



Modelo predictivo del desarrollo de cardiopatía hipertensiva basado en factores de riesgo

ENTIDAD EJECUTORA PRINCIPAL: Hospital Provincial General Universitario Carlos Manuel de Céspedes. Granma, Cuba

AUTOR PRINCIPAL: Alexis Álvarez Aliaga

Otros autores: Julio César González Aguilera, Liliana del Rosario Maceo Gómez, Alexis Suárez Quesada

Filiación: Hospital Provincial General Universitario Carlos Manuel de Céspedes. Granma, Cuba

RESUMEN

Palabras clave

hipertensión; cardiopatía hipertensiva; factores de riesgo; modelos predictivos

Los modelos de predicción cardiovascular son herramientas útiles para estratificar su riesgo. La elevada morbilidad y mortalidad por cardiopatía hipertensiva hace necesario emplear estos instrumentos para predecir el riesgo de enfermar. El objetivo aquí fue evaluar la capacidad de un modelo basado en factores de riesgo para predecir la aparición de cardiopatía hipertensiva en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial esencial en los 10 años siguientes. Realizamos un estudio prospectivo de cohorte en pacientes hipertensos, atendidos en la consulta especializada de hipertensión arterial de la policlínica de especialidades del Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes del municipio Bayamo, Cuba, desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2009. Resultados: En la muestra de estimación se obtuvo un área bajo la curva característica operativa del receptor para la predicción de cardiopatía hipertensiva de 0,985 (intervalo de confianza: 0,980-0,990; $p < 0,0005$). En la muestra de validación el área bajo la curva fue de 0,963 (intervalo de confianza: 0,953-0,973; $p < 0,0005$), la calibración del modelo también fue adecuada en esta muestra ($p = 0,863$). Se obtuvo un modelo útil como instrumento de vigilancia clínica y epidemiológica, que permitió identificar sujetos con mayor probabilidad de enfermar y estratificar su riesgo a los 10 años.

Entre las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial (HTA) sobresale. Posee una alta prevalencia en la población y en particular, después de los 60 años de edad en individuos de ambos géneros. Es, además, uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y causa directa de gran parte de la mortalidad y de la morbilidad en los países desarrollados.⁽¹⁾

La afección a órganos diana por HTA que presenta mayor morbilidad y mortalidad es la cardiopatía hipertensiva. Esta se define como un complejo y variable conjunto de efectos que provoca en el corazón la elevación crónica de la presión arterial, y se caracteriza por la presencia de hipertrofia ventricular izquierda o disfunción ventricular diastólica o sistólica, de isquemia miocárdica y de alteraciones del ritmo cardíaco.⁽¹⁻³⁾

Aunque se conoce la importancia de la sobrecarga hemodinámica que ocasiona la HTA en el desarrollo de la cardiopatía hipertensiva, también existen procesos patológicos mediados por hormonas, factores de crecimiento, citocinas y otras moléculas que, al accionar sobre el miocardio de un paciente hipertenso, pueden explicar el desarrollo de la cardiopatía.⁽⁴⁾

Por otra parte, el papel etiológico que desempeña uno u otro factor de riesgo cardiovascular es un tema de interés médico en la actualidad, porque existen diferencias en determinados patrones culturales, epidemiológicos y clínicos, que pueden hacer variar su expresión en latitudes y poblaciones diferentes⁽²⁻⁴⁾ y originar dudas sobre cuál es la verdadera influencia de cada factor en uno u otro ámbito.

Asimismo, estos factores riesgo pueden emplearse en el diseño y la validación de modelos de predicción; lo cuales cada vez adquieren mayor importancia, en la literatura médica, dada su utilidad en la atención a los pacientes.⁽⁵⁾

En la actualidad se dispone de escalas para predecir el riesgo cardiovascular global. Entre ellas, las más utilizadas son la de Framingham,⁽⁶⁾ la función matemática SCORE⁽⁷⁾ y la QRISK,⁽⁸⁾ aunque existen otras con varias limitaciones. Consideramos que en el futuro las ecuaciones para predecir el riesgo cardiovascular deberán individualizarse por entidades y no considerarse como equivalentes de riesgo para todo el espectro de estas enfermedades porque, aunque tienen aspectos fisiopatológicos comunes, no tienen igual incidencia ni prevalencia.

En este sentido debemos enfatizar que, si bien existen modelos para estimar el riesgo cardiovascular global, emplearlo en función de la cardiopatía hipertensiva no parece coherente. Esta comparte varios factores de riesgo con el resto de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, algunas son a causa de hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y trastornos de la conducción. Estas formas clínicas están presentes en la cardiopatía hipertensiva, pero es necesario evitar fenómenos de confusión.

