

POTENCIALIDAD DE LOS BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

INFLAMMATION BIOMARKERS POTENTIAL IN THE EARLY DETECTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE

DR. RODOLFO DANIEL LA GRECA (1).

1. SUB JEFE DEL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL CHURRUCA, BUENOS AIRES, ARGENTINA.

Email: daniellagreca@hotmail.com

RESUMEN

Desde hace años, los factores de riesgo clásicos nos han permitido clasificar 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 de enfermedad cardiovascular. Para mejorar la costo-efectividad de la prevención, creció el interés en diferentes biomarcadores con la finalidad de categorizar el riesgo e identificar a los individuos que potencialmente tendrán eventos. Estos biomarcadores son llamados factores de riesgo emergentes. Por eso es de suma importancia tratar de obtener biomarcadores que puedan reconocer mejor a aquellos pacientes con enfermedad coronaria y/o arterial, quienes potencialmente podrían beneficiarse a partir de esfuerzos intensivos de prevención primaria o secundaria. Es indiscutible que la inflamación constituye la base de la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la pregunta es si los biomarcadores son necesarios para la identificación de individuos con pocos factores de riesgo clásicos.

Palabras clave: Aterosclerosis, inflamación, biomarcadores, proteína C reactiva ultrasensible.

SUMMARY

For some time, classic risk factors have allowed us to classify individual global risk in daily practice in a relatively acceptable

way; however, a large proportion of individuals with events have only one or few of these factors. In order to improve prevention's cost-effectiveness, interest in different biomarkers aiming at categorizing risk and identifying individuals likely to have events has increased. These biomarkers are called emerging risk factors and are of vital importance to recognize patients with coronary and/or arterial disease, who could be benefitted by intensive efforts in primary or secondary prevention. Undoubtedly, inflammation constitutes the basis of atherosclerosis and cardiovascular disease; but the question is if these biomarkers are necessary for the identification of individuals with few classic risk factors.

Key words: Atherosclerosis, inflammation, biomarkers, C-reactive protein Hs.

INTRODUCCIÓN

Según la Academia Nacional de Bioquímica de los Estados Unidos de Norte América (1) varios principios generales deben tenerse en cuenta al evaluar cómo las mediciones de biomarcadores pueden colaborar con los progresos en la ciencia, guiar las estrategias de screening para riesgos de Enfermedad Cardiovascular (ECV), infarto de miocardio (IAM) y accidente cerebro vascular (ACV), y repercutir en la atención médica.

El primer paso al evaluar un biomarcador es saber si su concentración es diferente en personas afectadas por la enfermedad respecto de aquellas

que no están enfermas. Estudios iniciales han empleado comúnmente un diseño de caso-control y el informe de los resultados se ha enfocado en el marcador y no en su relación con la enfermedad. Los informes publicados en esta etapa pueden mostrar estimaciones relativamente fuertes del riesgo relativo (RR) para personas con concentraciones del nuevo biomarcador que son significativamente diferentes en los casos comparados con los controles.

Un segundo paso en la evaluación de un nuevo biomarcador para aterosclerosis lo constituye el desarrollo de evidencias que surgen de estudios de control de caso y de estudios prospectivos que han evaluado su relación con la enfermedad. En esta etapa es necesario evaluar rigurosamente si los efectos del nuevo biomarcador se encuentran presentes en los análisis estadísticos multivariantes y si se llevan a cabo las correcciones apropiadas a las variables, entre las que se incluyen edad, sexo, etnicidad, enfermedades subyacentes y el tipo y severidad de ECV. Un tercer paso en la evaluación de un nuevo biomarcador para ECV es saber si la medición mejora la capacidad de evaluar el riesgo por encima y más allá de los abordajes actuales. En otras palabras, saber si la nueva prueba puede mejorar la capacidad de discriminar entre casos futuros y los no casos.

Para la salud pública en general, las siguientes son prioridades en la prevención de ECV, IAM y ACV, tal como enumera Healthy People 2010:

- a) Prevención del riesgo.
- b) Detección y tratamiento de los factores de riesgo.
- c) Identificación y tratamiento temprano de un ataque cardíaco y/o cerebral.
- d) Prevención de episodios cardiovasculares recurrentes.

Por eso es de suma importancia tratar de obtener biomarcadores que puedan reconocer mejor a aquellos pacientes con enfermedad coronaria y/o arterial, quienes potencialmente podrían beneficiarse a partir de esfuerzos intensivos de prevención primaria o secundaria.

