

¿Son necesarios los biomarcadores para la detección de pacientes de riesgo?

Agonista

JORGE TARTAGLIONE^{MTSAC, 1}

La estratificación de riesgo cardiovascular con el uso de factores de riesgo clásicos no puede explicar en forma completa el desarrollo de enfermedad cardiovascular en una comunidad; la mayoría de los pacientes que desarrollan enfermedad cardíaca presentan uno o ningún factor de riesgo, como tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes, el 43% presentan un factor de riesgo y el 20%, ninguno.

La predicción de riesgo se dificulta aún más en poblaciones jóvenes, ya que los factores convencionales disminuyen cuanto más temprano en la vida es el momento de aparición del evento. (1)

Mejorar el cálculo de riesgo tiene un valor clínico alto, tanto para predecir riesgo de enfermedad cardiovascular como para mejorar la meta de medidas preventivas. Esto también es dificultoso, ya que puntajes basados en factores de riesgo clásicos fallan en la detección de individuos en riesgo de accidente cerebrovascular o de enfermedad coronaria. Estudios prospectivos mostraron que el puntaje Framingham sobrestima el riesgo de accidente cerebrovascular y de enfermedad coronaria en determinadas poblaciones.

La curva ROC (*receiver operating characteristic curve*) constituye un recurso estadístico que considera las relaciones entre la sensibilidad y la especificidad de una prueba y su utilización suele resultar muy útil para evaluar la eficacia de una prueba diagnóstica en función de la sensibilidad y la especificidad correspondientes a distintos valores críticos de ella. Mostró que el valor predictivo del puntaje Framingham es pobre en mujeres, en personas añosas o con historia familiar precoz de enfermedad cardiovascular. (2)

Es por esto que se han evaluado nuevos biomarcadores para estratificar el riesgo de los pacientes, para reclasificarlos o para adecuar un tratamiento, tanto en prevención primaria como secundaria. Los biomarcadores son reactantes de fase aguda no específicos que se utilizan para identificación de riesgo, entre ellos fibrinógeno, proteína amiloide sérica A y proteína C reactiva (PCR), que aumentan en pacientes con ECV. (3-8)

Por otro lado, factores de riesgo establecidos no reflejan en forma directa daño miocárdico, disfunción del ventrículo izquierdo, falla renal o inflamación. Si se les agregaran biomarcadores que identifiquen es-

tas vías fisiopatológicas, tendríamos más información sobre riesgo de muerte y de enfermedad cardíaca.

El interés se incrementó luego de la publicación del estudio JUPITER, que mostró que la terapia con una estatina reduce el riesgo cardiovascular en pacientes con colesterol LDL bajo y PCR elevada. (9)

La PCR, la más estudiada, es un marcador pronóstico de riesgo cardiovascular independiente que en grandes grupos poblacionales se asocia con enfermedad coronaria. (4-10) El ensayo MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) fue el primero en observar la asociación significativa de los niveles de PCR con cardiopatía isquémica y muerte independiente del consumo del tabaco. Encontró que los sujetos aparentemente sanos y sin eventos isquémicos tenían una concentración plasmática de PCR de 2,0 mg/L *versus* 2,7 mg/L en los que sobrevivieron a un IAM y 3,34 mg/L en los fallecidos, con una diferencia entre el cuartil más alto y el más bajo de 2,8. (10)

En el estudio epidemiológico Physicians Health Study, la PCR en hombres de edad mediana aparentemente sanos se asocia en forma significativa con riesgo de infarto y de accidente cerebrovascular. (11)

En cuanto a su uso en prevención secundaria, sabemos que el colesterol no es el único factor a tratar y lo demuestra el estudio PROVE IT; en pacientes con síndrome coronario agudo, el tratamiento con estatinas produjo una disminución de LDL y de la PCR, lo que demuestra que cuanto más bajos estén los dos parámetros, menor será la tasa de eventos. (12)

Con estos datos se crea el puntaje de riesgo Reynolds que, a diferencia del de Framingham, incluye en el cálculo de riesgo la historia familiar y la PCR, que nos permite reclasificar casi al 40% de los pacientes con una gran implicación en el tratamiento preventivo. (13)

No sólo se ha estudiado la PCR; el péptido natriurético cerebral (BNP) es un fiel marcador de insuficiencia cardíaca y su magnitud puede reflejar la gravedad de la isquemia. Otro biomarcador en el que se ha incrementado el interés es la lipoproteína asociada con la fosfolipasa A-2 debido a que puede ser inhibida por ciertos fármacos. (14, 15)

