demográficas de ambos grupos, fueron bastantes similares, presentando edad media de 58 ± 8 y 57 ± 10 años para grupo control e intervención, con un porcentaje de hombres de 53 y 61 % respectivamente. Lo mismo sucedió con las características fenotípicas de ambos. A continuación se presentan los valores medios de las mismas (y sus respectivas desviaciones estándar) para grupo control y grupo intervención: peso de 86 ± 21 y 85 ± 17 ; presión arterial sistólica 134 ± 21 y 124 ± 15 mmHg; colesterol total 220 ± 45 y 220 ± 40 mg/dL, colesterol HDL 57 ± 21 y 50 ± 18 ; colesterol LDL 138 ± 39 y 141 ± 37 , triglicéridos 134 ± 77 y 164 ± 133 , tratamiento hipolipemiente activo en un 17 % y 15 %, tratamiento antihipertensivo activo en un 36 % y un 26 % y presencia de DM en el 4 % y 8 % de la población incluida.

Para la clasificación del riesgo futuro, los autores emplearon la escala de riesgo cardiovascular de Framingham, a la que añadieron un panel genético compuesto por 19 SNPs. La determinación genética de los pacientes la realizaron con el dispositivo Illumina iSelect CardioMetaboChip.

Las visitas de seguimiento tuvieron lugar a los 3 y 6 meses, en las que se recogieron datos de LDL, colesterol total, peso corporal, presión arterial, realización y duración de actividad física diaria y características de la ingesta alimentaria, con el objetivo de analizar el incremento o detrimento de los valores de los mismos para cada uno de los grupos.

En la Tabla 3 se muestran los factores genéticos cuya utilidad clínica, en términos de mejora de parámetros clínicos, se ha evaluado en el ensayo clínico y los estudios de modelos de predicción de riesgo, incluidos en la presente revisión, en los que han sido identificados cada uno de ellos. Como se muestra, algunos de los SNPs del ensayo clínico no han sido identificados entre los estudios de modelos de predicción analizados.

Tabla 3. Factores genéticos incluidos en el ensayo clínico⁴⁸ y los estudios de modelos predictivos en los que han sido identificados	
SNP (número rs)	Estudios de modelos predictivos que emplean dichos SNPs
rs17465637	Lluis-Ganella 2013; Beaney 2017; Thanassoulis 2012; Ganna 2013
rs9970807	-----
rs6725887	Lluis-Ganella 2013; Krarup 2015; Paynter 2010; Thanassoulis 2012; Ganna 2013; Brautbar 2012
rs2306374	De Vries 2015
rs12190287	Krarup 2015; De Vries 2015; Ganna 2013; Iribarren 2016
rs12204265	-----
rs12526453	Lluis-Ganella 2013; De Vries 2015; Krarup 2015; Paynter 2010; Thanassoulis 2012; Brautbar 2012; Iribarren 2016
rs11556924	Krarup 2015; De Vries 2015; Ganna 2013
rs4977574	Thanassoulis 2012
rs1746048	Lluis-Ganella 2013; Beany 2017; Paynter 2010; Thanassoulis 2012; Brautbar 2012
rs2246833	De Vries 2015; Morris 2016; Iribarren 2016
rs2505083	De Vries 2015; Krarup 2015; Morris 2016; Ganna 2013; Iribarren 2016
rs974819	Krarup 2015; De Vries 2015; Morris 2016; Ganna 2013; Iribarren 2016
rs4773144	De Vries 2015; Morris 2016; Ganna 2013
rs2895811	Krarup 2015; De Vries 2015; Morris 2016; Ganna 2013
rs7177699	-----
rs12449964	-----
rs143499	Krarup 2015
rs9305545	-----

En las siguientes tablas (Tablas 4 – 13) se muestran detalladamente las características de los estudios incluidos en relación a su población e intervención.

Tabla 4. Descripción de la población incluida en los estudios de predicción de riesgo de enfermedad cardiovascular

	Características	Morris <i>et al.</i> ³⁵	Thanassoulis <i>et al.</i> ³⁶		Paynter <i>et al.</i> ³⁷	Kathiresan <i>et al.</i> ³⁸	
Estudio	País	Reino Unido	Estados Unidos		Estados Unidos	Suecia	
	Nº Total de pacientes	1444	3014		19313	5414	
			1388 hombres	1626 Mujer		2246 hombres	3168 Mujer
	Estudios/cohortes incluidos	Consorcio UCLEB*	<i>The Framingham Study cohorts Offspring</i> en revisiones 1, 3 y 6		<i>The Women's Genome Health Study</i>	<i>Malmö Diet and Cancer Study</i> (MDCS-CC)	
	Financiación	Sí (pública)	Sí (pública y privada)		Sí	Sí	
Población	Edad (media, mediana, rango y desviación estándar)	48,8 - 71,5*	49 ±10,9		52,8	Hombres: 57,8	Mujeres: 57,5
	% hombre	0 - 100*	46		0	41,48	
	Inclusión	Residentes en Reino Unido con ascendencia europea y edad ≤ 85 años	Niños con información sobre genotipo e incidencia de enfermedad cardiovascular		Mujeres blancas con profesión sanitaria y datos completos de factores de riesgo clásicos y genéticos	Sujetos que no estuvieran recibiendo tratamiento hipolipemiente al inicio del estudio	
	Exclusión	Enfermedad cardíaca previa o diabetes	Rechazo voluntario a participar o ausencia de información completa		No cumplimiento de criterios de inclusión	Enfermedad CI prevalente	
	Comorbilidades	Datos de población total	Datos de población total		Datos de población total	Hombres	Mujeres
	Fumador (%)	22,6 - 80,5*	26		12 (2.248 pacientes)	20,7	19,9
	P. sistólica (mmHg)	121,3 - 154*	124 ±16,7		125	144± 19	140± 19
	Colesterol total (mg/dL)	216,9 - 273,8*†	206 ±38,2		208	232±38	242±44
	Colesterol HDL (mg/dL)	ND	52 ±15,5		52	47±12	58±14
	DM Tipo 2 (%)	Criterio de exclusión	5		2 (479 pacientes)	11,6	6,1
	Tto hipolipemiente (%)	ND	ND		No descrito	3	1,9
	Tto anti HTA (%)	2,2 - 36*	14		No descrito	13,7	13,7
	Triglicéridos (mg/dL)	No descrito	No descrito		No descrito	134±72	112±59
	Historia familiar (%)	5,3 - 67,6*	26		13 (2.499 pacientes)	32,7	40,7

*: Consorcio UCLEB: estudios prospectivos con genotipo e información completa de incidencia de enfermedad cardiovascular. Para este estudio se utilizaron 7 de los incluidos en dicho consorcio. Se ofrecen los rangos de medias de los 7 estudios incluidos en dicho análisis para cada variable. †: datos calculados por los autores de este informe o convertidos a las unidades expresadas.

Estudio	Características	Beary <i>et al.</i> ³⁹		Abraham <i>et al.</i> ⁴⁰		De Vries <i>et al.</i> ⁴¹	Luis-Ganella <i>et al.</i> ⁴²
	País	Reino Unido		Finlandia y Europa (oeste y sur)		Holanda	España
	Nº Total de pacientes	2775		16082		5899 pero de ellos 485 tenían una coronariopatía al inicio del estudio	2351
				FINRISK: 12676	FHS: 3406		
	Estudios/cohortes incluidos	<i>Northwick Park Heart Study</i> (NPHSII)		3 cohortes del estudio FINRISK (1992, 1997 y 2002) 2 cohortes del estudio FHS (oeste y sur)		<i>The Rotterdam Study</i>	<i>Registre Gironí del Cor</i> (REGICOR)
Financiación	Sí			Sí		Sí	Sí (pública)
Población	Edad (media, mediana, rango y desviación estándar)	Sin C: 55,91* Con C: 56,64 Rango 50-64 años		FINRISK: 45,97 ±12,7	FHS: 44,3 ±9,21	69,3 ±9	53,9 ±11,2
	% hombre	100 *		FINRISK: 46	FHS:45	40,9	47,8
	Inclusión	Pacientes del estudio NPHSII		Niños con información sobre genotipo e incidencia de enfermedad cardiovascular		Pacientes con edad superior a los 55 años incluidos en el estudio Rotterdam	Pacientes entre 35-74 años, sin enfermedad cardiovascular y con información genética y completa
	Exclusión	ND		Enfermedad CV prevalente al inicio Edad < 30 años (FHS) Eventos ocurridos en > 75 años		Presencia de una coronariopatía al inicio del estudio (485 del total de 5899)	ND
	Comorbilidades:	Con evento	Sin evento	FINRISK:	FHS:	Datos de población total	Datos de población total
	Fumador (%)	38	22	27	40	23,1	22
	P. sistólica (mmHg)	144,09	137	134,93 ±19,74	125,12 ±17,45	139,2 ±22,3	132 ±20,8
	Colesterol total (mg/dL)	237,04†	220,8†	215,8 ±42,9†	214,2 ±42,1†	255,2 ±46,4†	225 ±42,4
	Colesterol HDL (mg/dL)	134,6†	118,7†	56,1 ±14,7†	51 ±15,1†	51,8 ±14,5†	51,7 ±13,3
	DM Tipo 2 (%)	ND	ND	5	2	10,6	13,8
	Tto hipolipemiente (%)	ND	ND	3	ND	2,5	6,7
	Tto anti HTA (%)	ND	ND	11	4 %	13,3	ND
	Triglicéridos (mg/dL)	178,9†	157,7†	ND	ND	ND	Mediana 92
	Historia familiar (%)	53	34	ND	ND	37,2	11,7

FHS: Framingham heart Study. *: el estudio ofrece datos separados según los pacientes desarrollaron o no una coronariopatía. †: datos calculados por los autores del informe o convertidos.
ND: no descrito

Tabla 6. Descripción de la población incluida en los estudios de predicción de riesgo de coronariopatías e infarto de miocardio II

Estudio	Características	Krupur <i>et al.</i> ⁴³		Ganna <i>et al.</i> ⁴⁴		Brautbar <i>et al.</i> ⁴⁵
	País	Dinamarca		Suecia		Estados Unidos
	Nº Total de pacientes	6041		10612		8542
		Casos 374	Controles 5667			
	Estudios/cohortes incluidos	<i>The Inter99 Study</i>		6 cohortes suecas: SATSA (N = 435), OCTO (N = 410), GENDER (N = 421), HARMONY (N = 767), TwinGene (N = 7597) y ULSAM (N = 981)		<i>Atherosclerosis Risk in Communities</i> (ARIC)†
Población	Financiación	Sí		Sí		Sí (pública)
	Edad (media, mediana, rango y desviación estándar)	Casos 50,3 ± 7	Controles 45,9 ± 7,9	Hombres 68 ± 8	Mujeres 67 ± 10	54,1 ± 5,7
	% hombre	Casos 62,8	Controles 48,1	50		45,1
	Inclusión	Personas de entre 30 y 60 años seleccionadas aleatoriamente del Sistema de Registro Civil		Personas sin patología coronaria y con datos completos		Personas de raza blanca, no hispanos, con edad entre 45 - 64 años
	Exclusión	No disponer de datos		Datos de riesgo Framingham incompletos		ND
Población	Comorbilidades:	Casos	Controles	Hombres	Mujeres	Datos de población total
	Fumador (%)	41,8	35,4	17	17	24,5
	P. sistólica (mmHg)	138 ± 19	130 ± 17	144 ± 21	143 ± 23	118,1 ± 16,7
	Colesterol total (mg/dL)	232,01 ± 46,4*	212,7 ± 42,5*	220 ± 42*	239 ± 42*	214 ± 40,6
	Colesterol HDL (mg/dL)	50,3 ± 15,5*	54,1 ± 15,5*	50 ± 11*	61 ± 15*	51,0 ± 16,7
	DM Tipo 2 (%)	ND		9	6	7,8
	Tto hipolipemiente (%)	ND		ND		ND
	Tto anti HTA (%)	ND		22	22	ND
	Triglicéridos (mg/dL)	115 (79,7 - 177,1)*	97,4 (70,8 - 132,9)*	ND		ND
	Historia familiar (%)	ND		ND		ND

*: datos calculados por los autores del informe o convertidos a las unidades expresadas.

†: en el estudio se recogen otras poblaciones duplicadas en estudios anteriormente descritos (Rotterdam y *Framingham Offspring*), por lo que se excluyen de este último.

ND: no descrito

Tabla 7. Descripción de la población incluida en los estudios de predicción de riesgo de coronariopatías e infarto de miocardio III				
	Características	Iribarren <i>et al.</i> ⁴⁶	Lu <i>et al.</i> ⁴⁷	
Estudio	País	Estados Unidos	China	
	Nº Total de pacientes	51954	26262	
	Estudios/cohortes incluidos	<i>Genetic Epidemiology Resource in Adult Health and Aging</i> (cohort GERA)	<i>International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia</i> (InterAsia) y <i>China Cardiovascular Health Study</i> (CCHS)	
	Financiación	Sí (GenDiag/Ferrerin Code, Inc)	Sí (pública)	
Población	Edad (media, mediana, rango y desviación estándar)	59,4 ±9,1	InterAsia 48,56 ±9,7	CCHS 52,6 ±7,85
	% hombre	33,2	48,01	42,19
	Inclusión	Participantes de la cohorte <i>Research Program on Genes, Environment and Health</i>	Población china general con edad comprendida entre 35 - 74 años	
	Exclusión	No tener ascendencia europea, < 30 o > 74 años, patología cardíaca activa	Enfermedad cardiovascular prevalente o hipertensión arterial al inicio del estudio	
	Comorbilidades:	Datos de población total	InterAsia (N = 11272)	CCHS (N = 14990)
	Fumador (%)	43	38,37	25,5
	P. sistólica (mmHg)	125,8 ±15,4	124,25 ±19,62	135,53 ±23,77
	Colesterol total (mg/dL)	198 ±36,4	186,38 ±37,5	179,04 ±37,12
	Colesterol HDL (mg/dL)	56,6 ±15,8	50,27 ±14,3	53,36 ±16,24
	DM Tipo 2 (%)	12,4	ND	ND
	Tto hipolipemiente (%)	33,5	ND	ND
	Tto anti HTA (%)	45,6	ND	ND
	Triglicéridos (mg/dL)	ND	136,28 ±100	145,13 ±109,73
	Historia familiar (%)	30,6	13,39	6,9
<: menor de; >: mayor de; ND: no descrito.				

