



CARTAS AL EDITOR

La arbitrariedad de los puntos de corte. Una reflexión desde la perspectiva de la pre-enfermedad

The arbitrariness of the cut off points. A reflection since the perspective of predisease

En cualquier consulta clínica lo más importante es determinar si los síntomas, signos o resultados de un paciente son normales o no. La tarea sería fácil si siempre existiera una clara distinción entre las observaciones correspondientes a síntomas normales o anormales. Lo que ocurre en pocas situaciones, salvo en los trastornos genéticos determinados por un solo gen dominante.

En ocasiones las distribuciones de frecuencia se superponen, pero es más frecuente que haya una sola distribución y que las personas con alguna característica anormal ocupen los extremos de una distribución normal¹.

Existen varios criterios para ayudar al facultativo a tomar decisiones prácticas, utilizando el método clínico. Uno de los utilizados consiste en considerar normales los valores que se encuentran con frecuencia, y anormales los que sólo aparecen en forma ocasional. Se admite como límite de la normalidad un punto arbitrario de la distribución de frecuencias (a menudo dos desviaciones estándar por encima o por debajo de la media), todos los valores que exceden dicho límite se consideran anormales.

Otro enfoque que no parte del supuesto de que la distribución sea estadísticamente normal, utiliza al percentil 95 como límite de separación de la normalidad.

Uno más de los criterios se basa en la distribución de las observaciones en personas tanto sanas como enfermas, e intenta definir un límite o punto de corte que separe ambos grupos. Una comparación de las dos distribuciones de frecuencias suele mostrar una considerable superposición, como sucede con el colesterol sérico en las personas con y sin cardiopatía isquémica, en estos casos resulta imposible elegir un valor que separe netamente la normalidad y la anormalidad².

Para la resolución de esta polémica con las variables cuantitativas y los puntos de corte, se ha desarrollado una estrategia matemática, que es el análisis de la curva ROC (*receiving operating characteristics*, por sus siglas en inglés), cada vez más conocidas como "curvas de rendimiento diagnóstico". En dichas curvas se demuestra cómo, conforme varía el punto de corte de la prueba diagnóstica

(que define la prueba como positiva o negativa), varían la sensibilidad y especificidad en un sentido inverso. Sin embargo, la curva ROC en la actualidad, también presenta detractores³.

En opinión del autor, una limitación fundamental de los puntos de corte es que en casi ninguna variable existe algún fundamento biológico, que permita utilizar un valor arbitrario como frontera.

El concepto de "pre-enfermedad" probablemente tiene su origen en la biología del cáncer. El término *precanceroso* apareció en la literatura médica hace alrededor de un siglo, cuando fue reconocida la fina línea que demarcaba la histología entre la malignidad y la benignidad en los tejidos⁴, donde había una proporción de casos en que los patólogos no lograban distinguir con exactitud lo normal de la enfermedad.

En 1914, el Dr. William Rodman expresó la idea de intervenir precozmente sobre el estado precanceroso⁵, sin embargo Rodman reconoció dos puntos polémicos de la tesis anterior cuando acotó: "Estoy consciente de que el término precanceroso puede ser objetado por al menos dos razones: primero, no siempre habrá un estado precanceroso; segundo, si este estado existiese no quiere decir que el cáncer se desarrollará".

Con la meta de prevenir la aparición de eventos morbosos para la salud, la pre-enfermedad como categoría toma sentido si las siguientes tres condiciones se cumplen: 1) los individuos que se cataloguen dentro de esta categoría, deben ser más proclives a desarrollar la enfermedad; 2) debe existir una intervención de salud, que cuando se dirija a esta población en riesgo de la enfermedad sea efectiva en la reducción del riesgo de evolución hacia la enfermedad; y 3) los beneficios de intervenir sobre la pre-enfermedad deben sobrepasar los riesgos en la población. En la actualidad existen estados de pre-enfermedad para varias enfermedades: pre-diabetes, pre-hipertensión, disfunción tiroidea subclínica o incluso, los individuos portadores del virus de la inmunodeficiencia humana. Cada una de estas situaciones clínicas conlleva un riesgo incrementado de desarrollar la enfermedad como tal, aunque el lapso de tiempo para que esto ocurra en la mayor parte de las veces es incierto.

La enunciación de determinadas enfermedades o factores de riesgo cardiovasculares (FRC) basado en puntos de corte es demasiado parcial. No caben dudas que muchas de las personas categorizadas como diabéticas o hipertensas en la actualidad, podrían haber sido clasificadas como

pre-diabéticas o pre-hipertensas, si estas categorías hubieran existido desde antaño⁶. Incluso el VII Reporte para el Diagnóstico y Tratamiento de la HTA publicado en 2003, hace referencia a que desde la cifra de 115 de presión arterial sistólica (PAS) con 75 de presión arterial diastólica (PAD), ya el riesgo de eventos cardiovasculares adversos se duplica, y como se sabe estos valores ni siquiera corresponden a la pre-hipertensión⁷.