El uso conjunto de biomarcadores, como PCR, BNP, albúmina urinaria, homocisteína y renina, permitió

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Prevención Médica y Calidad de Vida. Hospital Churrua-Visca

establecer un puntaje para predecir enfermedad y muerte. Las personas con un puntaje de múltiples marcadores elevado tuvieron un riesgo alto de muerte y de eventos cardiovasculares. De todos modos, es de destacar que el uso de este tipo de múltiples marcadores incrementó muy poco la posibilidad de clasificar en riesgo sobre los factores de riesgo convencionales. (16)

Un dato no menor es que con la utilización de biomarcadores podemos reclasificar a los pacientes de riesgo intermedio; en el Framingham, al incluir la PCR se reclasifican el 25% de los pacientes.

Toda esta evidencia nos permite analizar que son de utilidad en pacientes de riesgo intermedio, para reclasificarlos en pacientes de riesgo alto o bajo, en pacientes añosos, para decidir cuán agresivos debemos ser en prevención primaria, para la detección de grupos de riesgo y para el diseño de tratamientos más específicos.

De todos modos, por el momento, estamos muy lejos de poder utilizarlos masivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904.
2. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180-7.
3. Kannel Wb, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987;258:1183-6.
4. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331:417-24.
5. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141-212.
6. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331:417-24.
7. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141-212.
8. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1121-7.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
10. Kuller KH, Eichner JE, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991;134:1266-77.
11. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Russell PT, Nennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
13. Ridker P, Buring J, Rifai N, Cook N. Development and Validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. The Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-9.
14. Wang T, Larson M, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death. *N Engl Med* 2004;350:655-63.
15. Corson MA, Jones PH, Davidson MH. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker. *Am J Cardiol* 2008;101:41F-50F.
16. Wang T, Gona P, Larson M, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple Biomarker for the prediction of First Major Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-9.

Antagonista

MELINA HUERIN¹

*"No todo lo que brilla es oro,
ni todo lo que vale oro brilla."*

ANÓNIMO

Desde hace años, los factores de riesgo clásicos nos han permitido calificar el riesgo global individual en la práctica diaria de un modo relativamente aceptable; sin embargo, una gran proporción de individuos con eventos tienen uno o pocos factores de riesgo. Para mejorar la predicción de riesgo, piedra angular en la costo-efectividad de la prevención, creció el interés en

diferentes biomarcadores con la finalidad de categorizar mejor el riesgo e identificar a los individuos que tendrán eventos.

Es indiscutible que la inflamación constituye un escenario clínico probado en la génesis de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la pregunta no es si la inflamación desempeña o no un papel, sino si los biomarcadores son necesarios para la identificación de aquellos sujetos de forma más certera.

Como sabemos, los factores tradicionales forman parte de puntajes, como el de Framingham, que surgieron de cohortes en las cuales se eva-

¹ Jefa de Cardiología del Instituto Cardiovascular Lezica

Jefa de Rehabilitación Cardiovascular del Instituto Argentino del Diagnóstico y Tratamiento

Miembro de la Comisión Directiva del Consejo de Epidemiología y Prevención de la Sociedad Argentina de Cardiología

luó el impacto de diferentes variables en el riesgo cardiovascular.

Estos puntajes, simples y económicos, reflejan mejor a poblaciones de pacientes de edades intermedias y presentan falencias tanto en sujetos jóvenes como en añosos. Además, son menos precisos, generalmente infraestimando el riesgo, en mujeres o en individuos con un único factor de riesgo, pero muy elevado.

A pesar de estas debilidades de los factores clásicos, resulta sumamente difícil optimizar su capacidad predictiva, aun con el empleo de muchas estrategias simultáneas adicionales.

Los biomarcadores necesitan cumplir una serie de características para probar su habilidad: información proveniente de estudios prospectivos, fuerza de asociación con la enfermedad vascular, independencia de asociación respecto de otros factores, medición estandarizada, accesible y reproducible, sentido biológico, capacidad predictiva adicional a los factores clásicos y ser pasible de modificación. Finalmente, si su modificación cambia el riesgo, se define causalidad entre factor y enfermedad.

El biomarcador que cumple con la mayor parte de los requisitos es la PCR ultrasensible. Si bien la PCR se asocia con enfermedad cardiovascular con riesgos relativos de 1,58 con un nivel > 3 mg/L *versus* < 1 mg/L, esto no es suficiente para definir su empleo de rutina. El biomarcador debe ser capaz de modificar la calificación de riesgo de modo que lleve a algún cambio en conductas clínicas y que con éstas se verifique una reducción de eventos.