En consecuencia, esta investigación tuvo como objetivo evaluar la capacidad de un modelo basado en factores de riesgo para predecir la aparición de cardiopatía hipertensiva en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial esencial en los 10 años siguientes.

Realizamos un estudio prospectivo de cohorte en pacientes hipertensos atendidos en la consulta especializada de HTA de la policlínica de especialidades del Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes, del municipio Bayamo, Cuba, desde el 1.º de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2009. Los enfermos atendidos tuvieron 4 consultas por año.

Los pacientes que integraron el estudio procedían del registro de la consulta especializada de HTA del centro hospitalario, a la que habían llegado, a su vez, por remisión de los especialistas responsables de las consultas de HTA de cada área de salud (atención primaria). Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio, fueron seleccionados durante los dos años previos al inicio de la investigación. La cohorte comenzó a evaluarse el 1 de enero del 2000.

Utilizamos el modelo de riesgos proporcionales de Cox con todas las variables independientes, se estimaron los coeficientes de regresión (β), el error estándar de cada coeficiente (ES). Se probó la significación de cada coeficiente con el estadígrafo de Wald y la prueba Ji cuadrado correspondiente. Se estimaron, además, los cocientes de riesgo (*hazard ratio*, HR) como $\exp(B)$ con intervalo de confianza (IC) del 95 %. La función permitió modelar el riesgo de la ocurrencia de la cardiopatía hipertensiva en cada instante del tiempo en función de diferentes covariables. Los HR estiman cuántas veces mayor es el riesgo de desarrollar cardiopatía hipertensiva en expuestos con respecto a no expuestos de cada variable, a la vez que se controlan todas las demás.

Resultados

En la tabla 1 se muestra el resultado del análisis antes citado, y se evidencia la relación de cada variable sobre la probabilidad de desarrollo de la cardiopatía hipertensiva en años, a la vez que se controlan todas las demás.

Quedó demostrado el lugar que ocupan los efectos propios de la hipertensión arterial, la presencia de microalbuminuria y edad avanzada como los factores de mayor asociación con el riesgo de desarrollar la cardiopatía hipertensiva; sin embargo, la obesidad, el sedentarismo y los triglicéridos no constituyeron factores de riesgo independiente. Estos hechos sugieren que, a pesar de tener importancia en el pronóstico del paciente hipertenso, la estrecha relación con otros factores hace que sus efectos patológicos independientes quedaran menos visibles que otros factores con mayor fuerza de asociación.

Con estos resultados se prueba el valor patogénico para el desarrollo de la cardiopatía hipertensiva, no solo de los factores hemodinámicos (HTA *per se*), sino también de los factores no hemodinámicos.⁽⁹⁾

Posteriormente, la muestra se dividió de forma aleatoria en dos partes iguales. Una sirvió para realizar el análisis multivariado y estimar la función de regresión logística binaria. La otra parte (grupo de validación, con el restante 50 % de los pacientes del estudio), se utilizó para validar el modelo estimado. Este proceso se realizó con el algoritmo incluido en el paquete estadístico SPSS v. 22.0 para Windows.

Tabla 1. Resultados de la aplicación del modelo de Cox multivariado

Variables	* β	†ES	Valor de p	HR	IC al 95%	
					Inferior	Superior
No control de HTA	0,704	0,101	<0,005	2,022	1,659	2,465
Estadio 2 de HTA	0,700	0,082	<0,005	2,015	1,715	2,366
Microalbuminuria	0,619	0,080	<0,005	1,857	1,587	2,174
Edad mayor de 60 años	0,480	0,084	<0,005	1,616	1,369	1,906
Tiempo de evolución de la HTA >15 años	0,368	0,081	<0,005	1,444	1,232	1,694
Colesterol >4,8 mmol/l	0,364	0,081	<0,005	1,439	1,227	1,686
Proteína C reactiva >4 mg/l	0,306	0,084	<0,005	1,358	1,151	1,602
HDL < de 1,5 mmol/l	0,294	0,097	0,003	1,341	1,108	1,623
Hábito de fumar	0,229	0,022	<0,005	1,257	1,205	1,311
Glucemia >5 mmol/l	0,164	0,034	<0,005	1,178	1,102	1,261
Exceso de sal en la dieta	0,129	0,040	0,001	1,138	1,053	1,230
Colesterol/HDL >4	0,045	0,010	<0,005	1,047	1,025	1,068
Creatinina > 80 μ mol/l	0,005	0,001	<0,005	1,005	1,002	1,007
Ácido úrico > 350 μ mol/l	0,002	0,000	<0,005	1,002	1,001	1,003
Obesidad	0,130	0,083	0,117	1,139	0,968	1,341
Sedentarismo	0,047	0,088	0,593	1,048	0,882	1,247
Triglicéridos > 1,7 mmol/l	0,031	0,054	0,568	1,031	0,928	1,147

HR: Razón de riesgos. IC al 95%: Intervalo de confianza del 95%

*Coeficientes estimados del Modelo.