Tabla 8. Descripción de la intervención de los estudios de predicción de riesgo de enfermedad cardiovascular

Características	Morris <i>et al.</i> ³⁵	Thanassoulis <i>et al.</i> ³⁶	Paynter <i>et al.</i> ³⁷	Kathiresan <i>et al.</i> ³⁸
Enfermedad cardiovascular	Combinación de enfermedad cardíaca y AVC (IM no fatal, revascularización y evento cv fatal) N = 1054* Eventos no fatales de ictus (isquémico o hemorrágico, excluye ataque transitorio) N = 390*	Muerte cv, IM, IC, angina, ictus, accidente isquémico transitorio y claudicación intermitente ICC N = 539 Muerte por coronariopatía o IM (evento cardíaco grave) N = 182	IM, AVC, revascularización coronaria y muerte cardiovascular N = 777	IM Infarto cerebral Muerte por CI N = 238
Escala clínica clásica	QRISK-2 2014 (edad, sexo, estado de fumador, historia familiar, IMC, presión arterial, tratamiento antihipertensivo y HDL	Modelo 1: edad y sexo Modelo 2: modelo 1 + estado de fumador, colesterol total, HDL, presión sistólica, tratamiento antihipertensivo y DM Modelo 3: modelo 2 + historia familiar‡ Categorías del modelo: 0 - 6 %, 6 - 20 % y > 20 %	Modelo 1: edad Modelo 2: modelo 1 + DM y factores de riesgo procedentes del ATPIII§ Modelo 3: modelo 2 + variables de la escala Reynolds#	Edad, sexo, historia familiar de IM, niveles de LDL y HDL, triglicéridos, PA sistólica y diastólica, DM, IMC, estado de fumador, proteína C reactiva, tratamiento hipolipemiante y tratamiento antihipertensivo
Panel de genes	53 SNPs	13 SNPs	2 paneles: 101 y 12 SNPs	11 SNPs en 9 genes
Nombre comercial	Illumina CardioMetaboChip	Illumina Platform	Illumina HumanHap300 Duo +	Plataforma MassARRAY (Sequenom)
Procedimiento de análisis	Demostración de asociación (regresión logística, OR) Discriminación (AUC y tasa de detección) Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow) Reclasificación (NRI)	Demostración de asociación (HR) Discriminación (<i>c-index</i> e IDI) Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow) Reclasificación (NRI)	Demostración de asociación (HR) Discriminación (AUC y tasa de detección) Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow) Reclasificación (NRI)	Demostración de asociación (HR) Discriminación (<i>c-index</i> e IDI) Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow) Reclasificación (NRI)
Pérdidas	Sólo se analizan los pacientes con todos los datos	25 pacientes no incluidos sin justificar ausencia	ND	Sólo se analizan los pacientes con todos los datos
Seguimiento	10 años‡	Mediana 11 años	Mediana 12,3 años	Mediana 10,6 años

IM: infarto de miocardio; cv: cardiovascular; IC: insuficiencia coronaria; AVC: accidente cerebrovascular; SNP: *single nucleotide polymorphisms*; ND: no descrito; OR: *odds ratio*; AUC: área bajo la curva; NRI: índice de mejora de reclasificación; CI: cardiopatía isquémica, PA: presión arterial; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; HR: *hazard ratio*; IDI: índice de mejora de la discriminación.

*: del total de eventos, 297 fueron fatales pero no se especifica si de enfermedad cardiovascular o de ACV. †el estudio ELSA sólo presentó resultados a 5 años de seguimiento.

‡: historia familiar de enfermedad cardiovascular definida como aparición de evento cardiovascular diagnosticado antes de los 65 años. §: el modelo 2 incluye factores de riesgos basados en la cohorte Framingham que proceden del tercer informe del Programa Nacional de Educación de colesterol elaborado por un panel de expertos en detección, evaluación y tratamiento de altos valores de colesterol en sangre en adultos (ATP III). #: la escala de Reynolds incluye hemoglobina A 1c, proteína C reactiva e historia familiar de enfermedad

Tabla 9. Descripción de la intervención de los estudios de predicción de riesgo de coronariopatías e infarto de miocardio I

Características	Beany <i>et al.</i> ³⁹	Abraham <i>et al.</i> ⁴⁰		De Vries <i>et al.</i> ⁴¹	Luis-Ganella <i>et al.</i> ⁴²
Enfermedad cardio-vascular	IM IM silente Cirugía coronaria N = 284	FINRISK: IM Procedimiento de revascularización miocárdica Muerte por CI N = 757	FHS: IM Muerte por CI Angina pectoris IC N = 587	IM Mortalidad por CI Revascularización N = 964	IM Angina Revascularización coronaria Muerte por enfermedad coronaria N = 107
Escala clínica clásica	QRISK-2	Framingham Risk Score ACC/AHA13		Modelo 1: edad y sexo Modelo 2: modelo 1 + colesterol total, HDL, presión arterial sistólica, DM, tratamiento antihipertensivo, hipolipemiente y estatus de fumador Modelo 3: modelo 2 + historia familiar de coronariopatía	REGICOR (adaptación de la escala Framingham para población española) Incluyen: edad, sexo, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, colesterol total, HDL, estatus de fumador, DM Categorías del modelo: 0 – 5 % (bajo); 5 – 10 % (intermedio bajo); 10 – 15 % (intermedio-alto); ≥ 15 % (alto)
Panel de genes	2 paneles: 19 SNPs y 21 SNPs	49310 SNPs FINRISK: 85,9 % (42364 SNPs)	FHS: 95 % (46773 SNPs)	3 paneles: 49 SNP, 103 SNP y 152 SNP	8 SNPs
Nombre comercial	Taqman (Applied Biosystems, Life Technologies, Carlsbad, CA, USA), KASPar (LGC, Teddington, Middlesex, UK)	ND		Illumina 550 K	Cardio inCode chip (Ferrer inCode, Barcelona, España)*
Procedimiento de análisis	Demostración de asociación (OR) Discriminación (AUC) Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow) Reclasificación (NRI)	Metaanálisis de los resultados de las cohortes Demostración de asociación (HR) Discriminación (<i>c-index</i> e IDI) Reclasificación (NRI)		Demostración de asociación (HR) Discriminación (<i>c-index</i>) Reclasificación (NRI)	Demostración de asociación (HR) Discriminación (<i>c-index</i> e IDI) Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow) Reclasificación (NRI)
Pérdidas	Para el panel de 21 SNPs N = 1736	ND		ND	Sólo se analizan los pacientes con todos los datos
Seguimiento	Mediana 13,5 años	FINRISK 13,63 (4,53) años	FHS: 31,38 (9,38) años	Media 12,8 años	Media 9,75 años

IM: infarto de miocardio; cv: cardiovascular; AVC: accidente cerebrovascular; SNP: *single nucleotide polymorphisms*; ND: no descrito; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; AUC: área bajo la curva; NRI: índice de mejora de reclasificación; CI: cardiopatía isquémica, PA: presión arterial; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; HR: hazard ratio; IDI: índice de mejora de la discriminación.

*: basado en tecnología Veracode (Illumina, San Diego, Estados Unidos) y KASPar (KBioscience, Hoddesdon, Reino Unido)

Tabla 10. Descripción de la intervención de los estudios de predicción de riesgo de coronariopatías e infarto de miocardio II			
Características	Krupar <i>et al.</i> ⁴³	Ganna <i>et al.</i> ⁴⁴	Brautbar <i>et al.</i> ⁴⁵
Enfermedad cardio-vascular	Primer diagnóstico fatal o no fatal de IM (CIE-10 121 – 121,9) y enfermedad coronaria (CIE -10 120 – 125) N = 374 (de los que 124 fueron IM)	IM, angina inestable (ICD-10: 120.0, 121, 122; ICD-9: 410,411B; ICD:-8: 410, 411 y códigos quirúrgicos: FNG02, FNG05, FNC, FND, FNE) N = 388	IM probable o definitivo, IM silente (indicado por ECG), muerte por cardiopatía isquémica, revascularización coronaria N = 1110
Escala clínica clásica	<i>The European SCORE-algorithm</i> en dos modelos: Modelo 1: edad y sexo Modelo 2: modelo 1 + IMC, estatus de fumador y DM 2	Factores de riesgo clásicos procedentes de escala Framingham (IMC, colesterol total, HDL, presión arterial sistólica, estado de fumador y DM2) Categorías del modelo: <10 %, 10 – 20 % y >20 %	<i>The ARIC coronary heart disease risk score</i> que emplea factores de riesgo clásicos: edad, sexo, estado de fumador, DM, presión arterial sistólica, tratamiento antihipertensivo, colesterol total, HDL Categorías del modelo: 0 – 5 %, > 5 – 10 %, > 10 – 20 % y > 20 %
Panel de genes	45 SNPs	46 SNPs	13 SNPs
Nombre comercial	Illumina CardioMetaboChip (Illumina HiScan)	CardioMetaboChip (Illumina Human OmniExpress)	ND
Procedimiento de análisis	Demostración de asociación (HR para IM) Discriminación (<i>c-index</i> e IDI) Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow) Reclasificación (NRI)	Demostración de asociación (HR) Discriminación (<i>c-index</i> e IDI) Calibración del modelo (test Gronnesby-Borgan) Reclasificación (NRI)	Demostración de asociación (HR) Discriminación (AUC) Calibración del modelo (test Gronnesby-Borgan) Reclasificación (NRI)
Pérdidas	Por pérdida de datos sobre metabolismo de glucosa (266 pérdidas) y sobre estatus de fumador (39 pérdidas) Modelo 1: N = 6041 Modelo 2: N = 5736	Datos no mostrados (refiere que tienen distribución similar en cuanto a factores de riesgo incluidos)	ND
Seguimiento	Media 11,6 ±1,3 años	Mediana: 4,3 años (3,6 – 5,8 años)	Máximo de 18 años
IM: infarto de miocardio; ND: no descrito; IMC: índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; SNP: <i>single nucleotide polymorphisms</i> ; HR: <i>hazard ratio</i> ; IDI: índice de mejora de la discriminación; AVC: accidente cerebrovascular; NRI: índice de mejora de reclasificación; AUC: área bajo la curva (del inglés, <i>area under the curve</i>)			

Tabla 11. Descripción de la intervención de los estudios de predicción de riesgo de coronariopatías e infarto de miocardio III

Características	Iribarren <i>et al.</i> ⁴⁶	Lu <i>et al.</i> ⁴⁷
Enfermedad cardio-vascular	Alta hospitalaria por IM, angina (estable o inestable) y revascularización coronaria N = 1864	IM, angina, revascularización coronaria, ictus, muerte atribuible a coronariopatía y a ictus N = 2205 (coronariopatía isquémica = 378; ictus = 749; eventos mixtos = 1078)
Escala clínica clásica	Modelo a: panel genético sólo Modelo b: edad, sexo, colesterol total, HDL, presión arterial sistólica y diastólica, estado de fumador y DM Modelo c: modelo b + historia familiar de enfermedad cv Modelo d: nivel educativo, IMC, antihipertensivos, hipolipemiantes y consumo de alcohol Categorías del modelo: bajo 0 – 9,9 %, intermedio-bajo 10 – 14,9 %, intermedio-alto 15 – 19,9 % y alto $\geq 20\%$	Modelo 1: edad, sexo, IMC Modelo 2: modelo 1 + estatus de fumador, consumo de alcohol, DM, colesterol total, HDL e historia familiar de enfermedad cardiovascular Modelo 3: modelo 2 + presión arterial sistólica y tratamiento antihipertensivo Categorías del modelo: bajo 0 – 5 %; intermedio bajo: 5 – 10 %; intermedio alto: 10 – 20 %; alto: $>20\%$
Panel de genes	4 paneles: 8 SNPs, 12 SNPs, 36 SNPs y 51 SNPs	22 SNPs
Nombre comercial	Affymetrix Axiom	iPLEX Sequenon MassARRAY (Sequenon)
Procedimiento de análisis	Demostración de asociación (HR) Discriminación (<i>c-index</i>) Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow) Reclasificación (NRI)	Discriminación (<i>c-index</i>) Calibración del modelo (test de Hosmer-Lemeshow) Reclasificación (NRI)
Pérdidas	ND	486 muertes durante el seguimiento
Seguimiento	Media: 5,9 $\pm$ 1,5 años	6,9 años

IM: infarto de miocardio; ND: no descrito; IMC: índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; SNP: *single nucleotide polymorphisms*; HR: *hazard ratio*; IDI: índice de mejora de la discriminación; AVC: accidente cerebrovascular; NRI: índice de mejora de reclasificación; AUC: área bajo la curva (del inglés, *area under the curve*)

Tabla 12. Descripción de la población incluida en el ensayo clínico aleatorizado			
Knowles et al. ⁴⁸			
Características	País y año	Estados Unidos; 2017	
	Centro	Stanford Preventive Cardiology Clinic	
	Financiación	Sí	
	Objetivo	Evaluación de la capacidad de mejora de adherencia a estrategias de reducción de riesgo de enfermedad cardiovascular mediante el uso de escalas de predicción de riesgo genético	
	Intervención	Administración de cuidados estándares o cuidados + test genético de riesgo a coronariopatía con control en 3 visitas	
	Duración del estudio	Agosto 2011 hasta abril 2015	
	Inclusión	Personas de raza blanca, del Sur de Asia o latinos con al menos un 6 % de riesgo de coronariopatía en los últimos 10 años o > 20 % en los últimos 30 según la escala Framingham	
	Exclusión	Historia previa de IM, bypass, intervención percutánea, AVC, arteriopatía periférica, tto activo con estatinas, test genético previo, supervivencia menor a 1 año o condición médica que limite la capacidad de adherencia a las recomendaciones	
	Nº pacientes	94; tras pérdidas 65	
Grupo control 45; tras pérdidas 34		Grupo intervención 49; tras pérdidas 31	
Población	Edad (años)	58 ±8	57 ±10
	% hombre	53	61
	Peso (kg)	86 ±21	85 ±17
	P. sistólica (mmHg)	134 ±21	124 ±15
	Colesterol total (mg/dL)	220 ±45	220 ±40
	Colesterol HDL (mg/dL)	57 ±21	50 ±18
	Colesterol LDL (mg/dL)	138 ±39	141 ±37
	Triglicéridos (mg/dL)	134 ±77	164 ±133
	Tto hipolipemiente (%)	17*	15*
	Tto anti HTA (%)	36†	26†
	DM (%)	4	8
IM: infarto de miocardio; tto: tratamiento; >: mayor de			
*: datos disponibles en 40 pacientes del grupo intervención y 42 del control			
†: datos disponibles en 38 pacientes del grupo intervención y 42 del control			

Tabla 13. Descripción de la intervención de los ensayos clínicos		
Características	Knowles <i>et al.</i> ⁴⁸	
Escala clínica clásica	Escala Framingham de riesgo a los 10 años	
Panel de genes	19 SNPs	
Nombre comercial	Illumina iSelect CardioMetabochip	
Procedimiento de análisis	Cambios en LDL colesterol, colesterol total, peso, presión arterial, tiempo de actividad física e ingesta alimentaria No análisis por intención de tratar Incremento de la media y desviación estándar entre los 3 y 6 meses de seguimiento para cada uno de los grupos y análisis del incremento en subgrupo de alto riesgo genético y pacientes con actitud positiva ante la administración de fármacos Diferencia en las medias de los grupos	
Pérdidas	Grupo control: 11 pérdidas: - 10 no acuden a las visitas de revisión - 1 pérdida de seguro médico y finalización de la intervención	Grupo intervención: 17 pérdidas: - 16 no acuden a las visitas de revisión - 1 ansiedad ante el test genético
Seguimiento	6 meses aproximadamente	
IM: infarto de miocardio; ND: no descrito; IMC: índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; SNP: <i>single nucleotide polymorphisms</i> ; HR: <i>hazard ratio</i> ; IDI: índice de mejora de la discriminación; AVC: accidente cerebrovascular; NRI: índice de mejora de reclasificación		

Descripción de la calidad de los estudios

El análisis de la calidad de los estudios de modelos de predicción analizados ha mostrado un riesgo de aparición de sesgo bajo en los 4 aspectos que considera la herramienta PROBAST, a saber, las cohortes de participantes evaluadas fueron prospectivas y se ajustaron a la población diana, los modelos de predicción utilizados fueron similares en todos los participantes de cada estudio y se evaluaron de forma cegada, los resultados se definieron de forma adecuada, estableciendo un horizonte temporal adecuado y por último, los análisis se desarrollaron correctamente. En cambio, cabe señalar que la aplicabilidad de los mismos queda poco clara debido a incorrecciones en el método de calibrado de los modelos y en la discriminación de los mismos por falta de datos en alguno de los estudios incluidos para presentar los resultados (los estudios realizaban técnicas de remuestreo para aumentar la población incluida basándose en cálculos matemáticos y no en población real). Además se debe destacar que el estudio de Lu *et al.*⁴⁷ incluye 22 SNPs, ninguno de los cuales se incluyó en cualquiera de los otros estudios de predicción analizados en el presente estudio, indicando que las características de esta población podrían no resultar demasiado similares al resto de poblaciones incluidas, al menos en el aspecto genético.