La American Heart Association (AHA) y el National Cholesterol Education Program's (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) (2-3) han emitido sendas recomendaciones diseñadas para identificar más personas asintomáticas y en apariencia libres de enfermedad coronaria, pero que posean un riesgo suficientemente alto de sufrir algún episodio coronario en el futuro que pueda justificar esfuerzos más intensivos por reducir el riesgo. Dentro de estas recomendaciones se encuentran los factores de riesgo específicos, entre ellos, el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (4-5-6) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), los que se utilizan comúnmente en los algoritmos de predicción del riesgo, como la escala de riesgo de Framingham (7) para estimar una evaluación global del riesgo para ECV.

Desde hace años, los factores de riesgo clásicos nos han permitido clasificar 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 costo-efectividad de la prevención, creció el interés en diferentes biomarcadores con la finalidad de categorizar el riesgo e identificar a los individuos que potencialmente tendrán eventos. Estos biomarcadores son llamados factores de riesgo emergentes (FRE) debido a que están asociados con un mayor riesgo de ECV. Su contribución causativa, independiente y cuantitativa a la ECV no está tan bien documentada. No así dislipidemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo, que han sido factores de riesgo probados, de mucha importancia y de más larga data. Es indiscutible que la inflamación constituye la base de la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la pregunta es si los biomarcadores de inflamación son necesarios para la identificación de individuos con pocos factores de riesgo clásicos. Una descripción de ellos se observa en Tabla I.

TABLA I. FACTORES DE RIESGO EMERGENTES PARA ECV

Proteína C-reactiva hs	Interleukinas (IL-6)
Amiloide A sérico	Moléculas de adhesión
Ligando Soluble CD-40	Recuento de leucocitos
Fibrinógeno	PAI 1
Dímero D	tPA
Factores V-VII-VIII	LDL pequeña y densa
Lipoproteína a(Lp (a)	LDL oxidado
Subt LDL y HDL	Lp +fosfolipasaA2
Homocisteína	Creatinina(FGR)
MicroAlbuminuria	APO B/ APO A
Cistatina C	Agentes infecciosos
Genotipo Apo E	Adiponectina
Lp restantes	Fibrinopéptido A

La inflamación se encuentra involucrada en los procesos de muchas enfermedades y en la última década se ha apreciado más claramente cuánto contribuye a la fisiopatología de la ECV. Existen muchos marcadores de inflamación. Innumerables factores son descriptos en la Tabla I que proporcionan cierta información a partir de estudios de observación. De acuerdo a su practicidad para el uso clínico, la disponibilidad de un ensayo comercial que podría ser estandarizado y los estudios de observación seleccioné algunos FRE para su descripción:

- A) Proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRhs).
- B) Homocisteína.
- C) Fibrinógeno.
- D) Lp(a), E) LP-PLA2.
- F) Adiponectina.
- G) Recuento de glóbulos blancos, para una evaluación con mayor profundidad.

Luego de una cuidadosa revisión de la literatura publicada, a continuación se presentan recomendaciones para su uso.

A) La proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), es el caso más paradigmático de un biomarcador de inflamación, es el más estudiado en la predicción de riesgo de ECV. Es un reactante inespecífico de fase aguda que puede aumentar varios miles de veces en respuesta a una infección o a una inflamación aguda. Se produce en el hígado y en células endoteliales, y consiste en un pentámero de sub-unidades idénticas de 23-kDa. Desde comienzos de los 90 y con el advenimiento de ensayos altamente sensibles para su medición, ha sido posible detectar las correlaciones de la PCRhs con factores de ECV y con episodios cardiovasculares futuros. Las concentraciones más elevadas de PCRhs se correlacionan con los más importantes factores de riesgo de ECV, y están levemente o nada correlacionadas con la presencia de aterosclerosis en sujetos sanos. Junto con estos estudios epidemiológicos, existe un debate actual sobre la naturaleza causal de las asociaciones de la PCRhs con la enfermedad vascular. Sin embargo para las *“European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice”* (versión 2012) debe medirse en individuos con Riesgo Moderado de ECV, clase de recomendación IIb y Nivel de evidencia B, y en pacientes de Bajo Riesgo asintomáticos es III B, es decir no debe medirse (11).

Como sabemos, los factores tradicionales forman parte de estratificaciones, como el de Framingham, que surgieron de cohortes en las cuales se evaluó 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. También falla en identificar el riesgo de un individuo con un solo factor de riesgo pero con valores muy elevados, así como subestima el riesgo en mujeres. 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 cumpliría con la mayor parte de los requisitos es la PCR ultrasensible (PCRhs). 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. 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 agregado. El estudio ARIC evaluó la PCR en 15.792 individuos; la curva ROC mejoró pero no alcanzó significación estadística.