†Error estándar de los coeficientes.

Modelo multivariable (50 % de la muestra)

Con las variables que constituyeron factores de riesgo en el análisis univariado,⁽⁹⁾ se empleó la regresión logística binaria. Así, se evaluó la influencia independiente de cada variable en la probabilidad de desarrollar la cardiopatía hipertensiva, a la vez que se controlaban todas las demás. El ajuste de la función de regresión se realizó por el método de máxima verosimilitud. Se aplicó también el estadístico de bondad de ajuste Ji cuadrado de Hosmer y Lemeshow, si la probabilidad asociada al estadígrafo de la prueba era mayor de 0,05, se consideró que el modelo ajustaba a los datos.

Con la otra muestra se validó la función de riesgo estimada. En particular, se valida la capacidad del modelo para discriminar entre los que desarrollan y no desarrollan cardiopatía hipertensiva.

Para determinar la capacidad discriminativa del modelo en ambas muestras (estimación y validación), se estimó la curva característica operativa del receptor (COR) con la variable probabilidad de desarrollar cardiopatía hipertensiva como criterio de verdad, el área bajo la curva se estimó con intervalo del 95 % de confianza. También se evaluó la calibración del

modelo en ambas muestras, mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow.

Se puso de manifiesto que con solo 13 variables era suficiente para un ajuste adecuado del modelo (tabla 2).

La capacidad discriminativa del modelo en la muestra de estimación fue adecuada (área bajo la curva COR de 0,985; $p = 0,000$). La calibración se midió por el estadístico de bondad de ajuste Ji cuadrado, que mostró que el modelo ajusta a los datos ($p = 0,907$).

Demostración de la validez del modelo (muestra de validación)

En la figura 1 se observa la validez del modelo (capacidad de discriminación). El área bajo la curva COR fue de 0,963 lo que indica buena capacidad del modelo para predecir el riesgo de desarrollar la cardiopatía hipertensiva.

La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos, según algunos puntos de corte, se representan en la tabla 3. Los valores predictivos negativos tan elevados indican la baja probabilidad del que modelo clasifique de bajo riesgo a un paciente que desarrolle la cardiopatía hipertensiva.

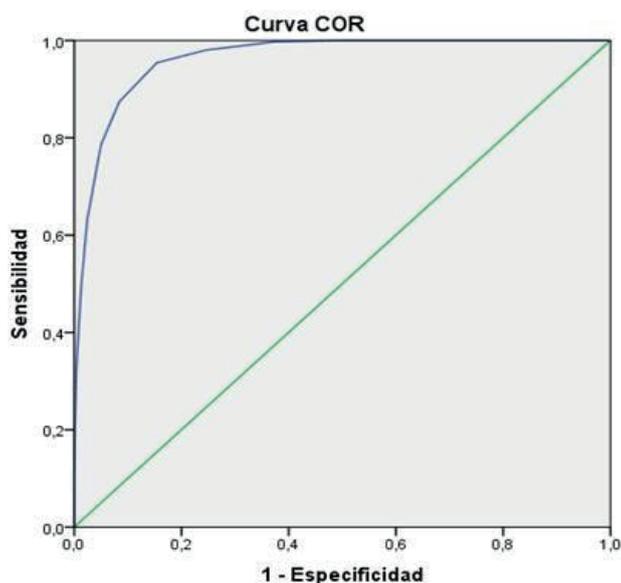
Tabla 2. Modelo de regresión logística multivariada: muestra de estimación

Variables (paso 6)	*β	Error estándar	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Proteína C reactiva >4 mg/l	2,494	0,296	<0,0005	12,111	6,776	21,649
No control de la HTA	1,917	0,284	<0,0005	6,803	3,901	11,864
Estadio 2 de la HTA	1,890	0,279	<0,0005	6,618	3,833	11,425
Colesterol >4,8 mmol/l	1,889	0,274	<0,0005	6,612	3,867	11,303
Microalbuminuria	1,789	0,270	<0,0005	5,986	3,529	10,153
Tiempo de evolución de la HTA >15 años	1,696	0,276	<0,0005	5,452	3,177	9,356
Edad mayor de 60 años	1,578	0,286	<0,0005	4,843	2,765	8,482
HDL <1,5 mmol/l	1,499	0,267	<0,0005	4,477	2,655	7,550
Hábito de fumar	1,399	0,273	<0,0005	4,049	2,373	6,910
Glucemia >5 mmol/l	1,111	0,266	<0,0005	3,037	1,805	5,111
Hábito de fumar	0,944	0,280	0,001	2,571	1,485	4,452
Creatinina >80 μmol/l	1,082	0,289	<0,0005	2,951	1,675	5,199
Ácido úrico >350 μmol/l	0,659	0,268	0,014	1,934	1,143	3,272
Constante	-29,971	2,147	<0,0005	0,000		