En el caso de Morris *et al.*³⁵ cabe señalar que no genotiparon a todos los casos, haciendo para el cálculo una simulación en los 3 controles.

En relación al análisis de calidad del ensayo clínico, este presentó un riesgo de sesgo moderado debido a la posible presencia de sesgo de realización y sesgo de desgaste. En el primer caso, sesgo de realización, los autores no pudieron cegar al personal sanitario ni a los pacientes porque de su conocimiento dependían los resultados, de forma que el grupo intervención conocía sus resultados genéticos entre la segunda y tercera visita debido al carácter de la propia intervención, mientras que el grupo control no era informado de los mismos hasta el final del estudio. En el segundo caso, sesgo de desgaste, hay que señalar que el estudio no presentó análisis por intención de tratar, existiendo un 24,5 % de pérdidas en el grupo control y un 37 % en el grupo intervención, todas ellas justificadas por abandono de los pacientes al no acudir a las visitas de seguimiento, por ansiedad frente a la realización del test genético o por finalización de la póliza del seguro médico (existiendo un paciente del que el estudio no ofrece ningún tipo de información ante su pérdida).

En las siguientes tablas (Tablas 14 y 15) se muestra un resumen de la calidad de los estudios incluidos.

Tabla 14. Descripción de la calidad de los estudios sobre modelos de predicción de riesgo cardiovascular (herramienta Probast)									
Referencias	Población		Factores predictores		Resultados		Análisis	Valoración final	
	Riesgo de sesgo	Aplicabilidad	Riesgo de sesgo	Aplicabilidad	Riesgo de sesgo	Aplicabilidad	Riesgo de sesgo	Riesgo de sesgo	Aplicabilidad
Morris <i>et al.</i> ³⁵	+	+	+	?	+	?	+	+	?
Thanassoulis <i>et al.</i> ³⁶	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Paynter <i>et al.</i> ³⁷	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kathiresan <i>et al.</i> ³⁸	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Beany <i>et al.</i> ³⁹	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Abrahamet <i>et al.</i> ⁴⁰	+	+	+	+	+	+	+	+	+
De Vries <i>et al.</i> ⁴¹	+	+	+	?	+	?	+	+	?
Lluis-Ganella <i>et al.</i> ⁴²	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Krarp <i>et al.</i> ⁴³	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ganna <i>et al.</i> ⁴⁴	?	?	+	+	?	?	?	?	?
Bautbar <i>et al.</i> ⁴⁵	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Iribarren <i>et al.</i> ⁴⁶	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lu <i>et al.</i> ⁴⁷	+	?	+	?	+	?	+	?	?
+: riesgo de sesgo bajo -: riesgo de sesgo alto ?: riesgo de sesgo incierto									

Tabla 15. Descripción de la calidad del ensayo clínico	
	Knowles <i>et al.</i> ⁴⁸
Sesgo de selección	BAJO
Generación de la secuencia de aleatorización	"Aleatorización generada por ordenador"
No diferencias entre características basales de ambos grupos	
Ocultación de la secuencia de asignación	No información. INCIERTO
Sesgo de realización	ALTO
Cegamiento de personal/pacientes	No es posible cegamiento del personal sanitario y de los pacientes hasta el final del estudio (grupo intervención conoce sus resultados genéticos entre la segunda y la tercera visita y grupo control al final del estudio) porque de su conocimiento dependen los resultados
Sesgo de detección	BAJO
Cegamiento del evaluador	Los evaluadores conocen los resultados de la prueba pero el no cegamiento no afectaría a los resultados ya que son objetivos (mortalidad, estancia, días de tratamiento)
Sesgo de desgaste	ALTO
Datos de desenlace incompletos (pérdidas)	Se registraron pérdidas (24,5 % en el grupo control y 37 % en el grupo intervención). Análisis de los datos sin intención de tratar
Sesgo de notificación	BAJO
Notificación selectiva de los desenlaces	Poco probable

Resultados de efectividad

Capacidad de discriminación de los modelos

Mínimas diferencias en relación a la capacidad de discriminación entre los modelos a pesar de resultar las diferencias significativas en algunos estudios.

- **AUC:** tres estudios^{35,39,45} ofrecieron datos de comparación de áreas bajo la curva de modelos clásicos frente a modelos genéticos (factores clásicos + genéticos) con pequeñas mejoras, aunque significativas estadísticamente ($p < 0,05$), que oscilaban entre 0,007 – 0,012.
- **Estadístico c (c-index):** tres estudios^{37,38,42} no encontraron diferencias en los valores del estadístico c entre modelos. En el resto^{36,40,41,43,44,46,47} se encontraron diferencias que oscilaron entre 0,001 – 0,02, algunas

estadísticamente significativas^{40,43,46,47}. Cabe destacar el estudio de Abraham *et al.*⁴⁰ por presentar una mejora de la capacidad de discriminación del 1,6 % en la escala Framingham al añadir el panel genético y del 1,5 % en la escala ACC/AHA¹³.

- **IDI:** en siete estudios^{36,38,40,42,43,45-47} se presentan datos de IDI, presentando mejoras en casi todos (salvo en un caso⁴³ en el que no se obtuvieron diferencias entre los modelos $IDI = 0,001$; $p = 0,09$), con valores de incremento que oscilaron entre 0,01 – 1,62.

Calibración de los modelos

No todos los estudios hacen referencia al ajuste de bondad de los modelos, estando esta información disponible tan solo en 7 estudios^{35,39,42,44-47}, presentando en todos los casos modelos bien calibrados ($p > 0,05$).

Reclasificación de los pacientes

Todos los estudios incluidos en el análisis aportaron datos sobre índice de reclasificación, pero fueron pocos los que obtuvieron diferencias significativas^{38,39,40,45,47} entre los modelos incluidos. Los resultados de NRI no son comparables entre los estudios porque cada uno utilizó puntos de corte diferentes para establecer los distintos niveles de riesgo dentro de su población, pero cabe señalar aquellos dos que obtuvieron mejoras no sólo con el NRI sino también con el NRI continuo. En el caso de Abraham *et al.*⁴⁰ obtuvieron valores de $NRI = 0,1$ ($p < 0,001$) al añadir el panel genético tanto a la escala Framingham como a la ACC/AHA¹³ y lo mismo ocurrió con el cálculo del NRI continuo con resultados de 0,344 ($p < 0,001$) y 0,334 ($p < 0,001$), respectivamente. En el caso de Lu *et al.*⁴⁷ el NRI continuo mostró valores que oscilaron entre 6,27 – 11,8 para sus 3 modelos comparados, todos ellos con $p < 0,05$.

Valores más concretos de reclasificación de pacientes de un grupo a otro sólo fueron identificados en dos estudios^{42,45}. En el estudio de Lluís-Ganella *et al.*⁴², los autores reclasificaron al 23,14 % de los pacientes de la cohorte REGICOR pertenecientes al grupo de riesgo intermedio con la escala clásica, a grupos de riesgo mayores o inferiores. En el estudio de Brautbar *et al.*⁴⁵, el modelo clásico ampliado con el panel genético consiguió reclasificar un total de 1380 pacientes, siendo aproximadamente el 22 % de ellos procedentes de grupos de riesgo intermedio. En la siguiente tabla (Tabla 16) se detallan los datos de reclasificación obtenidos por estos autores.

Tabla 16. Resultados de reclasificación^{42,45}

Categoría de riesgo		Escala clásica	Escala clásica + panel genético				Reclasificación total
			Riesgo bajo (0 – 5 %)	Riesgo intermedio-bajo (>5 – 10 %)	Riesgo intermedio-alto (>10 – 20 %)	Riesgo alto (>20 %)	
Riesgo bajo (0 – 5 %)	ARIC	4.249	3.985 (93,8 %)	264 (6,2 %)	0	0	264
	REGICOR	1.551	1439	112	1	0	116
Riesgo intermedio-bajo (>5 – 10 %)	ARIC	2.373	373 (15,7 %)	1.713 (72,2 %)	287 (12,1 %)	0	660
	REGICOR	559	116	361	72	10	156
Riesgo intermedio-alto (>10 – 20 %)	ARIC	1.578	3 (0,2 %)	293 (18,6 %)	1.173 (74,3 %)	109 (6,9 %)	405
	REGICOR	154	0	40	79	35	94
Riesgo alto (>20 %)	ARIC	342	0	0	51 (14,9 %)	291 (85,1 %)	51
	REGICOR	87	0	5	21	61	45
Total	ARIC	8.542	4.361	2.270	1.511	400	1.380
	REGICOR	2.351	1.555	512	173	106	411

En las tablas 17 – 20 se ofrecen datos detallados de todos los resultados obtenidos en los estudios sobre discriminación, calibración y reclasificación de los modelos predictivos.

Otros resultados

El estudio de Ganna *et al.*⁴⁴ aportaba resultados sobre número de eventos y años de vida libres de ellos. Según los autores, la evaluación del riesgo genético entre los pacientes del grupo de riesgo intermedio podría ayudar a prevenir 4 eventos cardíacos en 10 años (1 evento/318 personas cribadas).

El estudio de Thanassoulis *et al.*³⁶ trató de evaluar el impacto de añadir a la escala ampliada unos 16 SNPs más, produciendo un panel de 29 SNPs y otro aún más amplio de 103 SNPs. Los resultados obtenidos con el panel genético de SNPs se asociaron a enfermedad cardiovascular con el modelo 3 (*Hazard ratio*: 1,06; IC95%: 1,01 – 1,11; $p = 0,02$) pero no a cardiopatía isquémica y con esta escala tampoco consiguieron cambios en la

discriminación o la reclasificación. Con la adición de 103 SNPs los resultados fueron similares, no obteniendo una mejora de la predicción de la escala con respecto a la escala clásica.

Resultados de seguridad

Dada la naturaleza de los estudios identificados, no se ha encontrado ningún efecto adverso directo sobre la salud de los pacientes.

Resultados de utilidad clínica

Beneficios de la intervención sobre la salud de los pacientes

Los autores⁴⁸ no encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas en ambos grupos, ni a los 3 ni a los 6 meses del seguimiento, si bien, en el grupo intervención todos los parámetros presentaron mejoras ligeramente mayores a las presentadas en el grupo control.

En el análisis por subgrupos, el de alto riesgo genético no presentó diferencias significativas en los niveles de LDL colesterol pero se observaron pequeñas diferencias en pérdida de peso y realización de actividad física entre grupo control y grupo intervención ($p = 0,02$ y $p = 0,04$, respectivamente).

En la Tabla 21 se muestran los principales resultados obtenidos por los autores al analizar de forma independiente los pacientes con alto riesgo genético y aquellos con actitud positiva ante la administración de fármacos.

Tabla 17. Descripción de los resultados de efectividad y seguridad I

Características		Morris <i>et al.</i> ³⁵	Thanassoulis <i>et al.</i> ³⁶	Paynter <i>et al.</i> ³⁷		Kathiresan <i>et al.</i> ³⁸
Asociación de los modelos		OR < 1 en 14 de los 53 SNPs utilizados	HR modelo 1: Eventos no fatales: 1,06 (1,02 – 1,1; <i>p</i> = 0,006) eventos fatales: 1,09 (1,02 – 1,17; <i>p</i> = 0,02) HR modelo 2: Eventos no fatales: 1,05 (1,01— 1,09; <i>p</i> = 0,03) eventos fatales: 1,07 (1 – 1,15; <i>p</i> = 0,04) HR modelo 3: Eventos no fatales: 1,05 (1,01— 1,09; <i>p</i> = 0,03) eventos fatales: 1,07 (1 – 1,15; <i>p</i> = 0,04)	HR de los 3 modelos y para los 2 paneles no significativos salvo 1: Modelo 1 (edad) con panel de 12 SNPs: HR: 1,05 (1,01 – 1,09); <i>p</i> = 0,014		HR de los factores genéticos = 1,15 (1,07 – 1,24) ajustado por alelo de riesgo
Discriminación (AUC, <i>c-index</i> , IDI)		Minima diferencia entre ambos modelos <i>p</i> = 0,06 AUC MC: 0,635 (0,619 – 0,650) AUC MC+G: 0,623 (0,608 – 0,639)	Sin diferencia entre los modelos para <i>c-index</i> MC vs MC+G1: No fatales 0,728 vs 0,730 fatales 0,732 vs 0,737 MC vs MC+G2: No fatales 0,786 vs 0,786 fatales 0,819 vs 0,822 MC vs MC+G3: No fatales 0,787 vs 0,788 fatales 0,820 vs 0,822 Sin diferencias entre los modelos, mismo valor IDI: 0,001 (sólo para eventos fatales)	Sin diferencia entre los modelos para <i>c-index</i> Panel 101 SNPs: MC vs MC+G1: <i>p</i> = 0,14 MC vs MC+G2: <i>p</i> = 0,93 MC vs MC+G3: <i>p</i> = 0,84 Panel 12 SNPs: MC vs MC+G1: <i>p</i> = 0,01 MC vs MC+G2: <i>p</i> = 0,12 MC vs MC+G3: <i>p</i> = 0,12		<i>C-index</i> = 0,8 para ambos modelos IDI = mejora significativa (no más datos) <i>p</i> = 0,02
Calibración		Ambos modelos bien calibrados MC: 309 vs MC+G: 427,1	Sin datos, sólo especifica que resultaron bien calibrados	ND		ND
Reclasificación (NRI) se puede interpretar como %		Sin diferencia entre ambos modelos* NRI al 10 %: 1,18 % (-0,23 – 2,6) <i>p</i> = 0,76 NRI al 20 %: 0,68 % (-1,16 – 2,52) <i>p</i> = 0,51	Sin diferencia entre los modelos para NRI (IC 95 %) Sólo datos para eventos fatales MC vs MC+G1: 0,043 (-0,003 – 0,088) MC vs MC+G2: 0,001 (-0,04 – 0,039) MC vs MC+G3 (-0,001 – 0,003)	Sin diferencia entre los modelos para NRI Panel 101 SNPs: MC vs MC+G1: <i>p</i> = 0,13 MC vs MC+G2: <i>p</i> = 0,24 MC vs MC+G3: <i>p</i> = 0,21 Panel 12 SNPs: MC vs MC+G1: <i>p</i> = 0,52 MC vs MC+G2: <i>p</i> = 0,59 MC vs MC+G3: <i>p</i> = 0,36		GS+FRS= mejora significativa (no más datos) <i>p</i> =0,01
Seguridad	Escala	ND	ND	ND		ND
	EA	ND	ND	ND		ND