CÓMO MEDIR LA CAPACIDAD DE ADICIONAR VALOR DEL BIOMARCADOR

La mejora del área bajo la curva ROC respecto del área vinculada a la de los factores tradicionales indica la habilidad del biomarcador explorado de adicionar información a la de factores clásicos.

Si bien la curva ROC en algunos estudios muestra algo de mejora con la PCR, la mayoría de los ensayos indican valores idénticos o modificaciones mínimas luego de su adición. El estudio ARIC evaluó la PCR en 15.792 individuos; la curva ROC mejoró de 0,767 a 0,770, diferencia que no alcanzó significación estadística. (1) La modificación por el agregado de PCR fue de 0,735 a 0,750 en el estudio de Koenig; de 0,64 a 0,65 en el estudio de Danesh, de 0,773 a 0,777 en el estudio de Rotterdam, de 0,705 a 0,706 en el estudio de Quebec y quedó en idéntico valor, 0,74, en Framingham Offspring. (1) En un estudio reciente en el que se evaluaron varios biomarcadores incluyendo la PCR individualmente y en conjunto, la curva ROC para eventos cardiovasculares pasó de 0,758 a 0,765 y para eventos coronarios, de 0,760 a 0,769 (ns). (2)

Además de la curva ROC, nuevos recursos estadísticos permiten evaluar el aporte de biomarcadores a

los modelos predictivos de riesgo tradicionales. (3) Ellos son NRI (mejora de reclasificación neta), que considera los casos que estando en una categoría de riesgo determinada cambian a otra y IDI (mejora de discriminación integrada), que considera el cambio de probabilidad del sujeto como variable continua.

¿CUÁNTA INFORMACIÓN AGREGAN LOS BIOMARCADORES REALMENTE?

Un estudio exploró varios biomarcadores, incluidos PCR y pro-BNP, en 5.067 personas. (2) La proporción de pacientes que pudo ser reclasificada a través de la adición de biomarcadores fue de sólo el 8%. La mejora de NRI resultó no significativa en la cohorte general. Sólo cuando se empleó en el subgrupo de personas de riesgo intermedio hubo mejora predictiva del 7% para eventos cardiovasculares y del 14% para eventos coronarios, con intervalos de confianza amplios. Interesantemente, la reclasificación estuvo confinada casi por completo en una recategorización en menos o descendente de individuos que no tuvieron eventos, más que en una reclasificación ascendente de aquellos que hubieran sido clasificados de menor riesgo y hubieran tenido eventos, que fueron sólo el 0,8%. Las tasas de eventos cardiovasculares fueron para las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto del 2%, 11% y 24% cuando se emplearon factores clásicos y del 2%, 11% y 25% cuando se adicionaron los biomarcadores. Con respecto a eventos coronarios, fueron del 2%, 9% y 27% con factores de riesgo clásicos solos y del 2%, 10% y 23% cuando se adicionaron biomarcadores. La ganancia de adicionar biomarcadores resultó mínima y quedó restringida a ese grupo de riesgo intermedio a través, principalmente, de la identificación de los que no tuvieron eventos. (2)

Resultados similares se obtuvieron al evaluar 3.209 individuos del Framingham Heart Study, en quienes un conjunto de biomarcadores adicionaron una capacidad mínima de discriminar riesgo por sobre los factores clásicos. (4) En el Cardiovascular Health Study, en 5.808 personas, 6 biomarcadores no agregaron valor adicional a los factores tradicionales. (5) En el Physicians Health Study, la mejora de NRI para eventos cardiovasculares fue de sólo el 3,2% cuando se adicionaron biomarcadores y en 3.006 pacientes del Framingham Heart Study no se objetivó mejora de la curva ROC y la mejora de NRI fue de sólo el 5,6% para eventos cardiovasculares y del 11% para eventos coronarios. (6)

Contrariamente, en cohortes muy homogéneas, de alto riesgo y añosas, los resultados fueron algo más favorables con biomarcadores; cuando se analizan sólo sujetos añosos, lo restrictivo de la edad reduce o atenúa el impacto de esta variable en el modelo predictivo de factores clásicos, que a su vez trabajan peor en sujetos añosos que en edades medias o con un rango etario amplio. (7)

