

MARCADORES CARDIACOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

CARDIAC MARKERS AND CARDIOVASCULAR RISK

DR. DAVID DORON R. (1); DR. MARCELO MUÑOZ C. (1)

(1) Departamento de Cardiología, Clínica Las Condes.

Email: ddoron@clc.cl

RESUMEN

La identificación del riesgo que un individuo o una población tienen de presentar un evento cardiovascular y la posibilidad de intervenir oportunamente para evitarlo, constituye el fundamento que ha propiciado la investigación de marcadores cardiacos y su potencial de predicción de riesgo cardiovascular.

La mortalidad por causa cardiovascular es la primera causa de muerte en el mundo desarrollado y también en Chile, por lo que los esfuerzos de identificación acuciosa y de correcta clasificación de riesgo de los individuos o población permiten una eficiente focalización de los esfuerzos por disminuir los eventos cardiovasculares. En este artículo se revisan distintos marcadores cardiacos (proteína C reactiva ultra sensible, score calcio coronario, péptido natriurético y troponina ultrasensible) y las evidencias que apoyan o desalientan su uso para una adecuada evaluación de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Aterosclerosis, epidemiología, enfermedad coronaria, proteínas.

SUMMARY

The identification of the risk that an individual or populations have of developing a cardiovascular event, and the opportunity for an early intervention to avoid it, is the foundation that has motivated the research in cardiac markers and their potential in cardiovascular risk prediction.

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in Chile and the developed world, therefore, a precise identification and a correct risk classification of the individuals or a population allow a more focalized and efficient effort to decrease cardiovascular events. In this paper, different cardiac markers are reviewed, high sensitive C reactive protein, coronary calcium score, brain natriuretic peptide

and high sensitive troponin among others, and the evidence to support or discourage their use for an adequate assessment of cardiovascular risk.

Key words: Atherosclerosis, epidemiology, coronary artery disease, proteins.

INTRODUCCIÓN

La estrategia principal para la prevención primaria de la enfermedad coronaria (EC) es la identificación de individuos asintomáticos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Es así como se han desarrollado tablas de evaluación de riesgo cardiovascular (RCV), construidas utilizando ecuaciones de regresión en muestras poblacionales y que otorgan valor a los diversos factores de riesgo conocidos para el desarrollo de EC como son la edad, sexo, hipertensión arterial, niveles de colesterol, diabetes mellitus y el tabaquismo.

Cabe mencionar que la población más utilizada para la elaboración de estas tablas deriva del estudio de Framingham, sobre la cual se elaboró una tabla adaptada a la población chilena (1, 2).

Las guías americanas y europeas recomiendan predecir el RCV global a 10 años para poder intervenir en los factores de riesgo y seleccionar a los sujetos que se beneficiarían de tratamiento (3, 4). Desafortunadamente y a pesar de sus bajos costos, no existe un uso generalizado de las escalas de estratificación de riesgo y éstas presentan dificultades que es necesario considerar.

Entre los problemas que presentan las tablas que se utilizan para evaluar RCV se menciona que éstas provienen de estudios basados

en poblaciones específicas y por lo tanto no son generalizables. Se sabe, por ejemplo, que la evaluación de riesgo por la escala de Framingham (EF) tiene tendencia a sobrestimar en forma sistemática el riesgo para EC en poblaciones como la chilena, que comparativamente a la de Estados Unidos tiene una incidencia más baja de infarto agudo al miocardio (IAM) (5, 6).

Dada la dificultad para clasificar a los individuos por las tablas, existen pacientes que caen en grupo de "riesgo intermedio" y que sin embargo, presentan un riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) que realmente es "alto" o "bajo". Es importante identificar y reclasificar a estos pacientes apropiadamente a sus grupos correspondientes para darles el tratamiento que les corresponde. Por lo tanto, se hace necesario buscar otras estrategias que ayuden a optimizar la clasificación de los sujetos. He aquí la importancia de los marcadores cardíacos.

La mayoría de los estudios en marcadores cardíacos se centran en estudiar la asociación que estos tienen con el RCV y la capacidad de optimizar la predicción de riesgo cuando sus valores se añaden a las tablas. Los marcadores de RCV pueden ser genéticos, biomarcadores en plasma u orina y aquellos que se pueden identificar en imágenes.

CRITERIOS NECESARIOS PARA EVALUAR A LOS MARCADORES CARDIACOS

Existen recomendaciones específicas de la *American Heart Association* que definen los parámetros que deben ser evaluados para validar un marcador cardíaco (7). Entre los criterios que se deben evaluar se espera que tengan utilidad clínica, que discriminen entre las personas que tienen la enfermedad de interés y los que no la tienen, y que ayuden a reclasificar a los sujetos especialmente a los que se encuentran en el grupo de riesgo intermedio. Los resultados, por su parte, deben ser fáciles de interpretar y utilizar en un sistema de atención de prevención primaria, deben estar estandarizados internacionalmente e implicar costos razonables.

PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD (HS-PCR)

La asociación entre la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) con la ECV ha sido estudiada y descrita en numerosos estudios (8).

La Proteína C Reactiva (PCR) es un biomarcador producido por el hígado en respuesta a citoquinas (IL-6, IL-1, TNF) y se libera en forma inespecífica en la fase aguda de procesos inflamatorios. La PCR y la hs-PCR son la misma proteína y son fácilmente medibles. En el caso de la PCR los niveles plasmáticos pueden aumentar hasta mil veces el valor normal, a diferencia de la hs-PCR en la

cual se utiliza un ensayo de mayor sensibilidad que mide los niveles de la proteína en el rango de 0.5 mg/dl a 10 mg/dL.

Hay que considerar que en general los niveles sanguíneos de la hs-PCR son más altos en las mujeres que en los hombres y especialmente en las mujeres tratadas con terapia de remplazo hormonal. Factores de RCV convencionales (como tabaquismo, obesidad, diabetes, hipertensión y dislipidemia) se asocian con altos niveles de hs-PCR. Los niveles también pueden aumentar por causas psicosociales, por ejemplo, el estrés crónico y la depresión (9).

En 1997 se demuestra que en hombres aparentemente sanos del *Physician Health Study* hay una asociación directa entre los niveles de hs-PCR con el riesgo de IAM y accidentes vasculares encefálicos (AVE) (10) (Figura 1). Al año siguiente Wilson y asociados demostraron que los niveles circulantes de hs-PCR ayudan a estimar el riesgo para ECV y que la hs-PCR puede reclasificar en forma efectiva a los sujetos que se encuentran en el grupo de "riesgo intermedio" de acuerdo a las tablas de Framingham (11).

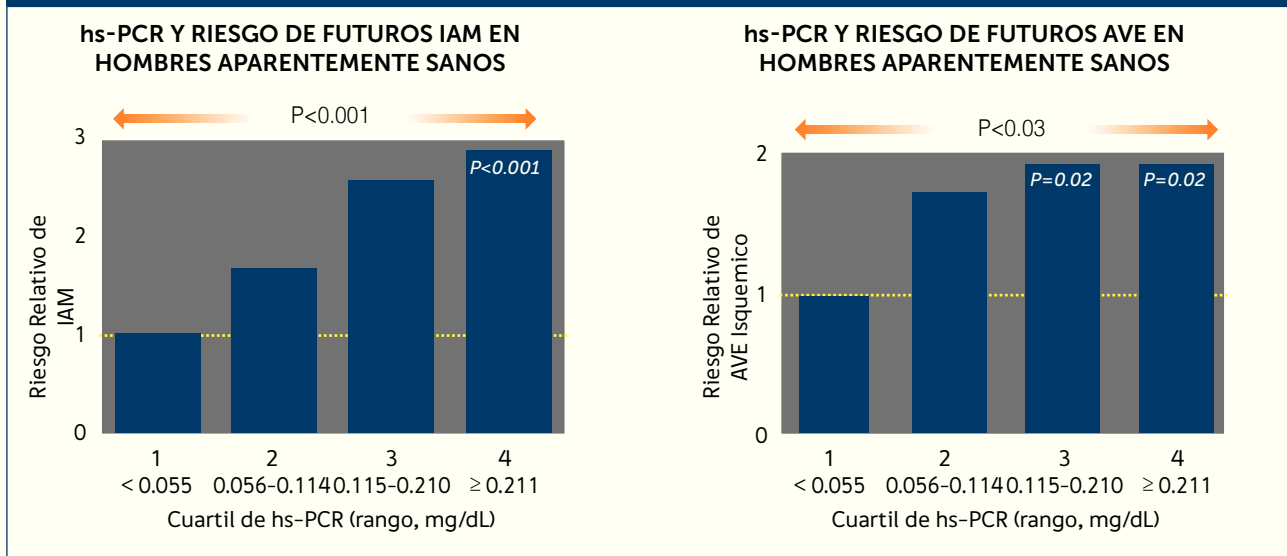
En mujeres, la hs-PCR es un predictor de IAM, AVE, revascularización miocárdica y muerte por causa CV. El *Women's Health Study* (WHS) demostró que al agregar la hs-PCR al Score de Framingham (SF) mejora la precisión para la evaluación del RCV, especialmente en los individuos que tenían calculado un riesgo intermedio (entre 5% y 20% en 10 años). Después de introducir la hs-PCR, un 20% de las mujeres que estaba en el grupo de "riesgo intermedio" por el score de Framingham fue reclasificado al grupo de alto o bajo riesgo (12).

