

Inflamación, aterosclerosis, factores de riesgo clásicos, bioestadística, significación clínica. ¿Dónde estamos?

Xavier García-Moll

Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona. España.

La cardiopatía isquémica constituye el principal factor de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental¹, con una incidencia mundial que se incrementa a medida que aumenta el nivel de vida. Su estudio, por tanto, es prioritario en la mayoría de los Estados del mundo occidental.

Durante las últimas dos décadas se han realizado importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la aterogénesis, en la que la inflamación desempeña un papel esencial en las diferentes fases del desarrollo de la placa aterosclerótica, desde el inicio hasta la rotura o fisura, que es lo que en definitiva puede inducir la aparición de un síndrome coronario agudo. De hecho, ya en el siglo XIX Virchow propuso llamar «endarteritis deformans» a la enfermedad aterosclerótica, vinculando la inflamación con la aterosclerosis². Desde entonces se ha profundizado mucho en el conocimiento de los mecanismos de la aterogénesis, estableciéndose de forma irrefutable la relación de causalidad clara entre los factores de riesgo clásicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo) y la aterosclerosis. El afán de conocer los mecanismos de dicha relación y la existencia de pacientes con cardiopatía isquémica sin evidencia de ninguno de los factores mencionados (la conocida hipótesis del 50%) espolearon la investigación. En las últimas dos décadas se han descrito en profundidad las características comunes entre los factores de riesgo y la aterogénesis: inflamación y trombosis son los efectores intermediarios entre los factores de riesgo y enfermedades como la cardiopatía isquémica^{3,4}. El mayor conocimiento fisiopatológico ha generado información sobre posibles marcadores/factores de riesgo para estratificar mejor el riesgo de nuestros pacientes

y, eventualmente, descubrir nuevas dianas terapéuticas y por ende mejorar su pronóstico. Se han publicado multitud de estudios en los que se describe la asociación entre marcadores de inflamación (o de antiinflamación) y enfermedad aterosclerótica, ya sea desde la prevención primaria como desde la prevención secundaria o en la estratificación del riesgo de un síndrome coronario agudo.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA se publican dos trabajos que aportan más datos sobre la inflamación en los pacientes que ingresan por síndromes coronarios agudos^{5,6}. El trabajo de Gómez-García et al⁵ ha estimado el efecto de rosuvastatina y metformina en la inflamación y el estrés oxidativo en pacientes con hipertensión y dislipemia. Se trata de un ensayo clínico abierto y paralelo en el que se incluyó a 48 pacientes hipertensos e hiperlipémicos, a los que se distribuyó aleatoriamente en tres grupos de tratamiento: 16 fueron tratados con rosuvastatina 10 mg/día; 16, con metformina 1.700 mg/día, y 16, con 10 mg de almidón como control. Las variables estudiadas fueron las relacionadas con el metabolismo lipídico, el control glucémico, la edad, el peso, el índice de masa corporal y parámetros inflamatorios y de estrés oxidativo (interleucina [IL] 6, factor de necrosis tumoral alfa [TNF α], glutatión reductasa [GSH], glutatión peroxidasa [GPx] y superóxido dismutasa [SOD]). Los autores concluyen que la rosuvastatina mejora el perfil de lípidos y que ambos fármacos reducen la inflamación y el estrés oxidativo; se plantean si los beneficios observados se deben a la mejoría obtenida en los parámetros lipídicos o son secundarios a los efectos pleiotrópicos de los fármacos utilizados. Probablemente, un análisis multivariable que incluyera la variación de las fracciones lipídicas podría haber ayudado a dilucidar esta cuestión.

El trabajo de González et al⁶ analiza el valor pronóstico del TNF α en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (IAMEST) tras 6 meses de seguimiento, aportando información novedosa sobre inflamación en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Para ello se incluyó a 74 pacientes con IAMEST, en los que se midieron las concentraciones de TNF α además de otros parámetros de inflamación (proteína C reactiva [PCR], IL-6, molécu-

VÉASE ARTÍCULOS EN PÁGS. 1233-41 Y 1242-9

Correspondencia: Dr. X. García-Moll.
Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau.
Avda. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: xgarcia-moll@santpau.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

las solubles de adhesión celular tipo 1) dentro de las primeras 10 h del inicio de los síntomas y 48 h más tarde. Se observó que las concentraciones de TNF α eran significativamente mayores en los pacientes con eventos isquémicos o insuficiencia cardiaca durante el seguimiento que en aquellos sin eventos, y los valores de TNF α a las 48 h y los de PCR al ingreso fueron predictores independientes de eventos cardiovasculares. Es importante destacar un dato muy relevante del estudio de González et al. Hay una gran incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes revascularizados tras IAM, unos eventos que, al considerarlos «blandos», no se suele tener en consideración en los grandes ensayos clínicos. Como mencionan los autores, son datos similares a los de otros estudios de nuestro entorno que nos obligan a considerar (una vez más) la importancia de la prevención secundaria con las normas higienodietéticas bien aclaradas y con los fármacos adecuados a las dosis apropiadas para cada enfermo.