Además de la curva ROC, nuevos recursos estadísticos permiten evaluar el aporte de biomarcadores a los modelos predictivos de riesgo tradicionales. 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. Un estudio exploró varios biomarcadores, incluidos PCR y pro-BNP (12), en 5.067 personas. 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. Sorprendentemente, la reclasificación estuvo confinada casi por completo en una re-categorización en menos o descendente de individuos que no tuvieron eventos más que en una reclasificación ascendente en aquellos que fueron clasificados como de menor riesgo y tuvieron eventos, que fueron sólo el 0,8%. 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.

En el *Cardiovascular Health Study*, en 5.808 personas, 6 biomarcadores no agregaron valor adicional a los factores tradicionales. 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 (13-16).

Aun considerando que los biomarcadores agregaran 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 hipolipemiente, usar Aspirina? ¿Qué hacer si evaluamos varios biomarcadores (PCR, BNP) y algunos son bajos y otros elevados? Si bien la variabilidad de la PCR hs 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, 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. Las evidencias con estatinas muestran: El estudio CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*), en prevención secundaria, evidenció que la terapia

con pravastatina bajaba el nivel de PCR de manera independiente al descenso de los niveles de LDL y que la eficacia del tratamiento estaba relacionada directamente con los niveles de inflamación vascular detectados por PCRhs.

En tanto que en el contexto de los SCA en un subanálisis del estudio PROVE IT-TIMI 22 (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection - Therapy Thrombolysis In Myocardial Infarction 22*) (17) los hallazgos fueron concordantes. Los pacientes con niveles bajos de PCR luego del tratamiento con estatinas obtuvieron mejores resultados que los que tenían niveles de PCR elevados, independientemente del nivel de colesterol alcanzado. El REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*), realizado en 654 pacientes, con seguimiento a 18 meses, demostró que la terapia intensiva con 80 mg de atorvastatina frente a una dosis moderada de 40 mg de pravastatina, impedía la progresión de la aterosclerosis, expresada como cambios en el volumen de la placa medidos por IVUS y reducía significativamente los niveles basales de LDL y PCR. La menor progresión de enfermedad aterosclerótica se dio en aquellos pacientes que alcanzaron los niveles más bajos de colesterol LDL y descendieron de igual manera sus niveles de PCR.

El ensayo JUPITER (18) (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), fue detenido anticipadamente, tras una evidencia inequívoca en la reducción de mortalidad y morbilidad, en pacientes tratados con 20 mg diarios de rosuvastatina frente a placebo. Este estudio fue diseñado bajo la hipótesis de que el tratamiento con estatinas en pacientes con un perfil de riesgo intermedio, sin antecedentes cardiovasculares, colesterol LDL menor de 130 mg/dl y evidencia de inflamación, PCR-hs mayor a 2 mg/L, reduciría eventos cardiovasculares mayores. El análisis sin embargo, mostró una disminución de los eventos en los pacientes de mayor riesgo, mostrando el efecto "Estatina" y la PCR no se normalizó en la mayoría de los pacientes.

B) La homocisteína, (19-21) 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. La Homocisteína para la "*European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*" debería medirse en pacientes con Riesgo Moderado Recomendación clase IIb y Nivel de evidencia B; no debería ser medido en el monitoreo de la prevención de la enfermedad cardiovascular siendo Recomendación clase III Nivel de evidencia B (11).

C) El fibrinógeno, una proteína abundante en la sangre, es clivado por la trombina para generar fibrina, la que sirve de base para la formación del trombo. Dado su prominente rol en la coagulación y en la agregación plaquetaria, se ha estudiado en numerosas oportunidades al fibrinógeno como factor de riesgo de ECV, y se ha considerado su modificación como medio para prevenir la enfermedad. Además, del mismo modo que la PCRhs, el fibrinógeno es un reactante de fase aguda que aumen-

ta en respuesta a la inflamación, elemento central en la aterosclerosis. De este modo, el fibrinógeno puede servir como promotor de la aterosclerosis a través de sus efectos sobre la coagulación y como marcador de carga o actividad de la enfermedad debido a su respuesta en fase aguda. Sin embargo, el fibrinógeno se encuentra también estrechamente relacionado con otros factores de riesgo de ECV, inclusive la obesidad, la actividad física, los niveles lipídicos y el tabaquismo. Los estudios de fibrinógeno como factor de riesgo de ECV deben dar cuenta de tal situación. 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. La medición del fibrinógeno para las "*European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*" en individuos con Riesgo Moderado es Recomendación clase IIb Nivel de evidencia B, y en pacientes de Bajo Riesgo asintomáticos es III B (11).