Es importante también el Score de Reynolds (13), que reclasifica entre 40 y 50% de los individuos que puntuaban en riesgo intermedio. El modelo fue validado posteriormente para hombres (14). La escala se origina cuando Ridker y colaboradores incluyen al WHS la hs-PCR y factores como los antecedentes familiares de IAM antes de los 60 años y hemoglobina glicosilada (en el caso de ser el paciente diabético). Con estas adiciones, la escala de Framingham mejora aún más la capacidad de predecir el RCV.

Es importante tener en cuenta que la *American Heart Association* ha definido tres grupos de riesgo para los niveles de la hs-PCR: Normal <1.0 mg/dl, intermedio entre 1.0 y 3.0 mg/dl y de alto riesgo >3.0 mg/dl.

Dada la asociación entre la hs-RCP y RCV, y que el 50% de los IAM ocurren con niveles normales de colesterol, surge el estudio JUPITER (15). Este ensayo investiga el efecto que tienen las estatinas (Rosuvastatina) sobre la prevención de ECV en individuos aparentemente sanos, con niveles normales de colesterol pero con niveles altos de hs-PCR. En este estudio 17,802 hombres y mujeres con colesterol LDL menor a 130 mg/dl y hs-PCR mayor

FIGURA 1. NIVELES DE hs-PCR Y RIESGO RELATIVO IAM Y AVE



REF: Adaptada de Ridker et al. N Engl J of Med 1997; 336: 973-979.

de 2 mg/dl fueron randomizados para recibir Rosuvastatina 20 mg diarios o placebo. El grupo que recibió Rosuvastatina tuvo una reducción del colesterol LDL de un 50% y de la hs-PCR de un 40%, con una disminución del riesgo relativo de un 44% del "end point" compuesto (IAM, AVE, hospitalizaciones por angina inestable y procedimientos de revascularización). La magnitud de la respuesta llevó al comité de seguridad a detener el estudio en forma prematura. Por otro lado, la reducción del riesgo absoluto en el estudio JUPITER fue de aproximadamente un 0.5% anual. Esto se traduce en que es necesario tratar aproximadamente a 200 individuos por un año para prevenir un evento. Los resultados del estudio son de gran relevancia, ya que concluyen que habría que tratar con Rosuvastatina a todos los individuos aparentemente sanos con hs-PCR levemente elevadas y colesterol normal. Se generó gran controversia y a modo de ejemplo, en un artículo publicado en el *Arch of Internal Medicine*, Michel Logeri escribió que el estudio contiene faltas serias en su metodología y resultados, que además existen intereses comerciales de los autores y del encargado de detener el estudio precozmente (16).

Hay que considerar que desde el punto de vista metodológico, el ensayo no cuenta con un grupo comparador con hs-PCR no elevada y que al detener el estudio en forma temprana se sobreestima el efecto del tratamiento con Rosuvastatina. Además, los pacientes reclutados eran de alto RCV, un 41% de los pacientes tenía síndrome metabólico, lo que podría explicar la respuesta tan favorable a la Rosuvastatina.

No se ha podido demostrar que la hs-PCR tiene un efecto causal en la patogénesis de la aterosclerosis o en la predicción de eventos, lo que también se demuestra en estudios genéti-

cos-epidemiológicos (17). Por lo tanto, no existe evidencia de que focalizar el tratamiento en la reducción plasmática de los niveles de la hs-PCR mediante un fármaco implica un beneficio para reducir los ECV.

En una extensa revisión que realiza Musunuru y colaboradores (7) concluyen que la información existente sugiere que el uso de la hs-PCR debe ser selectivo para mejorar la predicción de riesgo en la prevención primaria en individuos que presentan RCV intermedio de acuerdo a los scores tradicionales de RCV y que no están bajo tratamiento con aspirina y/o estatinas. En prevención secundaria, la evidencia del beneficio del uso de hs-PCR en pacientes que aún no están en dosis máximas de estatinas es limitada.

Las guías conjuntas del *American College of Cardiology* y de la *American Heart Association* del año 2010, *Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines)* (18) dan una recomendación IIa ("puede ser de beneficio") para medir la hs-PCR en hombres de 50 años o más y en mujeres de 60 años o más con niveles de colesterol LDL menores a 130 mg/dl. Los pacientes no deben estar en tratamiento para hipercolesterolemia, remplazo hormonal o terapia inmunosupresora. Excluyen también a pacientes con EC, diabéticos, con enfermedad renal crónica, enfermedades inflamatorias o contraindicación para terapia con estatinas. La misma guía da una recomendación IIb ("podría ser razonable") para hombres menores de 50 años y mujeres menores de 60 años, asintomáticos con RCV intermedio con el fin de re estratificar el RCV. No recomiendan la medición de la hs-PCR en adultos asintomáticos de alto riesgo.

PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD (HS-PCR) Y DIABETES MELLITUS

En individuos con síndrome metabólico, niveles elevados de hs-PCR se correlacionan con un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus particularmente en mujeres. En los pacientes que ya son diabéticos la hs-PCR puede aumentar la eficacia de la estratificación de RCV (19). Sin embargo, no aporta en la toma de decisiones en el manejo de los pacientes ya que la terapia médica intensiva es recomendada para todos los pacientes con síndrome metabólico, independientemente de los niveles de hs-PCR.