EA: evento adverso. *: metanálisis de resultados de cada estudio con efecto fijo

MC: modelo clásico; vs: versus; MC+G: modelo combinado de factores de riesgo clásicos y genéticos; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; AUC: área bajo la curva; IDI:

Índice de mejoría de la discriminación; NRI: Índice de mejoría de la reclasificación; ND: datos no disponibles

Tabla 18. Descripción de los resultados de efectividad y seguridad II

Características		Beany <i>et al.</i> ³⁹	Abraham <i>et al.</i> ⁴⁰	De Vries <i>et al.</i> ⁴¹		
Asociación de los modelos		OR (ajuste por edad): 1,39 por DS de escala genética (IC 95 %: 1,14 – 1,71)	FINRISK HR = 1,74 (1,61 – 1,86)	FHS: HR = 1,28 (1,18 – 1,38)	Los 3 paneles genéticos presentaron asociación con la enfermedad coronaria incidente HR MC = 1,29 (1,13 – 1,47)	
		FINRISK+FHS: HR = 1,66 (1,55 – 1,78; I ² : 89,8 %)		HR MC+G 49 SNPs = 1,28 (1,12 – 1,46)	HR MC+G103 SNPs = 1,28 (1,12 – 1,46)	HR MC+G 152 SNPs = 1,27 (1,11 – 1,45)
Discriminación (AUC, c-index, IDI)		Mejora entre modelos AUC MC: 0,68 AUC MC+G 19 SNPs: 0,70; <i>p</i> =0,02 AUC MC+G 21 SNPs*: 0,69; <i>p</i> =0,04	C-index FRS +G: Δ1,6 % (0,01 – 0,02; <i>p</i> < 10 ⁻⁶) I ² = 2,2 %; Q = 1,02; <i>p</i> = 0,312 ACC/AHA13+genética: mejora +1,5 % (0,009 – 0, 02; <i>p</i> < 10 ⁻⁶) I ² = 0 %; Q = 0,78; <i>p</i> = 0,378 Mayores incrementos en ≥ 60 años IDI: FRS+genética: ganancia de 0,01 (<i>p</i> < 0,001) ACC/AHA13+genética: 0,009 (<i>p</i> < 0,001)	Resultados de mejora marginales salvo en el panel genético de 152 SNPs ajustado sólo por edad, con incremento del estadístico C de 0,006 (0 – 0,013)		
				MC 1: 0,684 MC+G 49 SNPs Δ0,004 MC+G 103 SNPs Δ0,004 MC+G 152 SNPs Δ0,006	MC 2: 0,716 MC+G 49 SNPs Δ0,002 MC+G 103 SNPs Δ0,002 MC+G 152 SNPs Δ0,003	MC3: 0,716 MC+G 49 SNPs Δ0,002 MC+G 103 SNPs Δ0,002 MC+G 152 SNPs Δ0,003
Calibración		Modelos bien calibrados MC: <i>p</i> = 0,10 MC+G 19 SNPs: <i>p</i> = 0,17 MC+G 21 SNPs: <i>p</i> = 0,11	ND	ND		
Reclasificación (NRI) se puede interpretar como %		Mejora con el modelo de MC+G 19 SNPs† NRI MC+G 19 SNPs‡: 0,07; <i>p</i> =0,04 NRI MC+G 21 SNPs: 0,08; <i>p</i> =0,1	FRS o ACC/AHA13+genética: 0,1 (<i>p</i> < 0,001) NRI continuo: FRS+genética: 0,344 (<i>p</i> < 0,001) ACC/AHA13+genética: 0,334 (<i>p</i> < 0,001)	Sin diferencia entre los modelos para NRI		
				MC+G 49 SNPs = 0,023 MC+G 103 SNPs = 0,003 MC+G 152 SNPs = 0,034	MC+G 49 SNPs = 0,014 MC+G 103 SNPs = 0,01 MC+G 152 SNPs = 0,022	MC+G 49 SNPs = 0,016 MC+G 103 SNPs = 0,007 MC+G 152 SNPs = 0,017
Seguridad	Escala	ND	ND	ND		
	EA	ND	ND	ND		

MC: modelo clásico; vs: versus; MC+G: modelo combinado de factores de riesgo clásicos y genéticos; OR: *odds ratio*; DS: desviación estándar; HR: *hazard ratio*; AUC: área bajo la curva; IDI: Índice de mejora de la discriminación; NRI: Índice de mejora de la reclasificación; ND: datos no disponibles

*: panel de 21 SNPs con N de 1736 pacientes, panel de 19 SNPs con N de 2775 pacientes

†: mejora del modelo con panel de genes de 19 SNPs sobre el grupo de población que desarrolló un evento coronario durante el seguimiento N = 284

‡: el estudio muestra un incremento de IDI y NRI mayor en el grupo de riesgo intermedio, siendo los valores respectivos los siguientes 0,54 (-0,38 – 1,46) y 24,76 (7,62 – 41,91)

Tabla 19. Descripción de los resultados de efectividad y seguridad III

		Luis-Ganella <i>et al.</i> ⁴²	Krarup <i>et al.</i> ⁴³			
Asociación de los modelos		HR = 1,21 (1,09 – 1,36); $p = 0,001$ Ajustado por historia familiar de enfermedad cv: HR = 1,17 (1,09 – 1,26)	Para IM (con asociación alelo-dependiente)*		Para enfermedad coronaria (sin asociación demostrada)	
			Modelo 1 124 casos/6041 HR 1,05 (1,01 – 1,1) $p = 0,02$	Modelo 2 119 casos/5736 HR 1,06 (1,02 – 1,11) $p = 0,01$	Modelo 1 374 casos/6041 HR 1,02 (0,99 – 1,04) $p = 0,24$	Modelo 2 349 casos/5736 HR 1,01 (0,99 – 1,04) $p = 0,39$
Discriminación (AUC, c-index, IDI)		No mejora la capacidad de discriminación de la prueba <i>C-index</i> MC: 78,33 <i>C-index</i> MC+G = 78,35 $p = 0,806$ IDI = 1,62 (0,72 – 2,51)‡	ND	Con diferencia entre los modelos para <i>c-index</i> † MC vs MC+G2: 0,68 (0,62 – 0,73) vs 0,69 (0,64 – 0,75) $p = 0,002$ Sin diferencia entre modelos para IDI†: MC vs MC+G2: 0,001 (-0,0002 – 0,003) $p = 0,09$	ND	ND
Calibración		Modelos bien calibrados (no más datos)	ND	ND	ND	ND
Reclasificación (NRI) se puede interpretar como %		Mejora ligeramente la reclasificación pero no de forma significativa NRI = 12,17 (199 – 22,34)‡	ND	Sin diferencia entre modelos para NRI†: MC vs MC+G2: -0,02 (-0,08 – 0,04) $p = 0,5$	ND	ND
Seguridad	Escala	ND	ND			
	EA	ND	ND			

IM: infarto de miocardio; MC: modelo clásico; vs: versus; MC+G: modelo combinado de factores de riesgo clásicos y genéticos; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; AUC: área bajo la curva; IDI: Índice de mejoría de la discriminación; NRI: Índice de mejoría de la reclasificación; ND: datos no disponibles

*: La estratificación de la muestra por edad y sexo mostró para el modelo 2 asociación con riesgo a infarto de miocardio en pacientes de edad por encima de la media > 45,11 años (HR: 1,06; IC 95 %: 1 – 1,12; $p = 0,03$) y en hombres (HR: 1,06; IC 95 %: 1,01 – 1,12; $p = 0,02$)

‡: al no existir asociación con enfermedad coronaria, la capacidad predictiva sólo fue calculada para el modelo 2 en relación a IM

Tabla 20. Descripción de los resultados de efectividad y seguridad IV

		Ganna <i>et al.</i> ⁴⁴	Brautbar <i>et al.</i> ⁴⁵	Iribarren <i>et al.</i> ⁴⁶	Lu <i>et al.</i> ⁴⁷	
Asociación de los modelos		HR (IC 95 %)*: 1,54 (1,24 – 1,87)	HR ajustado por factores de riesgo clásicos: - no ponderado: 1,10 (IC 95 %: 1,07 – 1,13) - ponderado: 2,30 (IC 95 %: 1,87 – 2,83)	HR en los 4 paneles genéticos para modelos no ajustados: - SNPs 8: 1,21 (1,15 – 1,26) - SNPs 12: 1,20 (1,15 – 1,25) - SNPs 36: 1,23 (1,18 – 1,29) - SNPs 51: 1,23 (1,20 – 1,31) Asociación independiente de otros FR y de la historia familiar	HR ajustado por diferentes factores de riesgo según modelos Modelo 1: 1,16 (1,1 – 1,22); $p = 1,34 \times 10^{-6}$ Modelo 2: 1,16 (1,1 – 1,22); $p = 2,01 \times 10^{-6}$ Modelo 3: 1,11 (1,05 – 1,17); $p = 9,32 \times 10^{-4}$	
		Mínima diferencia entre ambos modelos con mejora de 0,004 <i>c-index</i> MC: 0,702 Δ <i>c-index</i> MC+G: 0,004	Mínima diferencia entre modelos para AUC AUC no ponderado: MC: 0,742 vs MC+G: 0,749 Δ 0,007; IC 95 %: 0,004 – 0,014 AUC ponderado: MC: 0,742 vs MC+G: 0,751 Δ 0,009; IC 95 %: 0,006 – 0,014 IDI mismo valor en ponderado y no ponderado: 0,006	Mínima diferencia entre modelos (<i>c-index</i>) a pesar de resultar significativa ($p < 0,001$) (Δ 0,008 para todos los modelos) Datos de mejora de discriminación con IDI al centrar análisis en grupo de riesgo intermedio (Δ 0,11; 0,11; 0,03; 0,03 con respecto al IDI de toda la población para modelos con SNPs 8, 12, 36 y 21, respectivamente)†	<i>C-index</i> MC vs MC+G Modelo 1: 0,774 (0,762 – 0,787) vs 0,776 (0,764 – 0,78); $p = 0,035$ Modelo 2: 0,782 (0,769 – 0,795) vs 0,784 (0,771 – 0,797); $p = 0,028$ Modelo 3: 0,811 (0,799 – 0,823) vs 0,813 (0,801 – 0,825); $p = 0,043$ IDI por modelos Modelo 1: 0,1 (0,03 – 0,16); $p = 0,004$ Modelo 2: 0,08 (0,04 – 0,15); $p = 0,013$ Modelo 3: 0,02 (-0,02 – 0,06); $p = 0,303$	
Calibración		Bien calibrado $p = 0,99$	Bien calibrado $p > 0,05$	Modelos bien calibrados (todos $p \geq 0,2$)	MC; $p = 0,12$ MC+G; $p = 0,24$	
Reclasificación (NRI) se puede interpretar como %		NRI total: 4,9 (IC 95 %: 1,1 – 8,7) Entre eventos: 2,8 Entre no eventos: 2,1	El mayor efecto se observó en grupo de riesgo intermedio (22 % de reclasificados): NRI no ponderado: 6,3 (IC 95 %: 0,004 – 0,013) NRI ponderado: 7,3 (IC 95 %: 1,9 – 12)	NRI total de 0,05 (0,03 – 0,08) para 8 y 12 SNPs, de 0,05 (0,02 – 0,07) para 36 SNPs y de 0,04 (0,02 – 0,07) para 51 SNPs†	NRI Modelo 1: 2,08 (0,08 – 4,08); $p = 0,041$ Modelo 2: 2,53 (0,6 – 4,46); $p = 0,01$ Modelo 3: 1,73 (0,33 – 3,14); $p = 0,016$	NRI continuo Modelo 1: 11,8 (5 – 17,16); $p = 0,0004$ Modelo 2: 10,67 (4,59 – 16,75); $p = 0,0006$ Modelo 3: 6,27 (0,18 – 12,36); $p = 0,043$
Seguridad	Escala	ND	ND	ND	ND	
	EA	ND	ND	ND	ND	

*: Cox ajustando por factores de riesgo descritos previamente, sexo y estudio origen. *Hazar Ratio* de pacientes con la escala genética pertenecientes al cuarto cuartil con respecto al primero (no con respecto a la escala clínica)

†: no especifica a cuál de los modelos se refieren los cálculos (a, b, c o d)

MC: modelo clásico; vs: *versus*; MC+G: modelo combinado de factores de riesgo clásicos y genéticos; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; AUC: área bajo la curva; IDI: Índice de mejora de la discriminación; NRI: Índice de mejora de la reclasificación; ND: datos no disponibles; FR: factores de riesgo

Tabla 21. Descripción de los resultados de utilidad clínica

Estudio	Knowles <i>et al.</i> ⁴⁸									
Variables resultado	Grupo control				Grupo intervención				Diferencias de medianas entre grupos	Significación estadística de la diferencia de las medianas diferentes a 0
	n	3 meses (m; DS)	6 meses (m; DS)	Δ 3-6 meses (m; DS)	n	3 meses (m; DS)	6 meses (m; DS)	Δ 3-6 meses (m; DS)		
Peso (kg)	35	84 ±16	84 ±17	-0,1 ±3	30	83 ±20	82 ±19	-1 ±4	-0,8 (-1,9 – 0,3)	0,21
P. sistólica (mmHg)	35	132 ±20	130 ±21	-2 ±14	30	128 ±16	128 ±15	0,8 ±13	4,5 (-2 – 11)	0,18
Colesterol HDL (mg/dL)	34	55 ±14	54 ±14	-1 ±9	27	54 ±19	55 ±18	1 ±9	1,5 (-4 – 7)	0,66
Colesterol LDL (mg/dL)	34	125 ±42	116 ±40	-9 ±27	27	132 ±23	118 ±33	-13 ±29	-5,5 (-20 – 10)	0,86
Dieta*	28	3,3 +0,7	3,3 +0,7	-0,03 +0,8	21	3,4 +0,6	3,3 +0,7	0,3	-0,10 (-0,46 – 0,27)	0,44
Actividad física†	29	3,9 +1,3	3,8 +1,3	-0,2 +0,8	23	3,4 +1,6	3,7 + 1,4	0,3 +1,2	0,5 (-1 – 1)	0,20
Ansiedad ante test genético	29	1,7 ±0,4	1,7 ±0,5	-0,04 ±0,6	24	1,7 ±0,3	1,7 ±0,7	-0,03 ±0,3	-0,12 (-0,3 – 0,17)	0,47
Proporción de pacientes con tratamiento	Tratamiento a los 3 meses				Tratamiento a los 6 meses				ND	ND
	Grupo control		Grupo intervención	p	Grupo control		Grupo intervención	p	ND	ND
Tto antilipemiente (%)	26		20	0,59	20		23	0,75	ND	ND
Tto anti HTA (%)	40		23	0,15	34		27	0,51	ND	ND

†: 6 categorías de incremento de actividad física, con valores de 1 a 6

Kg: kilogramos; mg: miligramos; dL: decilitros; n: tamaño muestral; m: media; DS: desviación estándar

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

Los costes y precios de la realización de este tipo de pruebas varían en función del número de SNPs incluidos (a mayor número de posibles patologías futuras cribadas a través de la presencia de mutaciones genéticas, mayor precio). Así los costes consultados en las correspondientes páginas web de los laboratorios que los comercializan oscilan aproximadamente entre 250 – 500 euros (€). Como ejemplo de coste por unidad, el dispositivo Cardio inCode®, cuya evaluación económica se detalla a continuación, tiene un precio de 400 €, según la literatura consultada⁴⁸.