La definición de bajo peso al nacer (aquel recién nacido con un peso inferior a 2 500 g) emitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), podría constituir otro ejemplo de lo poco racional que podrían ser los puntos de corte. Aunque constituye una acertada evidencia científica que el límite de la "normalidad" para la definición de peso insuficiente al nacer, se asocia a numerosas enfermedades cardiovasculares (ECV) en la adolescencia y la adultez⁸. El autor de este trabajo expone varias interrogantes:

¿Es posible que un neonato de 2 800 g, sólo 300 g más de lo que la OMS considera como "patológico", no presente riesgo de hipertensión en la adultez?

¿Es imperativo creer que este punto de corte de menos de 2 500 g de peso al nacer constituye la "verdad absoluta", para considerar el riesgo de ECV futura desde el contexto del bajo peso al nacer?

¿Sería acertado pensar que los diversos "daños" que acontecen durante la vida fetal (programación fetal), no se hayan producido en un neonato de 2 800 g al nacer (aunque en menor cuantía), y que luego sean potenciados por otros FRC durante la evolución hacia la vida adulta para favorecer el desarrollo de una ECV?

¿Quién podría asegurar que las deletéreas consecuencias de la programación fetal no estén presentes con un peso al nacer de 2 600 g?

Las respuestas a las interrogantes anteriores podrían ser polémicas. La reflexión del autor de este trabajo se justifica en que las definiciones de algunas enfermedades o factores de riesgo basadas en puntos de corte pueden llegar a ser muy arbitrarias, sobre todo en variables continuas (presión arterial, peso al nacer, valores séricos de glicemia, entre otros).

Se ha señalado que transformar variables continuas (nivel o cifras de los distintos factores) en dicotómicas o categorías (niveles de riesgo), puede implicar errores. Lo mismo sucede con los criterios de valoración. Cada vez se produce más información de lo que llamamos cifras límite, como presiones normales altas, situaciones extremas, entre otras, las cuales llevan implícito un riesgo, aunque muchas veces el facultativo se obceca en medir si implican más mortalidad o complicaciones.

La función de los médicos es cambiar la muerte. El hipertenso ya no muere de elevación de la presión arterial, lo hace de insuficiencia cardíaca. En el futuro nos implicaremos no en evitar que muera de ictus o infarto, sino que trataremos de evitar variables intermedias, como por ejemplo la disfunción endotelial, la microalbuminuria, entre otras, lo cual exigirá otras cifras para definir la normalidad o el control.

De hecho, las diferentes guías que se publican disminuyen los puntos de corte que definen el riesgo, y lo mismo sucede con el nivel de control para subpoblaciones específicas: pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal,

etc. Pero seguimos aceptando cifras de "normalidad", que sin duda lo son para la sociedad occidental y desarrollada⁹, ¿y los valores "locales" que darían una idea más confiable?

A juicio del autor, existe la noción intuitiva de que se deben sobrepasar ciertos niveles para realizar el diagnóstico del estado de enfermedad. Es decir, no se tiene en cuenta la posibilidad de que el daño a nivel molecular o celular, esté ya presente desde mucho antes de que se hayan alcanzado los rangos considerados como "anormales". Se continúa en alguna medida, sin analizar de manera correcta la secuencia: *salud - pre-enfermedad - enfermedad*, como una continuidad, aunque los pacientes lo merecen, el porqué, este trabajo pretendió evidenciarlo. La cuestión no está en dudar de los puntos de corte que la llamada Medicina Basada en la Evidencia ha establecido para el diagnóstico de variados estados patológicos de salud, sino tener la mente "abierta" ante la posibilidad de variación de puntos de corte ya validados, sobre todo cuando se considera a un individuo con FRC, y se tiene en cuenta además, que la mayoría de los fenómenos que acompañan la relación causal *salud - pre-enfermedad - enfermedad* son complejos¹⁰.

Referencias

1. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. Cuarta edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2006. p. 341-427.
2. Bermejo Fraile B. Epidemiología clínica asociada a la toma de decisiones. Monografía No. 1. Navarra: Gobierno de Navarra, Departamento de Salud; 2001. p. 66-92.
3. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. Circulation 2007;115:928-35.
4. Levin I. Changes in the tissue surrounding a growing tumor and the significance of the "precancerous state". J Exp Med 1912;16:149-54.
5. Rodman IV WL. Cancer and precancerous conditions. Ann Surg 1914;59:47-64.
6. Viera AJ. Predisease: When does it make sense? Epidemiol Rev 2011;33:122-34.
7. Chobanian AV. Does it matter how hypertension is controlled? N Engl J Med 2008;23:2485-8.
8. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank K, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2009;27:1719-42.
9. Merino J, Segui JM, Jorgensen PW. Pasado, presente y futuro del riesgo vascular. Clin Invest Arterioscl 2009;21:78-82.
10. Edwards TM, Myers JP. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. Environ Health Perspect 2007;115:1264-70.

Guillermo Alberto Pérez-Fernández*

Departamento de Cardiología, Hospital Celestino Hernández Robau, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

* Autor para correspondencia: Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Departamento de Cardiología. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Tel.: +(42) 204294. Correo electrónico: gpf@hchr.vcl.sld.cu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2012.06.005>