SCORE DE CALCIO CORONARIO

La presencia de calcio en las arterias coronarias no se debe a un proceso degenerativo sino que es parte de la fisiopatología de la aterosclerosis coronaria. Debido a que esta enfermedad es extremadamente inusual antes de los 30 años, no es apropiado estudiar el score de calcio (SC) en pacientes jóvenes sin otros factores de riesgo para ECV. Después de los 70 años, más del 95% de hombres y el 75% de mujeres tienen calcio detectable en las arterias coronarias. El SC otorga una evaluación cuantitativa de la carga total de placa aterosclerótica, sin entregar información de la presencia o severidad de una estenosis o de la ubicación de ésta en un paciente en particular. Sin embargo, existe una correlación positiva entre el SC y la probabilidad de tener una estenosis significativa.

Debe considerarse que la medición del SC expone a los pacientes a una dosis de radiación que es equivalente a una exposición de medio año de radiación natural ambiental (0.9-1-1 mSv). A pesar de que la dosis es relativamente baja se desconocen los riesgos de producir cáncer a futuro (20).

El Score de Agatston es el más utilizado para reportar la cantidad de calcio depositado en las arterias coronarias, donde: 0 Unidades de Agatston (UA) es Normal; 1-100 UA es leve; 101-400 UA es moderado; mayor de 400 UA corresponde a severo; y mayor de 1.000 es interpretado como muy severo (21).

Un Score de Calcio de 0 indica ausencia de calcio en las arterias coronarias y que existe una probabilidad menor a 1% de enfermedad coronaria (con un valor predictivo negativo de un 95%).

Para interpretar los resultados del SC estos deben estar ajustados a edad y sexo. Así, un SC de 100 UA en una mujer de 40 años tiene un significado distinto al mismo Score que en un hombre de 70 años. Los resultados se informan en percentiles que indican cuanto calcio existe en relación al promedio que debiera tener una persona de la misma edad y sexo. Algunos autores hablan de la **“edad que representan las arterias”**, es decir, la edad en la que habitualmente se encuentra el SC medido en comparación a la edad que deberían tener de acuerdo a la edad cronológica y sexo del paciente.

El SC agregado a la escala de Framingham puede predecir mortalidad global en forma incremental e independiente en individuos asintomáticos. El valor predictivo del SC para IAM en los próximos 3-5 años en pacientes asintomáticos es el siguiente: los sujetos con un SC de 0 tienen un 0.4% de eventos; en comparación, un SC de 100-400 indica un riesgo de 4.3%; un Score de 400-1000 un riesgo de 7.2% y un score mayor de 1000 un riesgo de 10.8% (21).

Yeboah y colaboradores, el año 2012, evaluaron en una cohorte de 6814 participantes del estudio MESA (22) diversos marcadores de RCV para ver si estos mejoraban la capacidad de predicción de la incidencia de EC en sujetos asintomáticos clasificados como de mediano riesgo por el score de Framingham.

En este trabajo, se estudiaron los siguientes marcadores: SC, engrosamiento de la íntima-media en el doppler carotideo (IMC), índice tobillo-brazo, respuesta de vasodilatación mediada por el flujo braquial, hs-PCR e historia familiar de EC. Se encontró que después de un seguimiento de 7.6 años el SC, el índice tobillo-brazo, la hs-PCR y la historia familiar fueron independientemente asociados y predictores de EC. Sin embargo, el SC fue superior para reclasificar a los sujetos en relación a los otros marcadores (Figuras 2 y 3).

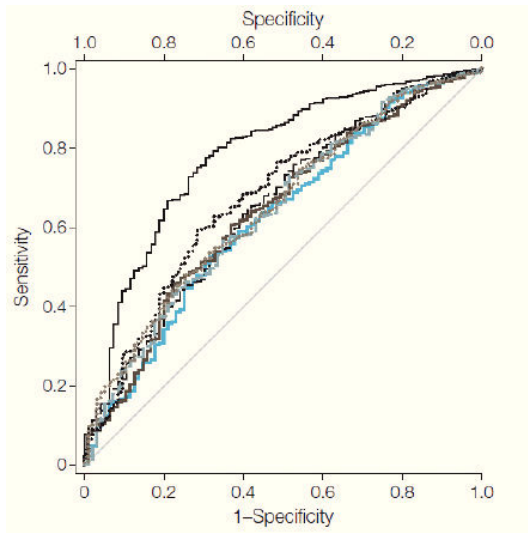
Al añadir el SC al SF, en el grupo de pacientes que tenían “riesgo intermedio”, un 25,5% fue apropiadamente reclasificado al de “alto riesgo” y un 40.4% de los pacientes fue apropiadamente reclasificado al grupo de “bajo riesgo”.