Estudios de evaluación económica

Se recuperó un estudio coste-efectividad⁴⁹ realizado en España comparando el uso de Cardio inCode® con el método estándar, utilizando las escalas Framingham (cohorte de EEUU) o REGICOR (cohorte española).

Para ello desarrollaron un modelo de Markov con 7 estados de salud (riesgo de enfermedad cardiovascular bajo, riesgo moderado, riesgo alto, evento cardiovascular, enfermedad cardiovascular recurrente, enfermedad cardiovascular crónica y muerte), con un horizonte temporal de 28 años para la cohorte REGICOR y 26 años para la cohorte Framingham. La perspectiva utilizada fue la del Sistema Nacional de Salud español y la tasa de descuento utilizada fue 3,5%.

Datos clínicos

Para el propósito del modelo, los datos de efectividad se basaron en el estudio Lluís-Ganella *et al.*⁴², donde la adición de la escala genética (Cardio inCode®) a la estándar mejoró la capacidad discriminativa de la escala Framingham (*c-statistic* 72,81 vs. 72,37, $p = 0,042$) pero no en la cohorte REGICOR. También se obtuvieron resultados a favor de la escala genética en población con riesgo moderado en cuanto al NRI y el índice de mejoría en la discriminación (metanálisis NRI = 17,44; IC 95 %: 8,04 – 26,83). La reducción del riesgo aplicado a los pacientes reclasificados al estado de salud alto riesgo se basó en un análisis económico de Wald *et al.*⁵⁰ y dos metanálisis^{51,52}, con una reducción del riesgo de sufrir enfermedad coronaria en los pacientes con estrategia de prevención basada en tratamiento con estatinas y antihipertensivos establecido en 24,4 % para el primer año de tratamiento, 53,3 % en el segundo, 73,3 % en el tercero y 80 % anual en los años sucesivos.

La mortalidad en la fase aguda del evento cardiovascular fue obtenida de 2 estudios españoles, así como la probabilidad de recurrencia de acuerdo a datos nacionales disponibles^{53,54}. Finalmente, la probabilidad de morir por recurrencia se calculó en base al estudio de Ahumada *et al.*⁵⁵

Costes

Sólo se incluyeron costes de salud directos expresados en € de 2011. El coste por determinación del riesgo con Cardio inCode® fue de 400€. El coste del método estándar se determinó consultando a médicos de atención primaria (34,24€), calculando el coste de las determinaciones de colesterol total (11,23€), HDL (14,88€) y glucosa en sangre (10,02€) y el coste de una visita de personal de enfermería para tomar la presión arterial (19,73€).

Utilidad

La utilidad para los años de vida ajustados por calidad (AVAC) se basó en el instrumento EQ-5D empleado en dos estudios británicos^{56,57}, no pudiendo usar utilidades obtenidas de pacientes españoles, lo que constituiría una limitación en la aplicabilidad de los resultados.

Resultados

En el análisis del caso (análisis determinista), el coste de ganar un AVAC comparado con el estándar (ICER) sería de 12.969€ y 21.385€ en las cohortes REGICOR y Framingham, respectivamente. El mayor beneficio podría alcanzarse en el grupo con riesgo moderado-alto, con una reclasificación a riesgo mayor de 22,8 % de los pacientes, con un ICER de 1.652€/AVAC y 5.884€/AVAC, respectivamente.

El análisis de sensibilidad confirmó la estabilidad de los resultados, obteniendo en todos los casos ICER por debajo del umbral establecido como aceptable en España (30.000€/AVAC).

El análisis probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo mostró que Cardio inCode® fue la opción más coste-efectiva comparada con el método estándar en el 82 % de las simulaciones realizadas para una disposición a pagar inferior a 30.000€/AVAC y 89,5 % para una disposición menor a 36.000€/AVAC en la cohorte REGICOR y 65,7 % y 73,7 % en la cohorte Framingham.

Tabla 22. Análisis caso base de las diferentes estrategias de cribado ⁴⁹							
Grupos de pacientes		Cohorte REGICOR Cardio inCode®			Cohorte FRAMINGHAM		
		Coste (€)	Efectividad (AVAC)	ICER (€/AVAC)	Coste (€)	Efectividad (AVAC)	ICER (€/AVAC)
Riesgo moderado	Cardio inCode®	20.016	13,70	12.969	20.195	13,62	21.385
	Estándar	19.684	13,67		19.840	13,60	
Riesgo moderado-bajo	Cardio inCode®	20.143	13,71	4.037	20.249	13,63	8.511
	Estándar	19.902	13,65		19.946	13,60	
Riesgo moderado-alto	Cardio inCode®	20.257	13,72	1.652	20.245	13,65	5.884
	Estándar	20.104	13,63		19.972	13,61	
AVAC: años de vida ajustado por calidad; ICER: ratio coste-efectividad incremental							

Discusión

En relación a los resultados obtenidos, los estudios analizados han mostrado pocas diferencias entre los modelos clásicos y los modelos con paneles genéticos, tanto en su capacidad de discriminación como de reclasificación, no mostrando superioridad de ninguno de ellos frente al otro³⁵⁻⁴⁷. Estos resultados se vieron corroborados por los obtenidos en el ensayo clínico incluido en la presente revisión, donde no se identificaron beneficios en salud superiores entre los grupos comparados⁴⁸.

Se han identificado en la literatura numerosos modelos de predicción relacionados con la enfermedad cardiovascular, siendo seleccionados para la presente revisión sólo aquellos que ofreciesen datos que permitiesen comparar la mejora obtenida al añadir factores genéticos junto a los factores de riesgo clásicos. Con este punto de partida se consideraba que las escalas de predicción utilizadas ya estaban validadas previamente, así como que los factores de riesgo clásicos que incluían habían demostrado su asociación con la enfermedad cardiovascular.

Del mismo modo, se ha asumido que los factores genéticos empleados en los paneles tienen asociación demostrada con la enfermedad y por lo tanto no se ha evaluado la validez interna de estos dispositivos.

Como aspectos positivos de los estudios analizados, cabe destacar que todos ellos incluían grandes cohortes, con buena representación de población europea, y en un caso incluso española⁴²; acompañando al estudio con una evaluación económica⁴⁹ con perspectiva del Sistema Sanitario Público Español, que los modelos predictivos estaban bien desarrollados, con homogeneidad en la presentación de sus resultados y que de forma general, todos presentaban un riesgo bajo de sesgo. También cabe destacar la inclusión de estudios con perspectiva de género, en los que los análisis han presentado datos separados según sexo teniendo en cuenta que la patología cardiovascular no tiene la misma incidencia en hombres que en mujeres.

Por otro lado, la mayoría de los artículos tuvieron posibles conflictos de interés por financiación privada de la industria desarrolladora del dispositivo, problemas en la aplicabilidad de los resultados debido a características de la población, así como las repercusiones éticas que el empleo de estos dispositivos pudiera generar y que no han sido evaluadas en ninguno de los artículos incluidos.

Además de las posibles limitaciones de los estudios, cabe señalar que los resultados de una revisión sistemática pueden verse afectados por el sesgo de publicación, ya que se basan en los estudios recuperados tras la

realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión sólo de estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización de los trabajos, ya que las revistas no indexadas en alguna de las principales bases de datos no estuvieron disponibles. No obstante, para minimizar este sesgo no se establecieron limitaciones en cuanto al idioma de publicación y la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

En relación a los posibles problemas de aplicabilidad mencionados, se identificaron estudios previos⁶ sobre predicción de riesgo futuro de enfermedad que han mostrado que la aplicación de un modelo de predicción en una población diferente de la que fue desarrollado, puede sobreestimar o subestimar el riesgo. Entre los documentos incluidos en la presente revisión encontramos que la mayoría tienen como base de estudio y extracción de datos población norteamericana y europea, habiendo un estudio en población asiática que presenta muchas diferencias en el tipo de SNPs que incluyen en su panel genético.

También se debe tener en cuenta que se trata de modelos que utilizan escalas de predicción de riesgo clásicas disparejas, y aunque todas incluyan los mismos factores de riesgo (edad, sexo, presión arterial...), los autores utilizan puntos de corte diferentes que dificultan la comparación entre sus resultados y la aplicabilidad de las mismas a cualquier otra población. Como bien indica la literatura analizada, el hecho de tomar los datos de estudios poblacionales requiere tomar dos consideraciones³⁵⁻⁴⁷:

- Primero, que las características encontradas en un grupo pueden ser diferentes a las encontradas en otros debido a factores como la dieta, el medio ambiente, los estilos de vida, recursos económicos, calidad de los servicios de salud, tratamiento utilizados, determinantes genéticos...
- Segundo, que las características encontradas en el propio grupo de estudio pueden variar con el paso del tiempo debido a mejoras tecnológicas diagnósticas o terapéuticas, cambios en estilo de vida...

Todo esto puede afectar la estabilidad predictiva del modelo al ser aplicado en otra población o incluso en la misma en la que se desarrolló, de forma que el tratamiento preventivo que se administre resulte poco específico o ineficaz. Estos datos llevan a muchos autores a concluir que se requieren escalas específicas para cada población o bien que se deben aplicar tan sólo aquellos modelos que previamente hayan sido validados externamente en la población a estudio.

Impacto en la organización

Teniendo en cuenta todas las consideraciones que se han enumerado hasta ahora, se muestra como un punto a favor de los modelos clásicos el hecho de que los factores predictores tradicionales son pedidos frecuentemente en la práctica clínica diaria, de forma que están disponibles habitualmente. Además, la mayoría de predictores tradicionales son objetivos terapéuticos modificables y por lo tanto, objetivo de tratamiento preventivos en caso de ser necesario.

Por su parte, los factores genéticos resultan más difíciles de obtener y además no son modificables, de forma que la obtención de los mismos tiene como único objetivo su identificación¹¹.

En este sentido, habría que prestar especial atención al uso de esta tecnología, ya que además de tener un potencial impacto de sobrediagnóstico, podría generar un sobretratamiento farmacológico, en detrimento de las modificaciones en los estilos de vida que han demostrado beneficios claros en prevención cardiovascular⁵⁸.

Aspectos éticos relacionados con modelos de predicción de riesgo futuro de enfermedad

El estudio de los factores de riesgo, su identificación y manejo, abre muchas posibilidades en el campo de la prevención de enfermedades. Se trata de un campo que puede presentar grandes conflictos éticos (no analizados en este informe) ya que un factor de riesgo es una característica biológica, hábito o estilo de vida, cuya presencia aumenta la probabilidad de padecer o de morir a causa de una determinada enfermedad, pero su ausencia no elimina el riesgo, sino que consigue disminuir la probabilidad de que se presente⁷. Así mismo, su presencia no es garantía de padecimiento de dicha enfermedad y todo esto, mal interpretado por el paciente o el personal sanitario podría derivar en ansiedad o malos hábitos, generando importantes problemas éticos relacionados con su uso.

Todos estos aspectos parecen derivar en la necesidad de reflexionar sobre las ventajas clínicas reales que el conocimiento genético aporta sobre el manejo o futuro manejo de las enfermedades, partiendo de su impacto y utilidad clínica medida como beneficio de salud sobre los pacientes.

Lagunas del conocimiento

Los estudios analizados han permitido identificar las lagunas de conocimiento y la necesidad de investigación señaladas por los diversos grupos de trabajo de la materia. Así, entre esos puntos destacan los siguientes:

- Existe la posibilidad de que asociaciones gen-enfermedad identificadas no tengan una relación fuerte y puedan estar siendo sobreestimadas debido a potenciales sesgos de publicación en los estudios.
- Se requiere la necesidad de definir cómo deben combinarse los marcadores genéticos de enfermedad cardiovascular y qué tipo de datos son necesarios para desarrollar esos modelos.
- No hay datos sobre la utilidad de los marcadores genéticos y clásicos en los modelos de riesgo.
- Y, antes de plantearse el uso de los modelos de riesgo con paneles genéticos, parece necesaria la determinación de qué estrategias alternativas de prevención de enfermedad cardiovascular deberían ponerse en marcha y qué marcadores genéticos podrían impactar en ellas.

Conclusiones

- La evidencia localizada no demuestra la superioridad de estos modelos frente a los basados en factores tradicionales. Parece existir mejora de la reclasificación en grupo de riesgo moderado-alto pero requiere de un mayor número de estudios específicos.
- No se localizaron suficientes estudios para evaluar la utilidad clínica ni la seguridad de estas pruebas de predicción de riesgo futuro comparadas con aquellas que incorporan modelos de predicción basados en factores de riesgo tradicionales.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte 2017 [Internet]. Madrid: INE; 2018 [citado 21 de mayo de 2019]. URL: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p417/a2017/10/&file=01001.px>
2. Palomaki GE, Melillo S, Neveux L, Douglas MP, Dotson WD, Janssens ACJW, *et al.* Use of genomic profiling to assess risk for cardiovascular disease and identify individualized prevention strategies. A targeted evidence-based review. *Genet Med.* 2010;12:772-84.
3. Lautenbach DM, Christensen KD, Sparks JA, Green RC. Communicating genetic risk information for common disorders in the era of genomic medicine. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:491-513.
4. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, *et al.* PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies. *Ann Intern Med.* 2019;170:51-8.
5. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e67.
6. Lloy-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet.* 1999;353:89.
7. Lobos JM, Brotons C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria.* 2011;43:668-77.
8. Companioni O, Rodríguez F, Medina A, Rodríguez JC. Variantes genéticas, riesgo cardiovascular y estudios de asociación de genoma completo. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:509-14.
9. Global Burden of Disease 2013 mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385:117.
10. Marther CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3:e442.
11. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic

- groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*. 2001;104:2855.
12. Burgos EA, Ramírez AF, Villamil ES. Modelos predictivos de riesgo cardiovascular. *Cuarzo*. 2016;22:80-91.
 13. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, *et al*. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475.
 14. Guisado Rasco A, Cristobo Sáinz P, Barón Esquivias G. ¿Cuáles son las diferencias entre las funciones para la evaluación del riesgo cardiovascular? *Cardiocre*. 2012;47:12-5.
 15. D'Agostino R, Vasan RM, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, *et al*. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-53.
 16. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2935-59.
 17. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-Reactive Protein and Parental History Improve Global Cardiovascular Risk Prediction: The Reynolds Risk Score for Men. *Circulation*. 2008;118:2243-51.
 18. Álvarez A, López V, Prieto MA, Díaz L, Herrero P, Vázquez J, *et al*. PROCAM y Framingahm por categorías: ¿miden igual riesgo? *MEDIFAM*. 2002;12:260-5.
 19. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Madrid: Bilbao: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. OSTEBA; 2017.
 20. Donado JH, Higuaita-Duque LN, Castro-Palacio JJ. Modelos de predicción de riesgo cardiovascular. *Med U.P.B*. 2017;36:153-60.
 21. Craddock N. Genome-wide association studies: what a psychiatrist needs to know. *Adv Psychiat Treat*. 2013;19:82-8.
 22. Corvin A, Craddock N, Sullivan PF. Genome-wide association studies: a primer. *Psychological Medicine*. 2010;40:1063-77.
 23. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, *et al*. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*. 2001;409:928-33.

24. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, *et al.* The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291:1304-51.
25. The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS catalog) [Internet]. Reino Unido: European Molecular Biology Laboratory - European Bioinformatics Institute; c2017 [citado 11 diciembre 2018]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>
26. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, *et al.* American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:2408-16.
27. Leening MJ, Steyerberg EW, Van Calster B, D'Agostino RB, Pencina MJ. Net reclassification improvement and integrated discrimination improvement require calibrated models: relevance from a marker and model perspective. *Stat Med*. 2014;33:3415-8.
28. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:507-11.
29. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, ed. GRADE Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach [Internet]. [s.l]: The GRADE Working Group; 2013 [citado 11 nov 2019]. URL: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
30. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, *et al.* GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:395-400.
31. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, *et al.* GRADE guidelines: Rating the quality of evidence— inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:1294-302.
32. Centro Cochrane Iberoamericano, trad. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [citado 11 nov 2019]. URL: <https://es.cochrane.org>
33. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hameic, *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;15 feb:10.

34. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, *et al.* PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies. *Ann Intern Med.* 2019;170:51-8.
35. Morris RW, Cooper JA, Shah T, Wong A, Drenos F, Engmann J, *et al.* Marginal role for 53 common genetic variants in cardiovascular disease prediction. *Heart.* 2016;102:1640-7.
36. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, Hoffmann U, Fox CS, Cupples LA, *et al.* A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium. The Framingham heart study. *Circ Cardiovas Genet.* 2012;5:113-21.
37. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP, *et al.* Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in 19,313 women. *JAMA.* 2010;303:631-7.
38. Kathiresan S, Melander O, Anevski D, Guiducci C, Burt NP, Roos C, *et al.* Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1240-9.
39. Beney KE, Cooper JA, Drenos F, Humphries SE. Assessment of the clinical utility of adding common single nucleotide polymorphism genetic scores to classical risk factor algorithms in coronary heart disease risk prediction in UK men. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:1605-13.
40. Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, Byars SG, De Livera AM, Yetukuri L, *et al.* Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2016;37:3267-78.
41. De Vries PS, Kavousi M, Ligthart S, Uitterlinden AG, Hofman A, Franco OH, *et al.* Incremental predictive value of 152 single nucleotide polymorphisms in the 10 year risk prediction of incident coronary heart disease: the Rotterdam Study. *Int J Epidemiol.* 2015;44:682-8.
42. Lluís-Ganella C, Subirana I, Lucas G, Tomás M, Muñoz D, Sentí M, *et al.* Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk. *Atherosclerosis.* 2012;222:456-63.
43. Krarup NT, Borglykke A, Allin KH, Sandholt CH, Justesen JM, Andersson EA, *et al.* A genetic risk score of 45 coronary artery disease risk variants associates with increased risk of myocardial infarction in 6041 danish individuals. *Atherosclerosis.* 2015;240:305-10.
44. Ganna A, Magnusson PKE, Pedersen NL, de Faire U, Reilly M, Ärnlöv J, *et al.* Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:2267-72.

45. Brautbar A, Pompeii LA, Deghan A, Ngwa JS, Nambi V, Virani SS, *et al.* A genetic risk score based on direct associations with coronary heart disease improves coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), but not in the Rotterdam and Framingham Offspring, studies. *Atherosclerosis*. 2012;223:421-6.
46. Iribarren C, Lu M, Jorgenson E, Martínez M, Lluís-Ganella C, Subirana I, *et al.* Clinical utility of multimarker genetic risk scores for prediction of incident coronary heart disease. A cohort study among over 51.000 individuals of European ancestry. *Cir Cardiovasc Genet*. 2016;9:531-40.
47. Lu X, Huang J, Wang L, Chen S, Yang X, Li J, *et al.* Genetic predisposition to higher blood pressure increases risk of incident hypertension and cardiovascular diseases in chinses. *Hypertension*. 2015;66:786-92.
48. Knowles JW, Zarafshar S, Pavlovic A, Goldstein BA, Tsai S, Li j, *et al.* Impact of a genetic risk score for coronary artery disease on reducing cardiovascular risk: a pilot randomized controlled study. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:53.
49. Ramírez de Arellano A, Coca A, de la Figuera M, Rubio-Terrés C, Rubio-Rodríguez D, Gracia A, *et al.* Economic evaluation of cardio inCode®, a clinical-genetic function for coronary heart disease risk assessment. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11:531-42.
50. Wald NJ, Simmonds M, Morris JK. Screening for future cardiovascular disease using age alone compared with multiple risk factors and age. *PLoS ONE*. 2011;6:e18742.
51. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1423–6.
52. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
53. García-García C, Sanz G, Valle V, Molina L, Sala J, Subirana I, *et al.* Evolución de la mortalidad intrahospitalaria y el pronóstico a seis meses de los pacientes con un primer infarto agudo de miocardio. Cambios en la última década. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1136-44.
54. Hurtado-Martínez J, Pinar-Bermúdez E, Teruel-Carrillo F, Gimeno-Blanes JR, Lacunza-Ruiz J, Valdesuso R, *et al.* Mortalidad a corto y largo en mujeres con infarto de miocardio tratado con angioplastia primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1113-22.

55. Ahumada M, Cabadés A, Valencia J, Cebrián J, Payá E, Morillas P, *et al.* El reinfarto como complicación del infarto agudo de miocardio. Datos del registro PRIMVAC. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:13-9.
56. Ara R, Tumur I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, *et al.* Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008;12:1–212.
57. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010;13:509–18.
58. Estruch ER, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, *et al.* Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;378:e34.

Anexos

Anexo1. Estrategia de búsqueda

Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to January 28, 2019> Search Strategy:

Lanzamiento: 31 enero 2019 y actualización 31 mayo 2019

- 1 genetic testing/
- 2 (genetic adj3 (test* or screen*)).ti,ab.
- 3 ((risk* adj2 predict*) and (genetic* or genom*)).ti,ab.
- 4 1 or 2 or 3
- 5 Risk Factors/
- 6 (risk* adj4 factor*).ti,ab.
- 7 5 or 6
- 8 Genetic Predisposition to Disease/ or Polymorphism, Single Nucleotide/
- 9 (((genetic or genomic) adj2 (risk* or predict* or predisposit* or susceptib* or prognos*)) or SNP or 'Polymorphism Single Nucleotide').ti,ab.
- 10 8 or 9
- 11 exp cardiovascular disease/
- 12 ((aort* adj3 disease*) or Angiodysplasia* or angiopathy or (venous adj2 insufficienc*) or (vasculit* or angiit*) or ((vascular or vessel or arterial or blood) adj2 (disease* or disorder* or pathology*)) or arteriopathy or vasculopathy or vasculopathia or (emboli* or thrombo*) or (hypertension or (high adj2 blood adj2 pressure)) or (arteriovenous adj2 malformation*) or CHD).ti,ab.
- 13 ((cardiovasc* or cardiac* or heart or coronary) adj5 (disease* or syndrom* or disorder*)).ti,ab.
- 14 ((Ischemi* or ischaemi* or attack* or infarct* or fail*) adj3 (myocardi* or heart or cardiac or coronary)).ti,ab.
- 15 (stroke or angina* or arrhythmia* or cardiomyopath* or aneurism or aneurysm).ti,ab.

- 16 ((ventricular or auricular) adj3 (function or dysfunction)).ti,ab.
- 17 or/11-16
- 18 4 and 7 and 10 and 17
- 19 risk assessment/
- 20 (risk* adj3 (classificat* or improve* or discriminati*)).ti,ab.
- 21 19 or 20
- 22 18 and 21
- 23 '23andme'.af.
- 24 incode.af.
- 25 (decode adj3 (MI or Cardio or complete or genetic)).af.
- 26 (cardiac adj1 insight).af.
- 27 (cardiac adj DNA).af.
- 28 26 or 27
- 29 (pathway adj genomic*).af.
- 30 23 or 24 or 25 or 28 or 29
- 31 17 and 30
- 32 22 or 31
- 33 limit 32 to (congresses or editorial or letter) [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]
- 34 32 not 33

Embase

Interface: Embase.com

Lanzamiento: 31 enero 2019

- #1. 'genetic screening'/exp
- #2. ((risk* NEAR/2 predict*):ti,ab) AND (genetic*:ti,ab OR genomic*:ti,ab) OR ((genetic NEAR/3 (test* OR screen*)):ti,ab)
- #3. (genetic:ti,ab OR genotype:ti,ab) AND ((risk NEAR/1 score*):ti,ab)
- #4. #1 OR #2 OR #3
- #5. 'risk factor'/exp
- #6. (risk* NEAR/4 factor*):ti,ab
- #7. #5 OR #6
- #8. 'genetic predisposition'/exp OR 'single nucleotide polymorphism'/exp

- #9. (((genetic OR genomic) NEAR/2 (risk* OR predict* OR predisposit* OR susceptib* OR prognos*)):ti,ab) OR 'single nucleotide polymorphism':ti,ab OR snp:ti,ab
- #10. #8 OR #9
- #11. 'cardiovascular disease'/exp
- #12. ((cardiovasc* OR cardiac* OR heart OR coronary) NEAR/5 (disease* OR syndrom* OR disorder*)):ti,ab
- #13. ((ischemi* OR ischaemi* OR attack* OR infarct OR fail*) NEAR/3 (myocardi* OR heart OR cardiac OR coronary)):ti,ab
- #14. stroke:ti,ab OR angina*:ti,ab OR arrhythmia*:ti,ab OR cardiomyopath*:ti,ab OR aneurism:ti,ab OR aneurysm:ti,ab
- #15. ((ventricular OR auricular) NEAR/3 (function OR dysfunction)):ti,ab
- #16. ((aort* NEAR/3 disease*):ti,ab) OR angiodyspasia*:ti,ab OR angiopathy:ti,ab OR ((venous NEAR/2 insufficienc*):ti,ab) OR vasculit*:ti,ab OR angiit*:ti,ab
- #17. (((vascular OR vessel OR arterial OR blood) NEAR/2 (disease* OR disorder* OR pathology*)):ti,ab) OR arteriopaty:ti,ab OR vasculopathy:ti,ab OR vasculopathia:ti,ab OR emboli*:ti,ab OR thrombo*:ti,ab
- #18. hypertension:ti,ab OR ((high NEAR/2 blood NEAR/2 pressure):ti,ab) OR ((arteriovenous NEAR/2 malformation*):ti,ab) OR chd:ti,ab
- #19. #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
- #20. #4 AND #7 AND #10 AND #19
- #21. 'risk assessment'/exp
- #22. (risk* NEAR/3 (classificat* or improve* or discriminati*)):ti,ab
- #23. #21 OR #22
- #24. #20 AND #23
- #25. incode:ti,ab,ff,kw
- #26. 23andme:ti,ab,ff,kw
- #27. (decode NEAR/3 (mi OR cardio OR complete OR genetic)):ti,ab,ff,kw
- #28. (cardiac NEAR/1 insight):ti,ab,ff,kw
- #29. (cardiac NEAR/1 dna):ti,ab,ff,kw
- #30. #28 OR #29
- #31. (pathway NEAR/1 genomic*):ti,ab,kw,ff
- #32. #25 OR #26 OR #27 OR #30 OR #31
- #33. #19 AND #32

#34. #24 OR #33

#35. #34 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT 'conference abstract'/it

Web of Science

Fecha lanzamiento búsqueda: 1 febrero 2019

#1 TS=(genetic NEAR/3 (test* OR screen*))

#2 TS=((((risk* NEAR/2 predict*) AND (genetic* OR genomic*)) OR (genetic NEAR/3 (test* OR screen*)))

#3 ((genetic OR genotype) AND (risk NEAR/1 score*))

#4 #3 OR #2 OR #1

#5 TS=(risk* NEAR/4 factor*)

#6 TS=((genetic or genomic) NEAR/2 (risk* or predict* or predisposit* or susceptib* or prognos*)) OR ('single nucleotide polymorphism' OR snp))

#7 TS=((cardiovasc* or cardiac* or heart or coronary) NEAR/5 (disease* or syndrom* or disorder*))

#8 TS=(stroke or angina* or arrhythmia* or cardiomyopath* or aneurism or aneurysm)

#9 TS=((ventricular or auricular) NEAR/3 (function or dysfunction))

#10 TS=((aort* NEAR/3 disease*) or Angiodysplasia* or angiopathy or (venous NEAR/2 insufficienc*) or (vasculit* or angiit*) or ((vascular or vessel or arterial or blood) NEAR/2 (disease* or disorder* or pathology*)) or arteriopathy or vasculopathy or vasculopathia or (emboli* or thrombo*) or (hypertension or (high NEAR/2 blood NEAR/2 pressure)) or (arteriovenous NEAR/2 malformation*) or CHD)

#11 #10 OR #9 OR #8 OR #7

#12 TS=(risk* NEAR/3 (classificat* or improve* or discriminati*))

#13 #4 AND #5 AND #6 AND #11 AND #12

#14 TS= ("23andme" OR "incode" OR ("deCODE MI" OR "decode CARDio" OR "decode Complete" OR "decode Genetic") OR ("cardiac DNA" AND insight) OR "pathway genomics")