ASPECTOS CONTROVERSIALES DE LOS BIOMARCADORES

- En estudios prospectivos de ejercicio físico, moderadas a altas dosis de ejercicio no se asociaron con reducción de la PCR, aun cuando los pacientes incrementaron significativamente su máximo VO_2 . (8) Si bien la PCR de sujetos que realizan ejercicio regular suele ser menor en promedio que en controles sedentarios en estudios "cross-sectional", esto estaría vinculado a que se trata de personas más saludables, con menor peso corporal y masa grasa, parámetros que se asocian con PCR menor. Por otra parte, el ejercicio físico intenso se asocia con incrementos de la PCR y otros marcadores, durante las siguientes 12 a 48 horas de efectuado. Por esta razón, individuos que se ejercitan 5 a 6 veces por semana en forma intensa pueden tener niveles altos de PCR. Esto representa un factor "confundidor" si se categoriza el riesgo según PCR en personas muy activas, que tienen PCR alta sin incremento real del riesgo cardiovascular. (9, 10)
- Existen diferencias importantes de niveles de PCR entre razas, a pesar de ajustes de covariables, lo cual requiere normatizaciones si se pretende valorar adecuadamente la asociación entre el nivel de PCR y el riesgo cardiovascular. (11)
- La PCR, por ser inespecífica, puede estar elevada por circunstancias vinculadas a infecciones, estados inflamatorios y otras fuentes "no cardiovasculares" de incremento.
- En un estudio que analizó polimorfismos de PCR en 50.800 individuos se identificaron cuatro variantes que se asociaron con niveles altos de PCR (PCR genéticamente elevada). Si bien en la cohorte general los niveles de PCR se asociaron con mayor riesgo vascular, los sujetos con PCR genéticamente elevada no tuvieron más eventos clínicos. (12)
- Aun considerando que los biomarcadores agregan información, ¿qué deberíamos hacer frente a un paciente con PCR elevada al que ya le indicamos estatinas si en el control su PCR persiste elevada? ¿Aumentar la estatina, rotar a una estatina más potente, asociar un segundo fármaco hipolipemiante, usar aspirina? ¿Qué hacer si evaluamos varios biomarcadores (PCR, BNP) y algunos son bajos y otros elevados?
- Si bien la variabilidad de la PCR es aceptable, se requiere que a cada sujeto se le hagan dos dosajes separados por un lapso de al menos dos semanas para establecer la confiabilidad del resultado.

Resumiendo, la falta de correlación de la PCR con estudios prospectivos de ejercicio, la fuerte asociación con factores de riesgo clásicos, las fuentes no cardiovasculares de PCR elevada y la variabilidad en diferentes etnias y en el mismo individuo son algunos de los matices más controversiales; además, la distribución de los niveles de biomarcadores en personas

con eventos vasculares y sin ellos muestra superposiciones importantes.

OTROS BIOMARCADORES

La homocisteína, si bien con riesgo relativo de 1,7 para enfermedad vascular y de 1,4 para enfermedad coronaria promedio, falló en estudios controlados y aleatorizados como VISP, NORVIT, CHAOS 2, HOPE 2 y SEARCH, ya que su reducción no se asoció con mejoría en eventos clínicos.

El fibrinógeno, aunque se asocia con riesgo cardiovascular, cambia a lo largo del año en forma estacional, con estrés, disfunción tiroidea, cambios de peso, fármacos, lo cual lo convierte en un factor con alta variabilidad. Contrariamente, la Lp(a), sumamente estable, sólo aportaría información adicional en pacientes con enfermedad vascular precoz sin factores de riesgo clásicos, hipercolesterolemia familiar o antecedentes familiares. Su uso de rutina está desaconsejado, recomendación III (no hacer) y nivel de evidencia A. (13) La adiponectina en niveles bajos se asocia con riesgo vascular y de diabetes tipo 2. A pesar de los datos referentes a esta asociación inversa al riesgo (a menor adiponectina, mayor riesgo), al ser ajustada por variables lipídicas, especialmente HDL y Apo A1, su capacidad predictiva se atenúa. (14)

La neopterinina, la metaloproteína-9 y la PAPP-A (proteína plasmática asociada con el embarazo) son algunos de los nuevos biomarcadores más prometedores, aunque aún no hay información disponible para su uso en la práctica diaria.