*β: Coeficiente estimado del modelo de regresión que expresa la probabilidad de enfermar.
 HTA: hipertensión arterial.
 HDL: lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 3. Análisis de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, según algunos puntos de corte: muestra de validación

Puntos de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Razón de verisimilitud positiva	Razón de verisimilitud negativa
0,7	98,86	76,75	67,98	99,26	4,25	0,01
0,8	96,00	83,88	74,83	97,67	5,96	0,05
0,9	78,57	95,01	88,71	89,88	15,74	0,23



Área	p	95% de intervalo de confianza asintótico	
		Límite inferior	Límite superior
0,963	<0,0005	0,953	0,973

Fig. 1. Capacidad discriminativa del modelo predictivo para el desarrollo de la cardiopatía hipertensiva (muestra de validación).

La prueba de Ji cuadrado indicó buena calibración del modelo ($p = 0,863$).

El aspecto novedoso radica en que el modelo es original y único para predecir el desarrollo de la cardiopatía hipertensiva. No reproducen ni complementan las escalas existentes de evaluación del riesgo cardiovascular.⁽¹⁰⁾

Su aporte científico está dado en la determinación del valor patogénico que tienen los factores identificados en el desarrollo de la cardiopatía hipertensiva, los cuales sirvieron de base para la obtención de un modelo que por tener adecuada capacidad de predicción pueden aplicarse en la práctica clínica diaria para vaticinar la aparición de la enfermedad objeto de investigación en los pacientes con HTA.

La significación práctica consiste en que se proporciona un modelo, basado en datos obtenidos de manera sencilla, con un mínimo de recursos y que pueden ser adaptados en cualquier circunstancia. Además, el empleo apropiado en los servicios de salud permitirá estimar el riesgo de desarrollo de la cardiopatía hipertensiva en los pacientes hipertensos con exactitud adecuada, no solo en la atención secundaria de salud, sino que puede extenderse a nivel primario.

Asimismo, en la presente investigación se seleccionaron puntos de corte de mayor sensibilidad y especificidad de las variables biológicas para predecir la enfermedad en la población objeto de estudio, los cuales deberían de tenerse en cuenta en el momento de evaluar a los pacientes hipertensos.

El impacto social del presente trabajo radica en la posibilidad de ofrecer a las unidades asistenciales de salud pública un modelo capaz de predecir el riesgo de cardiopatía hipertensiva y, en consecuencia, trazar nuevas de estrategias de identificación y seguimiento en la comunidad de los individuos con alta predisposición a desarrollar la cardiopatía. El conocimiento que se incorpora sobre los factores de riesgo permite imponer un tratamiento óptimo en aras de reducir el número de individuos con predisposición, y así disminuir la incidencia de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo

de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(10):880.e1-880.e64.

2. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20.
3. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res*. 2005 Mar;28(3):191-202.
4. Díez J, Frohlich ED. A translational approach to hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2010; 55:1- 8.
5. Steyerberg EW, Van Calster B, Pencina MJ. Performance measures for prediction models and markers: evaluation of predictions and classifications. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Sep;64(9):788-94.
6. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001 Jul 11;286(2):180-7.
7. Marshall T. The effect of blood pressure and cholesterol variability on the precision of Framingham cardiovascular risk estimation: a simulation study. *J Hum Hypertens*. 2010 Oct;24(10):631-8.
8. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007 Jul 21;335(7611):136-41.
9. Álvarez Aliaga A, González Aguilera JC, Maceo Gómez LR. Factors associated to hypertensive heart disease development: a prospective cohort study in Bayamo, Cuba. *Medwave*. 2016 Jul;16(6):6492. doi: 10.5867/medwave.2016.06.6492
10. Álvarez-Aliaga A, González-Aguilera JC, Maceo-Gómez LR, Suárez-Quesada Predictive model for the development of hypertensive cardiopathy: A prospective cohort study. *Medwave*. 2017 May; 17(4):6954 doi: 10.5867/medwave.2017.04.6954

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA

Alexis Álvarez Aliaga. Calle E núm. 7 entre 3 y 5. Reparto Carlos Manuel de Céspedes, Bayamo, Granma. Correo electrónico: alexis.grm@infomed.sld.cu