#15 #11 AND #14

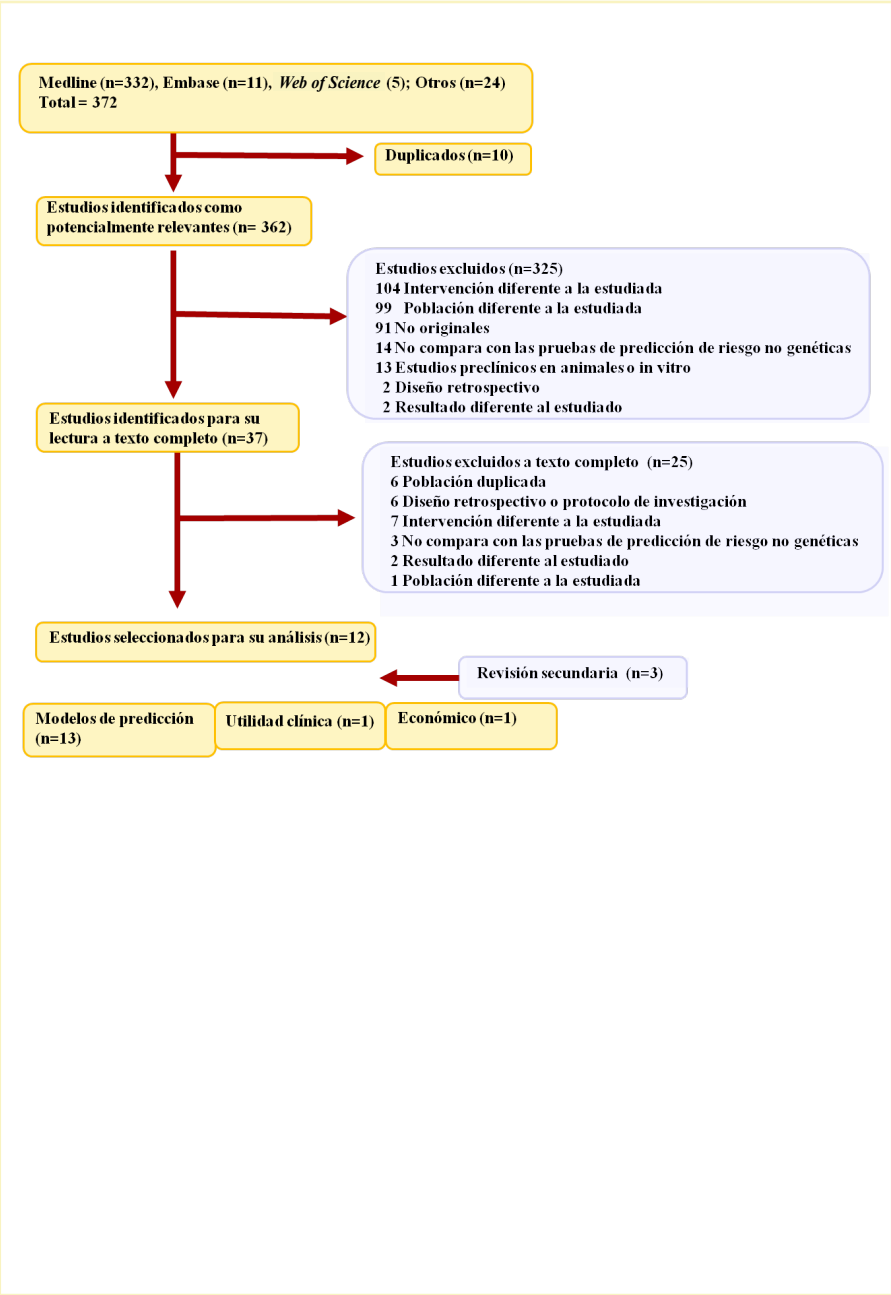
#16 #13 OR #15 Refinado por: [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE) AND [excluyendo] TIPOS DE DOCUMENTOS: (ABSTRACT OR MEETING)

Cochrane Library

Fecha lanzamiento búsqueda: 15 enero 2019

- #1 MeSH descriptor: [Genetic Testing] explode all trees
- #2 genetic NEAR/3 (test* or screen*):ti,ab
- #3 ((risk* NEAR/2 predict*) AND (Genetic* or genom*)):ti,ab
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 MeSH descriptor: [Risk Factors] explode all trees
- #6 (risk* NEAR/4 factor*):ti,ab
- #7 #5 or #6
- #8 MeSH descriptor: [Genetic Predisposition to Disease] explode all trees
- #9 ((genetic or genomic) NEAR/2 (risk* or predict* or predisposit* or susceptib* or prognos*)):ti,ab
- #10 #8 or #9
- #11 MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees
- #12 ((cardiovasc* or cardiac* or heart or coronary) NEAR/5 (disease* or syndrom* or disorder*)):ti,ab
- #13 ((Ischemi* or ischaemi* or attack* or infarct* or fail*) NEAR/3 (myocardi* or heart or cardiac or coronary)):ti,ab
- #14 (stroke or angina* or arrhythmia* or cardiomyopath* or aneurism or aneurysm):ti,ab
- #15 ((ventricular or auricular) NEAR/3 (function or dysfunction)):ti,ab
- #16 ((aort* NEAR/3 disease*) or Angiodysplasia* or angiopathy or (venous NEAR/2 insufficienc*) or (vasculit* or angiit*) or ((vascular or vessel or arterial or blood) NEAR/2 (disease* or disorder* or pathology*)) or arteriopathy or vasculopathy or vasculopathia or (emboli* or thrombo*) or (hypertension or (high NEAR/2 blood NEAR/2 pressure)) or (arteriovenous NEAR/2 malformation*) or CHD):ti,ab
- #17 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
- #18 #4 and #7 and #10 and #17
- #19 MeSH descriptor: [Risk Assessment] explode all trees
- #20 (risk* NEAR/3 (assess* or evaluat* or estimat*)):ti,ab
- #21 #19 or #20
- #22 #18 and #21

Anexo 2. Diagrama de flujo.



Anexo 3. Referencias excluidas tras lectura a texto completo

Causas de exclusión	Referencia
Intervención diferente a la estudiada	De Haa HG, Bezemer ID, Doggen CJM, le Cessie S, Reitsma PH, Arellano AR, et al. Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. Blood. 2012;120:656-63.
	Gransbo K, Almgren P, Sjogren M, Smith JG, Engstrom G, Hedblad B, et al. Chormosome 9p21 genetic variation explains 13% of cardiovascular disease incidence but does not improve risk prediction. J Intern Med. 2013;274:233-40.
	Jarmul J, Pletcher MJ, Hassmiller LK, Wheeler SB, Weinberger M, Avery CL, et al. Cardiovascular genetic risk testing for targetin staten therapy in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: A cos-teffectiveness analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2018;11:e004171.
	Kolek MJ, Muehlschlegel JD, Bush WS, Parvez B, Murray KT, Stein CM, et al. Genetic and clinical risk prediction model for postoperative atrial fibrillation. Circ Arrhythm electrophysiol. 2015;8:25-31.
	Lim NK, Lee JY, Lee JY, Park HY, Cho MC. The role of genetic risk score in predicting the risk of hypertension in the korean population: korean genome and epidemiology study. PloS one. 2015;10:e0131603.
	Paynter NP, Chasman DI, Buring JE, Shiffman D, Cook NR, Ridker PM. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. Ann Intern Med. 2009;150:65-72.
	Shiffman D, O'Meara ES, Rowland CM, Luie JZ, Cushman M, Tracy RP, et al. The contribution of a 9p21.3 variant, a KIF6 variant, and c-reactive protein to predicting risk of myocardial infarction in a prospective study. BMC Cardiovas Disor. 2011;11:10.
Estudio con población contenida en otra publicación	Beaney KE, Cooper JA, Ullah Shahid S, Ahmed W, Qamar R, Drenos F, et al. Clinical utility of a coronary heart disease risk prediction gene score in UK healthy middle aged men and in the pakistani population. PloS one. 2015;10:e0130754.
	Bolton JL, Stewart MCW, Wilson JF, Anderson N, Price JF. Improvement in prediction of coronary heart disease risk over conventional risk factors using SNPs indentified in genome-wide association studies. PloS one. 2013;8:e57310.
	Elosua R, Lluís-Ganella C, Subirana I, Havulinna A, Lall K, Lucas G, et al. Cardiovascular risk factors and ischemic heart disease: is the confluence of risk factors greater tan the parts? A genetic approach. Circ Cardiovas Genet. 2016;9:379-86.
	Goldstein BA, Knowles JW, Salfati E, Ioannidis JPA, Assimes TL. Simple, standardized incorporation of genetic risk into non-genetic risk prediction tolos for complex traits: coronary heart disease as an example. Front genet. 2014;5:254
	Humphries SE, Cooper JA, Talmud PJ, Miller GJ. Candidate gene genotypes, along with conventional risk factor assessment, improve estimation of coronary heart disease risk in healthy UK men. Clin Chem. 2007;53:8-16.
	Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Rpatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. Arterioscler Thomb Vasc Biol. 2013;33:2261-6.

Causas de exclusión	Referencia
Diseño retrospectivo o protocolo de investigación	Chang X, Salim A, Dorajoo R, Han Y, Khor CC van Dam RM, et al. Utility of genetic and non-genetic risk factors in predicting coronary heart disease in Singaporean Chines. Eur j Prev Cardiolog. 2017;24:153-60.
	Joseph PG, Pare G, Asma S, Engert JC, Yusuf S, anand SS, et al. Impact of a genetic risk score on myocardial infaction risk across different ethnic populations. Can J Cardiol. 2016;32:1440-6.
	Kullo IJ, Jouni H, Olson JE, Montori VM, Bailey KR. Design of a randomized controlled trial of disclosing genomic risk of coronary heart disease: the myocardial infaction genes (MI-GENES) study. BMC Med Genomics. 2015;8:51.
	Morrison AC, Bare LA, Chambless LE, E.Ilis SG, Malloy M, Kane JP, et al. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Epidemiol. 2007;166:28-35.
	Tada H, Melander O, louie JZ, Catanese JJ, Rowland CM, Devlin JJ, et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. Eur Heart J. 2016;37:561-7.
	Vaarhorst AAM, Lu Y, Heijmans BT, Dolle MET, Bohringer S, Putter H, et al. Literature-based genetic risk scores for coronary heart disease: the Cardiovascular Registry Maastricht (CAREMA) prospective cohort study. Circ Cardiovas Genet. 2012;5:202-9.
No compara con pruebas de predicción de riesgo no genéticas	Glickman ME, Kao MF. Apo-E genotypes and cardiovascular diseases: a sensitivity study using cross-validators criteria. Biom J. 2005;47:541-53.
	Olfson E, Hartz S, Carere DA, Green RC, Roberts JS, Bierut LJ, et al. Implications of personal genomic testing for health behaviors: the case of smoking. Nicotine Tob Res. 2016;18:2273-7
	Vassy JL, Donelan K, Hivert MF, Green RC, Grant RW. Genetic susceptibility testing for chronic disease and intention for behavior change in healthy Young adults. J Community Genet. 2013;4:263-71.
Resultados diferentes a los estudiados	Fritz J, Shiffman D, Melander O, Tada H, Ulmer H. Metabolic mediators of the effects of family history and genetic risk score on coronary heart disease-findings from the Malmo Diet and Cancer Study. J Am Heart Assoc. 2017;6.
	Middlemass JB, Yazdani MF, Kai J, Standen PJ, Qureshi N. Introducing genetic testing for cardiovascular disease in primary care: a qualitative study. Br J Gen Pract. 2014;64:e282-9.
Población diferente a la estudiada	Everett BM, Cook NR, Conen D, Chasman DI, Ridker PM, Albert CM. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction. Eur Heart J. 2013;34:2243-51.

Anexo 4. Factores genéticos empleados en los modelos de predicción y en el ensayo clínico sobre utilidad de los mismos.

Factores genéticos incluidos en los modelos de predicción de riesgo cardiovascular analizados.				
SNP (número rs)	Estudio GWAS de procedencia	Cromosoma	gen	Alelo de riesgo
rs4845625	CARDIoGRAMplusC4D	1	IL6R	T/C
rs602633	CARDIoGRAMplusC4D	1	SORT1	G/A
rs11206510	CARDIoGRAMplusC4D	1	PCSK9	T/C
rs17114036	CARDIoGRAMplusC4D	1	PPAP2B	A/G
rs17464857	CARDIoGRAMplusC4D	1	MIA3	T/C
rs10797416	CARDIoGRAMplusC4D	1	ND	T/C
rs1490738	CARDIoGRAMplusC4D	1	ND	A/C
rs4268379	CARDIoGRAMplusC4D	1	ND	T/C
rs12127701	CARDIoGRAMplusC4D	1	ND	A/G
rs7515901	CARDIoGRAMplusC4D	1	ND	C/T
rs11806316	CARDIoGRAMplusC4D	1	ND	G/A
rs11204666	CARDIoGRAMplusC4D	1	ND	C/T
rs12125501	CARDIoGRAMplusC4D	1	ND	G/A
rs6700559	CARDIoGRAMplusC4D	1	ND	C/T
rs2292096	CARDIoGRAMplusC4D	1	ND	G/A
rs2820315	CARDIoGRAMplusC4D	1	ND	T/C
rs880315	ND	1	CASZ1	C/T
rs17030613	ND	1	MOV10	C/A
rs10745332	ND	1	MOV10	A/G
rs1561198	CARDIoGRAMplusC4D	2	VAMP5-VAMP8-GGCX	A/G
rs2252641	CARDIoGRAMplusC4D	2	ZEB2-AC074093.1	G/A
rs6725887	CARDIoGRAMplusC4D	2	WDR12	C/T
rs515135	CARDIoGRAMplusC4D	2	APOB	G/C
rs6544713	CARDIoGRAMplusC4D	2	ABCG5-ABCG8	T/C
rs16986953	CARDIoGRAMplusC4D	2	ND	A/G
rs7561273	CARDIoGRAMplusC4D	2	ND	A/G

Factores genéticos incluidos en los modelos de predicción de riesgo cardiovascular analizados. Continuación.

SNP (número rs)	Estudio GWAS de procedencia	Cromosoma	gen	Alelo de riesgo
rs10495907	CARDIoGRAMplusC4D	2	ND	A/G
rs16849225	ND	2	FIGN	C/T
rs816889	CARDIoGRAMplusC4D	2	ND	G/A
rs2351524	CARDIoGRAMplusC4D	2	ND	T/C
rs2571445	CARDIoGRAMplusC4D	2	ND	A/G
rs4566357	CARDIoGRAMplusC4D	2	ND	A/G
rs11718455	CARDIoGRAMplusC4D	3	ND	C/T
rs11710224	CARDIoGRAMplusC4D	3	ND	C/G
rs7642590	CARDIoGRAMplusC4D	3	ND	A/G
rs11916151	CARDIoGRAMplusC4D	3	ND	T/A
rs1393786	CARDIoGRAMplusC4D	3	ND	A/C
rs4301033	CARDIoGRAMplusC4D	3	ND	A/G
rs9818870	CARDIoGRAMplusC4D	3	MRAS	T/C
rs824030	ND	3	SLC4A7	A/G
rs9815354	ND	3	ULK4	A/G
rs9810888	ND	3	CACNA1D	G/T
rs7692387	CARDIoGRAMplusC4D	4	GUCY1A3	G/A
rs1878406	CARDIoGRAMplusC4D	4	EDNRA	T/C
rs17655141	CARDIoGRAMplusC4D	4	ND	A/G
rs17083481	CARDIoGRAMplusC4D	4	ND	T/C
rs17087335	CARDIoGRAMplusC4D	4	ND	T/G
rs7356185	CARDIoGRAMplusC4D	4	ND	T/C
rs1429141	CARDIoGRAMplusC4D	4	ND	T/C
rs4469055	CARDIoGRAMplusC4D	4	ND	G/C
rs6841581	CARDIoGRAMplusC4D	4	ND	A/G
rs4690974	CARDIoGRAMplusC4D	4	ND	C/T
rs2200733	CARDIoGRAMplusC4D	4	ND	T
rs1902859	ND	4	FGF5	C/T
rs6825911	ND	4	ENPEP	C/T
rs13143871	ND	4	GUCY1A3	T/C
rs2736100	CARDIoGRAMplusC4D	5	ND	A/C
rs10051876	CARDIoGRAMplusC4D	5	ND	C/T

Factores genéticos incluidos en los modelos de predicción de riesgo cardiovascular analizados. Continuación.