ALGUNAS RECOMENDACIONES ACTUALES

Recientemente se publicaron los resúmenes de las Fuerzas de Tareas referentes a:

1. PCR como factor de riesgo (15): los niveles de PCR están asociados en forma independiente con el riesgo vascular, pero esto no asegura la utilidad de la PCR en la reclasificación de riesgo. La fuerza de la evidencia de usar la PCR en pacientes de riesgo intermedio es moderada y hay insuficiente evidencia que vincule los niveles de PCR en forma causal con eventos clínicos.
2. Todos los biomarcadores (incluida la PCR) (16): al evaluar la PCR en personas con riesgo intermedio podrían reasignarse alrededor del 11% de hombres a categorías de riesgo alto; se estima que esta reasignación permitiría evitar 0,47 eventos por año, cada 100 hombres de 40-79 años.

Sin embargo, el beneficio neto es incierto, ya que se desconocen los perjuicios de la evaluación y de la indicación de fármacos a largo plazo en pacientes que se hubieran reclasificado erróneamente de alto riesgo. La evidencia resulta insuficiente para determinar el efecto final de este aporte en la ocurrencia de eventos clínicos.

En una comunicación dirigida a pacientes, (17) los expertos concluyeron que existe insuficiente información que valore beneficios y riesgos de la evaluación de rutina de biomarcadores para calificar el riesgo de eventos vasculares en personas sanas.

Recientemente, la Academia Nacional de Bioquímica emitió una recomendación luego de analizar la evidencia del uso de biomarcadores, (13) concluyendo que la PCR en pacientes de riesgo intermedio aporta información modesta al ser capaz de reclasificar a menos del 10% de las personas.

¿QUÉ HACER ENTONCES A LA HORA DE CATEGORIZAR EL RIESGO FRENTE A UN PACIENTE INDIVIDUAL?

En pacientes de riesgo cardiovascular bajo no se justifica el empleo de biomarcadores para categorizar el riesgo más allá de los factores tradicionales; aun valores de PCR elevados son incapaces de recategorizar al paciente en un segmento de riesgo distinto, por lo que no se modifican conductas. En este caso deberíamos alentar a la persona a mantener sus hábitos saludables.

En el otro extremo, pacientes de altísimo riesgo, con IAM previo, diabetes, añosos, el uso de biomarcadores, si bien con mejor capacidad predictiva adicional, no está recomendado, ya que se trata de individuos con conocida prevalencia elevada de eventos.

La controversia se centra entonces sólo en las personas categorizadas de riesgo intermedio por factores tradicionales. El uso de PCR ultrasensible en este subgrupo mejoró la reclasificación en forma modesta, en el rango del 7-10%, y sobre todo permitió reclasificar a individuos que no tuvieron eventos en categorías de menor riesgo más que recategorizar a los inicialmente clasificados de menor riesgo en categorías de riesgo más alto.

Lo modesto de la intervención permite que la decisión del empleo de biomarcadores quede a criterio y buen juicio de cada médico.

La evaluación de biomarcadores podría requerir tiempo, esfuerzo y costos y representar una pérdida de oportunidad para proveer otros servicios de salud de beneficio probado.

4. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-9.
5. de Lemos JA, Lloyd-Jones DM. Multiple biomarker panels for cardiovascular risk assessment. *N Engl J Med* 2008;358:2172-4.
6. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R Sr, O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:92-7.
7. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-16.
8. Marcell TJ, McAuley KA, Traustadottir T, Reaven PD. Exercise training is not associated with improved levels of C-reactive protein or adiponectin. *Metabolism* 2005;54:533-41.
9. Mastaloudis A, Morrow JD, Hopkins DW, Devaraj S, Traber MG. Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. *Free Radic Biol Med* 2004;36:1329-41.
10. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1563-9.
11. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:464-9.
12. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008;359:1897-908.
13. NACB LMPG Committee Members, Myers GL, Christenson RH, Cushman M, Ballantyne CM, Cooper GR, Pfeiffer CM, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009;55:378-84.
14. Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, Meisinger C, Lowel H. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1369-77.
15. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:483-95.
16. U.S. Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151:474-82.
17. Summaries for patients. A national survey of doctors about screening for cervical cancer. *Ann Intern Med* 2009;151:I-38.

Declaración de conflicto de intereses

La autora declara que no posee conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006;166:1368-73.
2. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engstrom G, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009;302:49-57.
3. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-72.

RÉPLICA DEL AGONISTA

Aunque todo lo que reluce no es oro, cuando el río suena, agua lleva.

Coincido con la Dra. Melina Huerin en que toda intervención efectuada en la práctica médica debe quedar a criterio y buen juicio del médico y una de ellas es el uso de los biomarcadores.