En una población europea de sobre los 55 años de edad, investigadores del estudio de Rotterdam (23) hicieron una comparación de una serie de marcadores noveles de RCV y también encontraron que el SC fue el más eficiente en mejorar la medición del RCV cuando éste se agrega a la EF. Además de evaluar factores de riesgo tradicionales, los siguientes marcadores de riesgo fueron estudiados: NT-proBNP, factor de Von Willebrand, fibrinógeno, tasa de filtración glomerular, recuento leucocitario, niveles de hs-PCR, homocisteína, niveles de ácido úrico, SC, IMC, enfermedad vascular periférica y la velocidad de la onda del pulso.

El SC fue el marcador que agregó más valor para reclasificar pacientes seguido por el NT-proBNP. La reclasificación de pacientes con los otros marcadores de riesgo no fue significativa.

Los resultados de estos estudios sugieren que el SC podría ser el marcador de riesgo que agrega mayor información sobre los factores de riesgo estándar o tradicionales para la estratificación del RCV. Sin embargo, la medición de calcio coronario es costosa y expone a los individuos a radiación por lo que su uso rutinario para la evaluación de RCV requiere mayor estudio.

FIGURA 2. COMPARACIÓN DE MARCADORES NOVELES PARA MEJORAR LA EVALUACIÓN DE RIESGO CV EN INDIVIDUOS CON RIESGO INTERMEDIO



Riesgo Intermedio Estudio MESA

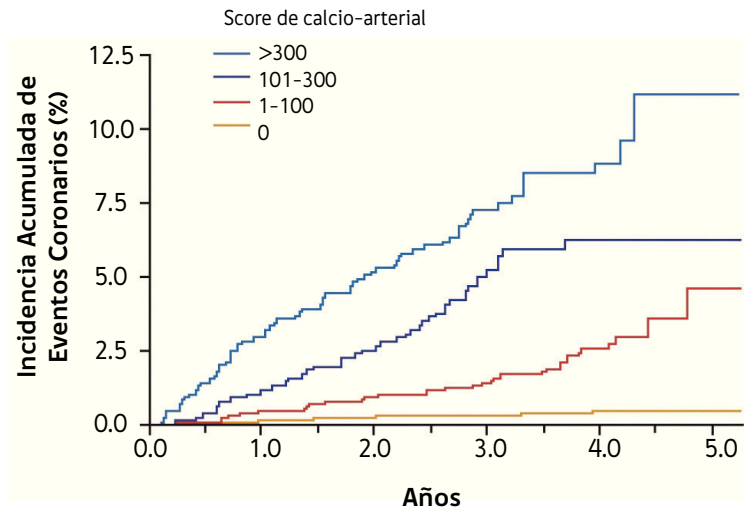
Sujetos (n=1330)

C-Statistics:

- RSF solo 0.623
- RSF +SCC 0.784 (p<0.001)
- RSF+I 0.652 (p=0.01)
- RSF+IMC 0.639 (p=0.06)
- RSF+CRP 0.640 (p=0.03)
- RSF+Hx F 0.675 (p=0.001)
- RSF+ITB 0.650 (p=0.01)

Traducido de: Yeboah J et al, JAMA 2012.

FIGURA 3. INCIDENCIA ACUMULATIVA DE ENFERMEDAD CORONARIA POR SCORE DE CALCIO CORONARIO: ESTUDIO MESA



Traducido de: Detrano et al., NEJM 2008.

En las guías del 2010 ACCF/AHA *Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults*. (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines) se consideró la medición de SC para evaluar el

RCV en adultos asintomáticos con un RCV intermedio (10-20% de riesgo a 10 años) Clase IIA, o sea, es de beneficio, con recomendación similar para pacientes con diabetes; y, IIB para aquellos con riesgo bajo-intermedio (6- 10% de riesgo a 10 años) (18).

PÉPTIDO NATRIURÉTICO

El péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*, BNP en inglés) es una hormona liberada en los ventrículos cardíacos ante el estímulo del aumento de la tensión parietal por incremento de la presión y/o volumen intracavitarios. La liberación se realiza como una prohormona (de 108 aminoácidos) que sufre un clivaje enzimático a dos moléculas: BNP (la porción activa de 32 aminoácidos) y NT-proBNP (molécula inactiva de 76 aminoácidos). El BNP produce vasodilatación arterial, diuresis y natriuresis, así como reduce la actividad del sistema renina-angiotensina y aldosterona y del sistema nervioso simpático.

La medición de los niveles de péptido natriurético ha sido usada para el diagnóstico diferencial de disnea en el contexto del servicio de urgencia. Su importancia ha sido evaluada en la estratificación de riesgo de los síndromes coronarios agudos. También su uso ha sido ensayado para la evaluación diagnóstica de tromboembolismo pulmonar.