D) La Lp(a) (22) 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.

E) La Lipoproteína asociada a la Fosfolipasa A2 (LP-PLA2)(23) también conocida como factor activador de plaquetas acetil-hidrolasa. Es una fosfolipasa calcio-independiente, secretada por monocitos/macrófagos, células cebadas y linfocitos, que hidroliza un grupo cortacil en posición sn-2 de fosfolípidos sustrato, transformándolos en lisofosfatidilcolina + ácidos grasos oxidados. Genera así dos partículas potencialmente pro-inflamatorias y pro-aterogénicas a partir de una, contribuyendo al contenido de las LDL oxidadas. Las dos terceras partes de la LP-PLA2 plasmática circula unida a moléculas de LDL y LP(a), cantidades menores unidas a HDL y VLDL. Diferentes estudios epidemiológicos reportaron a la LP-PLA2 plasmática como predictor de enfermedad/eventos coronarios. Pero existe fuerte controversia acerca de la independencia de su valor respecto de los niveles de la fracción LDL y hay escasa evidencia de que las estatinas reduzcan independientemente los niveles LP-PLA2, una vez que disminuyeron los niveles de LDL-C. En pacientes con eventos recurrentes agudos para la "*European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*" es Recomendación clase IIb y Nivel de evidencia B (11).

F) La adiponectina (24) 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.

G) El recuento de glóbulos blancos es una prueba de laboratorio bien establecida, de amplio uso, precisa y de bajo costo. El recuento de leucocitos refleja inflamación sistémica y puede contribuir al riesgo de ECV a través de varios mecanismos potenciales. En la década del 90 y más recientemente, los estudios de observación proporcionan

pruebas convincentes en favor de una relación continua y graduada del recuento de leucocitos con la morbi-mortalidad CV en hombres y mujeres. Esta relación se ha observado en múltiples sub-grupos de pacientes está fuertemente relacionada con los factores de riesgo establecidos de ECV. En el Atherosclerosis Risk in Communities Study, el recuento de leucocitos estuvo asociado con un mayor riesgo de episodios coronarios, accidente cerebrovascular y mortalidad cardiovascular. Luego del ajuste para múltiples factores de riesgo, los individuos con valores en el cuartil superior ($\geq 7,0 \times 10^9/L$) versus aquellos en el cuartil inferior ($< 4,8 \times 10^9/L$) tuvieron un RR de 1,8 para episodios coronarios, 2,0 para ACV y 2,3 para mortalidad cardiovascular (todos $P < 0,001$). En el estudio de mortalidad *National Health and Nutrition Examination Survey II* se informaron resultados aparentemente similares. En el *Women's Health Initiative* se investigó la relación del valor basal del recuento de leucocitos con las consecuencias cardiovasculares en una muestra de más de 70.000 mujeres post-menopáusicas. Sin embargo, hay poca información en el uso del recuento de leucocitos para identificar qué pacientes responderán a la terapia. En el estudio de prevención secundaria *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)*, los pacientes con altos recuentos basales de leucocitos obtuvieron mayores beneficios con la terapia de pravastatina que los pacientes con bajo recuento de leucocitos (25, 26).

Recientemente se publicaron los resúmenes de las recomendaciones referentes a: (27, 28)

1. PCRhs como factor de riesgo: 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): 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.

SÍNTESIS

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 PCRhs elevados son incapaces de re-categorizar 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 re-categorizar 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 lo suficientemente probados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44 (1): 75-100.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
3. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart-disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47.
4. Wierzbicki AS, Reynolds TM, Gill K, Alg S, Crook MA. A comparison of algorithms for initiation of lipid lowering therapy in primary prevention of coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 63-71.
5. Hackman DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: A critical review of the evidence. *JAMA* 2003; 290: 932-940.
6. 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.
7. 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.
8. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers (Editorial). *Circulation* 2007; 115: 949-52.

9. Kannel Wb, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA* 1987;258:1183-6.
10. 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.
11. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (versión 2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Kaspis 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J, D'Agostino RB, Wolf PA, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med*. 1999;159(10):1077-80.
20. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Bmj*. 2002;325(7374):1202.
21. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354(15):1578-88.
22. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2000;102(10):1082-5.
23. 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.
24. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells W. Leukocyte count and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1945-1956.
25. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF, Safford M, et al., for the Women's Health Initiative Research Group. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular event and mortality in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:500-508.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.