Sabemos que una gran proporción de individuos con eventos tiene uno o pocos factores de riesgo y que la inflamación está probada en la génesis de la enfermedad cardiovascular; por lo tanto, el uso de biomar-

cadore es una herramienta que no debemos descartar para la identificación, categorización, reclasificación y optimización en el tratamiento de los pacientes.

Además, los puntajes fallan donde los biomarcadores pueden ser de utilidad, como en los sujetos jóvenes, en mujeres y en añosos y la enfermedad cardiovascular es cada vez más prevaleciente en estos grupos.

Si la medición de la PCR se encuentra elevada en individuos que realizan actividad física 5 a 6 veces por semana y su utilización puede ser un factor confundidor, la pregunta es: en un paciente con una preprueba baja, ¿para qué la voy a utilizar?

Es llamativo que en las referencias no figuren los trabajos del Dr. Ridker, que evidencian que los niveles de PCR están asociados en forma independiente con riesgo cardiovascular y esto permite reclasificar a los pacientes con nuevos puntajes y diseñar tratamientos más específicos.

Los nuevos biomarcadores en los grupos de pacientes en los que hay evidencia de que son de utilidad son una herramienta sumamente válida, que le permiten al médico tomar decisiones.

Dr. Jorge Tartaglione

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

Dos publicaciones con 122.458 y 386.915 individuos, de 17 estudios, encontraron que el 80% a 90% de los sujetos que desarrollan enfermedad coronaria tienen al menos uno de los cuatro factores clásicos.

Con respecto al puntaje de Reynolds, según el cual “se logra reclasificar al 40% de las mujeres” en 24.558 mujeres, analizando los números cuidadosamente, el 10% de las mujeres con 5-10% de riesgo estimado (81 mujeres) y el 12% con 10-20% (38 mujeres) eran pasadas a categorías de mayor riesgo con el puntaje de Reynolds. O sea que 119 de 8.148 mujeres, el 1,8% del total o el 10,7% de las del segmento de riesgo intermedio fueron reclasificadas de mayor riesgo.

El estudio JUPITER envió el mensaje de que la PCR elevada podría distinguir personas que se benefician con estatinas. Yendo a un análisis crítico de los

datos, los pacientes incluidos tenían una edad promedio de 66 años, presión arterial sistólica promedio de 134 mm Hg, un IMC de 28,4, más del 50% tenían puntaje de Framingham > 10%, el 15% eran tabaquistas, el 40% tenían síndrome metabólico, el 25% eran obesos, el 40% tenían indicación de hipolipemiantes y más del 25%, antihipertensivos. ¿Es realmente la PCR elevada la que provee información decisiva o se trataba de pacientes con riesgo intermedio y fuera de las recomendaciones, en quienes las estatinas tendrían un impacto positivo más allá de su PCR? El estudio JUPITER no evaluó el impacto de la PCR para definir el riesgo, ya que no comparó pacientes en quienes la PCR guiara la conducta *versus* pacientes a quienes no se les dosara PCR; todos los pacientes tenían PCR. JUPITER no evaluó PCR, evaluó estatinas.

Las tasas de eventos de acuerdo con las LDL y la PCR alcanzadas en el estudio JUPITER son:

Meta alcanzada	Tasa de eventos (%)	HR (IC 95% ajustado)
LDL $\geq$ 70 y PCR < 2	0,54	0,42 (0,18-0,94)
LDL $\geq$ 70 y PCR < 1	0,64	0,46 (0,11-1,85)

Inversamente a lo esperado, la tasa de eventos con PCR < 2 fue inferior a la de PCR < 1 mg/L y los intervalos de confianza cruzan la unidad.

Al analizar los 3.745 pacientes enrolados en PROVE IT TIMI 22, la tasa de eventos en los que alcanzaron LDL $\leq$ 70 fue idéntica tanto si alcanzaban PCR $\geq$ 2 como si alcanzaban PCR $\geq$ 1, en ambos casos del 3,1%.

Resumiendo, la medición de biomarcadores no debería realizarse de rutina, sino quedar limitada a pacientes seleccionados, especialmente de riesgo intermedio por factores tradicionales. La capacidad de los biomarcadores de mejorar los modelos predictivos, aun en este segmento de pacientes, es limitada. El beneficio neto del empleo de biomarcadores es incierto, ya que se desconoce el perjuicio de su evaluación y del eventual tratamiento farmacológico indicado en base a ellos. Se requiere más evidencia que sustente el uso de estos biomarcadores u otros actualmente en estudio.

Dra. Melina Huerin