SNP (número rs)	Estudio GWAS de procedencia	Cromosoma	gen	Alelo de riesgo
rs246600	CARDIoGRAMplusC4D	5	ND	T/C
rs273909	CARDIoGRAMplusC4D	5	SLC22A4-SLC22A5	G/T
rs1173766	ND	5	NPR3	C/T
rs9369640	CARDIoGRAMplusC4D	6	PHACTR1	A/C
rs12190287	CARDIoGRAMplusC4D	6	TCF21	C/G
rs2048327	CARDIoGRAMplusC4D	6	SLC22A3-LPAL2-LPA	C/T
rs4252120	CARDIoGRAMplusC4D	6	PLG	T/C
rs10947789	CARDIoGRAMplusC4D	6	KCNK5	T/C
rs12205331	CARDIoGRAMplusC4D	6	ANKS1A	C/T
rs3798220	CARDIoGRAMplusC4D	6	SLC22A3-LPAL2-LPA	C/T
rs2294461	CARDIoGRAMplusC4D	6	ND	C/T
rs9472428	CARDIoGRAMplusC4D	6	ND	A/G
rs883947	CARDIoGRAMplusC4D	6	ND	C/T
rs12526453	CARDIoGRAMplusC4D	6	PHACTR1	C/G
rs13211739	CARDIoGRAMplusC4D	6	ND	G/A
rs1321309	CARDIoGRAMplusC4D	6	ND	A/G
rs3778448	CARDIoGRAMplusC4D	6	ND	G/A
rs4613862	CARDIoGRAMplusC4D	6	ND	A/C
rs17062853	CARDIoGRAMplusC4D	6	ND	T/G
rs12663498	CARDIoGRAMplusC4D	6	ND	C/T
rs6926458	CARDIoGRAMplusC4D	6	ND	A/G
rs6922269	CARDIoGRAMplusC4D	6	MTHFD1L	A
rs1247351	CARDIoGRAMplusC4D	6	ND	C/T
rs1799945	ND	6	HFE	G/C
rs9266359	ND	6	HLA-B	C/T
rs2021783	ND	6	CP21A2	C/T
rs11556924	CARDIoGRAMplusC4D	7	ZC3HC1	C/T
rs12539895	CARDIoGRAMplusC4D	7	7q22	A/C
rs2023938	CARDIoGRAMplusC4D	7	HDAC9	C/T
rs972158	CARDIoGRAMplusC4D	7	ND	T/G
rs217	CARDIoGRAMplusC4D	7	ND	T/C
rs1167800	CARDIoGRAMplusC4D	7	ND	A/G

Factores genéticos incluidos en los modelos de predicción de riesgo cardiovascular analizados. Continuación.

SNP (número rs)	Estudio GWAS de procedencia	Cromosoma	gen	Alelo de riesgo
rs2395858	CARDIoGRAMplusC4D	7	ND	G/T
rs4591971	CARDIoGRAMplusC4D	7	ND	A/G
rs10237377	CARDIoGRAMplusC4D	7	ND	G/T
rs264	CARDIoGRAMplusC4D	8	LPL	G/A
rs6984210	CARDIoGRAMplusC4D	8	ND	G/C
rs17485781	CARDIoGRAMplusC4D	8	ND	C/A
rs2954029	CARDIoGRAMplusC4D	8	TRIB1	A/T
rs3217992	CARDIoGRAMplusC4D	9	DCKN2BAS	T/G
rs579459	CARDIoGRAMplusC4D	9	ABO	C/T
rs10962774	CARDIoGRAMplusC4D	9	ND	G/T
rs16905599	CARDIoGRAMplusC4D	9	ND	G/A
rs10965228	CARDIoGRAMplusC4D	9	ND	A/G
rs1333049	CARDIoGRAMplusC4D	9	CDKN2BAS1	C/G
rs495828	CARDIoGRAMplusC4D	9	ND	T/G
rs2505083	CARDIoGRAMplusC4D	10	KIAA1462	C/T
rsG	CARDIoGRAMplusC4D	10	CXCL12	G/A
rs2246833	CARDIoGRAMplusC4D	10	LIPA	T/C
rs11203042	CARDIoGRAMplusC4D	10	LIPA	T/C
rs501120	CARDIoGRAMplusC4D	10	CXCL12	T/G
rs12413409	CARDIoGRAMplusC4D	10	CYP17A1-CNNM2-NT5C2	G/A
rs11238956	CARDIoGRAMplusC4D	10	ND	C/T
rs17155842	CARDIoGRAMplusC4D	10	ND	C/T
rs3748242	CARDIoGRAMplusC4D	10	ND	T/C
rs7074064	CARDIoGRAMplusC4D	10	ND	C/T
rs11191447	CARDIoGRAMplusC4D	10	ND	C/T
rs12765878	CARDIoGRAMplusC4D	10	ND	C/T
rs2047009	CARDIoGRAMplusC4D	10	CXCL12	C/A
rs4409766	ND	10	CYP17A1	T/C
rs974819	CARDIoGRAMplusC4D	11	PDGFD	T/G
rs9326246	CARDIoGRAMplusC4D	11	ZNF259-APOA5-Apoa1	C/G
rs93139	CARDIoGRAMplusC4D	11	ND	C/T
rs7116641	CARDIoGRAMplusC4D	11	ND	G/T

Factores genéticos incluidos en los modelos de predicción de riesgo cardiovascular analizados. Continuación.

SNP (número rs)	Estudio GWAS de procedencia	Cromosoma	gen	Alelo de riesgo
rs12801636	CARDIoGRAMplusC4D	11	ND	G/A
rs590121	CARDIoGRAMplusC4D	11	ND	T/G
rs606452	CARDIoGRAMplusC4D	11	ND	C/A
rs683800	CARDIoGRAMplusC4D	11	ND	T/C
rs4757391	ND	11	SOX6	C/T
rs3184504	CARDIoGRAMplusC4D	12	SH2B3	T/C
rs4762911	CARDIoGRAMplusC4D	12	ND	A/G
rs4149033	CARDIoGRAMplusC4D	12	ND	G/A
rs2681472	CARDIoGRAMplusC4D	12	ND	G/A
rs6490029	CARDIoGRAMplusC4D	12	ND	G/A
rs3809274	CARDIoGRAMplusC4D	12	ND	G/C
rs17630235	CARDIoGRAMplusC4D	12	ND	A/G
rs2891403	CARDIoGRAMplusC4D	12	ND	A/G
rs2244608	CARDIoGRAMplusC4D	12	ND	G/A
rs11057841	CARDIoGRAMplusC4D	12	ND	T/C
rs12425791	CARDIoGRAMplusC4D	12	NINJ2	A
rs17249754	ND	12	ATP2B1	G/A
rs11066280	ND	12	ALDH2	T/A
rs1991391	ND	12	TBX3-TBX5	G/A
rs35444	ND	12	TBX3	A/G
rs11067763	ND	12	MED13L	A/G
rs4773144	CARDIoGRAMplusC4D	13	COL4A1-COL4A2	G/A
rs9319428	CARDIoGRAMplusC4D	13	FLT1	A/G
rs9515203	CARDIoGRAMplusC4D	13	COL4A1-COL4A2	T/C
rs9316753	CARDIoGRAMplusC4D	13	ND	C/A
rs10507753	CARDIoGRAMplusC4D	13	ND	T/C
rs11617955	CARDIoGRAMplusC4D	13	ND	T/A
rs7139492	CARDIoGRAMplusC4D	13	ND	C/T
rs12873154	CARDIoGRAMplusC4D	13	ND	G/A
rs11619057	CARDIoGRAMplusC4D	13	ND	T/C
rs9515201	CARDIoGRAMplusC4D	13	ND	A/C
rs10507391	CARDIoGRAMplusC4D	13	ALOX5AP	A/T

Factores genéticos incluidos en los modelos de predicción de riesgo cardiovascular analizados. Continuación.

SNP (número rs)	Estudio GWAS de procedencia	Cromosoma	gen	Alelo de riesgo
rs17222842	CARDIoGRAMplusC4D	13	ALOX5AP	G/A
rs9315050	CARDIoGRAMplusC4D	13	ALOX5AP	G/A
rs17216473	CARDIoGRAMplusC4D	13	ALOX5AP	G/A
rs2895811	CARDIoGRAMplusC4D	14	HHIPL1	C/T
rs2146238	CARDIoGRAMplusC4D	14	ND	G/T
rs7173743	CARDIoGRAMplusC4D	15	ADAMTS7	T/C
rs17514846	CARDIoGRAMplusC4D	15	FURIN-FES	A/C
rs6494488	CARDIoGRAMplusC4D	15	ND	A/G
rs11072794	CARDIoGRAMplusC4D	15	ND	T/C
rs7181240	CARDIoGRAMplusC4D	15	ND	G/A
rs2880765	CARDIoGRAMplusC4D	15	ND	A/T
rs2521501	CARDIoGRAMplusC4D	15	ND	T/A
rs7496815	CARDIoGRAMplusC4D	15	ND	A/G
rs12936587	CARDIoGRAMplusC4D	17	RAI1-PEMT-RASD1	G/A
rs15563	CARDIoGRAMplusC4D	17	UBE2Z	C/T
rs2281727	CARDIoGRAMplusC4D	17	SMG6	G/T
rs4299203	CARDIoGRAMplusC4D	17	ND	G/T
rs2071167	CARDIoGRAMplusC4D	17	ND	C/T
rs16948048	CARDIoGRAMplusC4D	17	ND	G/A
rs4793721	CARDIoGRAMplusC4D	17	ND	C/T
rs2070783	CARDIoGRAMplusC4D	17	ND	G/A
rs4410190	CARDIoGRAMplusC4D	18	ND	T/C
rs1122608	CARDIoGRAMplusC4D	19	LDLR	G/T
rs2075650	CARDIoGRAMplusC4D	19	TOMM40	G/A
rs445925	CARDIoGRAMplusC4D	19	ApoE-ApoC1	C/T
rs892115	CARDIoGRAMplusC4D	19	ND	G/T
rs17318596	CARDIoGRAMplusC4D	19	ND	A/G
rs2288911	CARDIoGRAMplusC4D	19	ND	T/G
rs8111989	CARDIoGRAMplusC4D	19	ND	C/T
rs6088638	CARDIoGRAMplusC4D	20	ND	C/T
rs867186	CARDIoGRAMplusC4D	20	ND	A/G
rs1887320	ND	20	JAG1	A/G

Factores genéticos incluidos en los modelos de predicción de riesgo cardiovascular analizados. Continuación.

SNP (número rs)	Estudio GWAS de procedencia	Cromosoma	gen	Alelo de riesgo
rs9982601	CARDIoGRAMplusC4D	21	KCNE2	T/C
rs2832227	CARDIoGRAMplusC4D	21	ND	G/A
rs1034565	CARDIoGRAMplusC4D	22	ND	T/C
rs9608859	CARDIoGRAMplusC4D	22	ND	C/T
rs646776	CARDIoGRAMplusC4D	ND	ND	T
rs10953541	CARDIoGRAMplusC4D	ND	Intergenic	C
rs964184	CARDIoGRAMplusC4D	ND	APOA4, APOC3, APOA1	ND
rs3900940	CARDIoGRAMplusC4D	ND	MYH15	ND
rs1010	CARDIoGRAMplusC4D	ND	VAMP8	ND
rs7439293	CARDIoGRAMplusC4D	ND	PALLD	ND
rs2298566	CARDIoGRAMplusC4D	ND	SNX19	ND
rs4977574	CARDIoGRAMplusC4D	ND	ND	G
rs1529729	CARDIoGRAMplusC4D	ND	LDLR	T/C
rs3890182	CARDIoGRAMplusC4D	ND	ABCA1	G/A
rs1800775	CARDIoGRAMplusC4D	ND	CETP	C/A
rs1800588	CARDIoGRAMplusC4D	ND	LIPC	C/T
rs2259816	CARDIoGRAMplusC4D	ND	HNF1A	T
rs599839	CARDIoGRAMplusC4D	ND	SORT1-CELSR2-PSRC1	A
rs1412444	CARDIoGRAMplusC4D	ND	LIPA	T
rs3825807	CARDIoGRAMplusC4D	ND	ADAMTS7 -RPL21P116	T
rs216172	CARDIoGRAMplusC4D	ND	SMG6	C
rs46522	CARDIoGRAMplusC4D	ND	UBE2Z/GIP/ATP5G1/ SNF8	T
rs17609940	CARDIoGRAMplusC4D	ND	ANKS1A	G
rs17465637	CARDIoGRAMplusC4D	ND	MIA3	C
rs1746048	CARDIoGRAMplusC4D	ND	CXCL12	C
rs10455872	CARDIoGRAMplusC4D	ND	LPA	G
rs7412	CARDIoGRAMplusC4D	ND	APOE	C
rs429358	CARDIoGRAMplusC4D	ND	APOE	C
rs11591147	CARDIoGRAMplusC4D	ND	PCSK9	G
rs10757274	CARDIoGRAMplusC4D	ND	DCKN2A/9p21	G
rs328	CARDIoGRAMplusC4D	ND	LPL	C

Factores genéticos incluidos en los modelos de predicción de riesgo cardiovascular analizados. Continuación.

SNP (número rs)	Estudio GWAS de procedencia	Cromosoma	gen	Alelo de riesgo
rs7025486	CARDIoGRAMplusC4D	ND	DAB21P	A
rs1801177	CARDIoGRAMplusC4D	ND	LPL	A
rs662799	CARDIoGRAMplusC4D	ND	APOA5	G
rs708272	CARDIoGRAMplusC4D	ND	CETP	C
rs4341	CARDIoGRAMplusC4D	ND	ACE	G
rs1799983	CARDIoGRAMplusC4D	ND	NOS3	G
rs693	CARDIoGRAMplusC4D	ND	APOB	A/G
rs4420638	CARDIoGRAMplusC4D	ND	APOE	A/G
rs12654264	CARDIoGRAMplusC4D	ND	HMGCR	A/T

Estudio CARDIoGRAMplus: CardiogramplusC4D Consortium. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. Nat Genet. 2013;45:25-33.