Angelantonio y cols. (24) publicaron un análisis multicéntrico y revisión sistemática de la literatura sobre 40 estudios prospectivos que incluyó más de 87474 pacientes y 10625 eventos cardiovasculares, en 3 distintos grupos: participantes desde una aproximada población general; personas seleccionadas sobre la base de elevados factores de RCV y pacientes con ECV estable (al momento del ingreso al estudio).

Se observó que hubo casi tres veces más de riesgo de enfermedad CV al comparar el tercio más alto de valores basales de péptido natriurético con aquellos en el tercio más bajo, incluso

después de ajuste a factores de RCV convencionales (Figura 4).

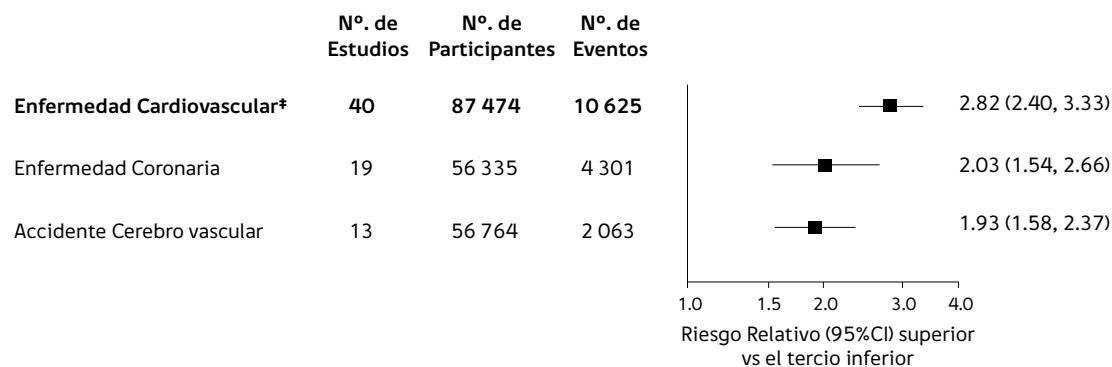
Por otra parte, catorce estudios evaluaron el impacto en la acuciosidad diagnóstica que agregaba la medición de BNP o NT-proBNP a un modelo de predicción de RCV "básico" que incluía factores de RCV clásicos (por ejemplo: edad, sexo, tabaquismo, historia de diabetes mellitus, presión arterial (con o sin hipertensión arterial); colesterol total y HDL (Figura 5).

Se observó que para las distintas poblaciones estudiadas (aprox. población general, pacientes con elevados factores de RCV y pacientes con enfermedad CV estables al ingreso) hubo apenas una modesta mejoría en la discriminación de RCV cuando se adicionó BNP o NT-proBNP a los factores de RCV convencionales.

De esta forma, se concluyó que los datos disponibles indican una fuerte relación entre los niveles circulantes de péptidos natriuréticos y riesgo de ECV para un rango de diferentes circunstancias. Sin embargo, se requieren estudios con poblaciones generales mayores para clarificar alguna utilidad predictiva de estos biomarcadores.