El interés en la investigación sobre inflamación en fisiopatología de la aterosclerosis surge a partir de la noción de que los factores de riesgo clásicos (tabaco, diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipercolesterolemia) explican únicamente el 50% de la cardiopatía isquémica. Es un dato que se generó en 1975 sin una base empírica clara, que se ha ido perpetuando, pero que se puso en duda con una base sólida en algunos artículos de principios de milenio⁷⁻⁹ y que poco después el estudio INTERHEART acabó de rebatir¹⁰, ya que únicamente con 9 factores de riesgo fácilmente determinables se puede explicar aproximadamente el 90% del riesgo atribuible de infarto agudo de miocardio, con resultados válidos para todos los grupos de edad y de origen étnico y tanto varones como mujeres. Por tanto, el margen que pueden explicar los nuevos marcadores es más pequeño del inicialmente descrito, y es plausible esperar grandes tamaños de muestra para demostrar incrementos modestos en el rendimiento pronóstico. Paralelamente, nos obliga todavía más a tratar adecuadamente los factores de riesgo cardiovascular clásicos. La aterosclerosis es una enfermedad sistémica, luego su tratamiento debe tener un enfoque sistémico añadido al propiamente cardiológico. Por tanto, el adecuado conocimiento y tratamiento de los factores de riesgo es primordial para evitar el desarrollo clínico de la enfermedad, y una vez establecida, para realizar una buena prevención secundaria. En este sentido, son muy relevantes los resultados obtenidos en infarto de miocardio con elevación del segmento ST (estudio PRIAMHO y registro francés), así como en el registro DESCARTES (síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST)¹¹⁻¹³. Es fundamental insistir en las normas higienodietéticas y en el tratamiento farmacológico adecuado en la prevención secundaria, que sí han demostrado una reducción importante en la morbimortalidad de los pacientes isquémicos.

Una característica común a ambos estudios, publicados en este número de Revista Española de Cardiología^{5,6}, es el pequeño tamaño de la muestra, lo que en investigación clínica sobre marcadores de inflamación tiene una especial relevancia. Como se ha mencionado previamente, el problema del fenómeno inflamatorio es su carácter sistémico, de tal modo que aislar el efecto de la inflamación en otra enfermedad también de ámbito sistémico exige el control de muchas variables, un ajuste muy exhaustivo. Es bien conocido que el ajuste por múltiples variables en un modelo multivariable requiere un tamaño muestral amplio (se suele utilizar la cifra de 10 pacientes por variable introducida en el modelo). En artículos de revisión sobre inflamación y aterosclerosis, se ha puesto de manifiesto que, en general, el ajuste de las variables de inflamación en modelos multivariables no suele ser completa, y cuando lo es, el impacto de los marcadores de inflamación no es relevante (en algunas ocasiones incluso sin significación estadística). La glucemia o la función renal, con conocido impacto pronóstico, o el consumo previo de fármacos como estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o aspirina (fármacos que pueden modular una respuesta inflamatoria de fase aguda) no siempre se introducen en el análisis multivariable. Si por otro lado se considera que no se ha determinado (¿todavía?) un papel fisiopatológico de algunos marcadores como la PCR y que el tratamiento específicamente antiinflamatorio no ha demostrado un beneficio para los pacientes isquémicos, se puede entender por qué no ha llegado a implantarse en la clínica. Otra cuestión es la relevancia clínica que pueden tener resultados estadísticamente significativos, un problema de difícil resolución que genera discusión en foros de bioestadística.

Todo ello no debe hacernos descartar un eventual uso de marcadores de inflamación como estratificación pronóstica en cardiopatía isquémica, sino que debe espolear la investigación en este campo¹⁴. Es posible que los polimorfismos de la PCR, que modulan la respuesta de fase aguda de dicha molécula, o incluso una vacunación contra determinados epítomos de fracciones lipídicas oxidadas puedan tener futuro^{15,16}. Todavía no se conoce en profundidad mecanismos por los que algunos marcadores de inflamación pueden influir en la fisiopatología de la placa aterosclerótica. Artículos como los que se publican en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA mantienen el interés sobre un tema en el que todavía quedan muchas incógnitas por resolver.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Heart Association: Heart and Stroke facts: 1996 Statistical Supplement. Dallas: American Heart Association; 1996. p. 1-23.
2. Virchow R. Der atheromatöse Prozess der Arterien. Wien Med Wochenschr. 1856;6:809-12,825-7.

3. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
5. Gómez-García A, Martínez Torres G, Ortega-Pierres LE, Rodríguez-Ayala E, Alvarez-Aguilar C. Rosuvastatina y metformina reducen la inflamación y el estrés oxidativo en pacientes con hipertensión y dislipemia. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1242-9.
6. González M, Ruiz-Ros JA, Pérez-Paredes M, Lozano ML, García-Almagro FJ, Martínez-Corbalán F, et al. Valor pronóstico del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1233-41.
7. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major Risk Factors as Antecedents of Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease Events. *JAMA*. 2003;290:891-7.
8. 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.
9. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290:932-40.
10. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezun A, Lanus F, et al. on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
11. Heras M, Marrugat J, Arós F, Bosch X, Enero J, Suárez MA, et al; en representación de los investigadores del estudio PRIAMHO. Reducción de la mortalidad por infarto agudo de miocardio en un período de 5 años. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:200-8.
12. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Caulfield F, Fouche R, Lassabe G, et al; the Reseau de Cardiologie de Franche Comte group. Compliance with guidelines and 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Eur Heart J*. 2005;26:873-80.
13. Heras M, Bueno H, Bardaji A, Fernandez-Ortiz A, Marti H, Marrugat J; DESCARTES Investigators. Magnitude and consequences of undertreatment of high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insights from the DESCARTES Registry. *Heart*. 2006;92:1571-6.
14. Kaski JC, Fernández-Bergés D. Proteína C reactiva en el servicio de urgencias: ¿ha encontrado una aplicación clínica? *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:797-800.
15. Hage FG, Szalai AJ. C-Reactive Protein Gene Polymorphisms, C-Reactive Protein Blood Levels, and Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1115-22.
16. Nilsson J, Hansson GK, Shah PK. Immunomodulation of atherosclerosis: implications for vaccine development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:18-28.