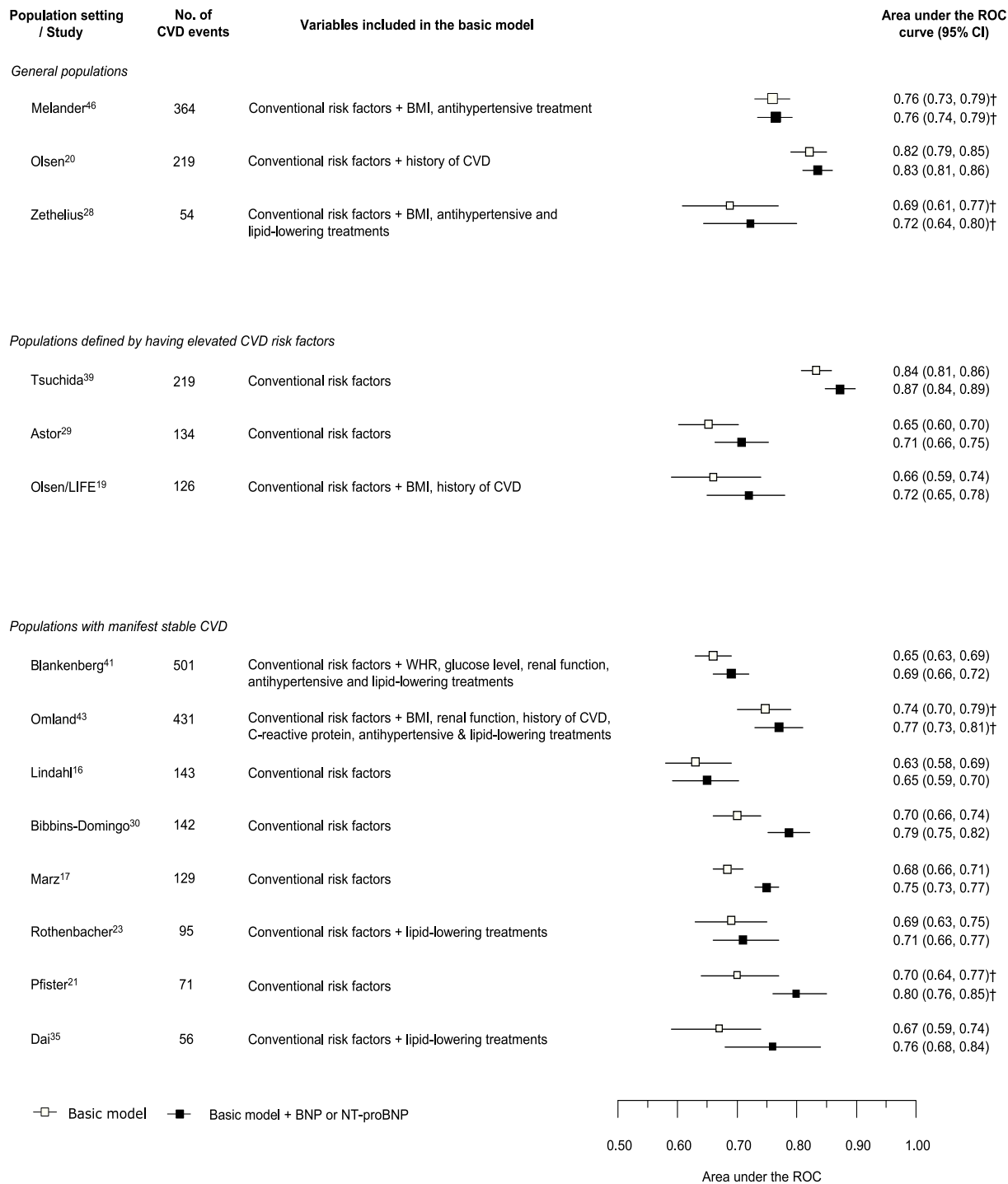
Esta evidencia ha sido recogida en 2010 ACCF/AHA *Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults* (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines) en que la recomendación de la medición de péptidos natriuréticos para evaluación de RCV en adultos asintomáticos es clase III (o sea, sin beneficio), y por lo tanto, no es recomendada (nivel de evidencia: B).

FIGURA 4. PÉPTIDO NATRIURÉTICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR



Relative risk for CVD in individuals in the top vs bottom third of baseline BNP or NT-proBNP levels. †From random-effects meta-analysis. ‡Nineteen studies did not report estimates for CHD and stroke separately. Assessment of heterogeneity: cardiovascular disease: I², 83; 95% CI, 77 to 87; P>0.0001; CHD: I², 88; 95% CI, 83 to 92; P>0.001; stroke: I², 55; 95% CI, 15 to 76; P=0.001. REF: Di Angelantonio et al.

FIGURA 5. PÉPTIDO NATRIURETICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR



Increment in risk prediction ability by adding BNP or NT-proBNP for cardiovascular disease. Conventional risk factors include age, sex (when appropriate), smoking, history of diabetes mellitus, blood pressure (and/or history of hypertension), total cholesterol (or non-high-density lipoprotein cholesterol), and high-density lipoprotein cholesterol. BMI indicates body mass index; WHR, waist-to-hip ratio; and ROC, receiver-operating characteristic curve. †C index (95% CI).

TROPONINA ULTRASENSIBLE

Las troponinas cardíacas (Tnc) son biomarcadores recomendados para el diagnóstico de IAM y en síndromes coronarios agudos (SCA). Las troponinas cardíacas son liberadas en respuesta a la necrosis de los miocitos cardíacos. La presencia de Tnc ha sido asociada de forma independiente con eventos adversos en SCA, en pacientes con insuficiencia cardíaca y en la población general (aunque los niveles de troponinas cardíacas son detectados en una pequeña parte de la población general).

En un estudio publicado en *Circulation* por Saunders y cols. (25) se evaluó si la troponina cardíaca T (TnTc) medida con un nuevo y altamente sensible ensayo estaba asociado con incidencia de enfermedad coronaria, mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca en una población general de participantes del *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*.

La muestra evaluada fue de 9698 participantes, entre 54 y 74 años de edad, que al momento del estudio no presentaban evidencia de enfermedad coronaria ni *stroke*.

Los resultados mostraron que aquellos participantes con niveles de TnTc $\geq 0.014 \mu\text{g/L}$ comparados con aquellos en que no hubo detección, tenían un riesgo incrementado de enfermedad coronaria (hazard ratio=2,29; 95% intervalo confianza, 1,81 a 2,89), enfermedad coronaria fatal (hazard ratio=7,59; 95% intervalo confianza, 3,78 a 15,25), mortalidad total (hazard ratio=3,96; 95% intervalo confianza, 3,21 a 4,88) e insuficiencia cardíaca (hazard ratio=5,95; 95% intervalo confianza, 4,47 a 7,92).

Así, los autores concluyeron que TnTc detectable con un nuevo y altamente sensible ensayo estuvo asociado con una incidencia mayor de enfermedad coronaria, mortalidad e insuficiencia cardíaca en individuos de una población general sin enfermedad coronaria conocida ni *stroke*.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson KM; Wilson PW et al. An Updated Coronary Risk Profile. A Statement for Health Professionals. *Circulation*. 1991;83:356-62.
2. Icaza G; Nuñez L et al. Estimación de Riesgo de Enfermedad Coronaria Mediante la Función de Framingham Adaptada para la Población Chilena. *Rev Med Chile* 2009;137:1273-1282.
3. Petersen S; Rayner M. *Coronary Heart Disease Statistics: 2002 edition*. London: British Heart Foundation Statistics Database. 2002;1-164.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Education Cholesterol Program (NCEP) (Adult treatment panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-9.
5. Hense HW; Schulte H; Lowel H et al. Framingham Risk Function Overestimates Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women from Germany-Result from MONICA Augsburg and the PROCAM Cohorts. *Eur Heart J*. 2003;3:1-9.
6. Kunstmann S; Lira MT; Corbalan R, Marchant et al. Multiple Cardiovascular Risk Factors Among Chilean Women According to the Presence of Myocardial Infarction. *Circulation*, 2005;111(4):E-83.
7. Hlatky MA; Greenland P; Arnett DK et al. Criteria for Evaluation of Novel Markers of Cardiovascular Risk: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:2408-16.
8. Musunuru K; Kral BG; Blumenthal RS et al. The use of High Sensitive Assays for C-Reactive Protein in Clinical Practice. *Nature Clinical Practice*. 2008;5(10):621-635.
9. Shah R; Burg MM; Vashist A et al. C-Reactive Protein and Vulnerability to Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia. *Mol Med*. 2006 Nov-Dec;12(11-12):269-274.
10. Ridker PM; Cushman M; Stamper M. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Eng J Med*. 1997;336:973-979.
11. Wilson PW; Pencina M; Jaques P; Selhub J; D'Agostino R Sr; O'Donnell C.J. C Reactive Protein and Reclassification of Cardiovascular Risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes*. 2008;1(2):92-97.
12. Cook NR; Buring JE et al. The effect of including C-Reactive Protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med*. 2006;145:21-29.
13. Reynolds Risk Score: Calculating Heart and Stroke Risk for Women and Men (online calculator) <http://www.reynoldsriskscore.org>. Accessed July 28, 2010.
14. Ridker PM; Paynter NP; Rifai N; et al. C-Reactive Protein and Parental History Improve Global Cardiovascular Risk Prediction: the Reynolds Risk Score for Men. *Circulation*. 2008;118:2243-2251.
15. Ridker PM; Danielson E; Fonseca FA et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Eng J Med*. 2008; 359(21):2195-2207.
16. De Lorgeri M; Salen P; Abramson J; Dodin S et al. Cholesterol Lowering Cardiovascular Disease, and the Rosuvastatin-Jupiter Controversy: a Critical Reappraisal. *Arch Intern Med*. 2010;Jun 28;170(12):1032-6.
17. Zacho JZ; Tybjaerg-Hansen A; Jensen JS et al. Genetically Elevated C-Reactive Protein and Ischemic Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1897-908.

18. Greenland P; Alpert JS; Beller GA et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report from the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:e50-103.
19. Ridker P.M; Wilson PW; Grundy SM. Should C-Reactive Protein be Added to Metabolic Syndrome and to Assessment of Global Cardiovascular Risk?. *Circulation*. 2004;109:2818-2825.
20. Berrington de Gonzales A; Mahesh M; Kim KP et al. Projected Cancer Risks from Computed Tomographic Scans Performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2071-2077.
21. Youssef G; Budoff J; Coronary Artery Calcium Scoring, What is Answered and what Question Remain. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2012;2(2):94-105n.
22. Yeboah Joseph; McClelland RL; Polonsky TS, et al. Comparison of Novel Risk Markers for Improvement of Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate Risk Individuals. *JAMA*. 2012;308:788-795.
23. Kavousi M; Suzzette E; Rutten JH et al. Evaluation of Newer Risk Markers for Coronary Heart Disease Risk Classification. *Ann Intern Med*. 2012;156:438-444.
24. Di Angelantonio E; Chowdhury R et al. B-Type Natriuretic Peptides and Cardiovascular Risk Systematic Review and Meta-Analysis of 40 Prospective Studies. *Circulation*. 2009;120:2177-2187.
25. Saunders J; Nambi V et al. Cardiac Troponin T Measured by a Highly Sensitive Assay Predicts Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2011;123:1367-1376.