

La concentración sérica de adiponectina como biomarcador de calcificación arterial coronaria y lesiones coronarias graves

Serum Adiponectin Level as a Biomarker of Coronary Artery Calcification and Severe Coronary Lesions

Sra. Editora:

La calcificación arterial coronaria (CAC) es un factor independiente de riesgo de aterosclerosis coronaria, y pertenece a la categoría de tipo VII de la clasificación de Stary¹. Dado que la CAC predice claramente la aparición de eventos cardiovasculares, y puesto que la enfermedad coronaria es una causa importante de mortalidad, el problema tiene una importancia clínica evidente. A pesar de la heterogeneidad existente en el grado de calcificación en los distintos pacientes con aterosclerosis, la CAC puede cuantificarse de manera sencilla y no invasiva mediante tomografía computarizada cardíaca (TCC)². Sin embargo, hay poca información sobre los mecanismos que subyacen a la calcificación de la placa.

Parece que la adiponectina plasmática tiene efectos cardioprotectores y muestra diferencias por sexo (probablemente por la influencia de la cantidad de testosterona) y en distintas situaciones patológicas. Parece que las concentraciones de adiponectina bajas se asocian a progresión de la CAC y susceptibilidad a rotura de placa, aunque la controversia sobre el papel paradójico de la adiponectina en función del tipo de paciente va en aumento³.

Con objeto de destacar el papel de la adiponectina y la testosterona en la CAC y las lesiones coronarias, se reclutó a un grupo de pacientes ambulatorios estables a los que se realizó una TCC por un dolor torácico de posible origen coronario.

Se obtuvieron muestras de sangre (inmediatamente antes de realizar la TCC) mediante punción venosa tras una noche en ayunas. Las muestras se procesaron de forma estándar, y los investigadores utilizaron un diseño ciego. Las concentraciones séricas de testosterona (límite de detección, 0,025 ng/ml; variación interanalítica, 8,4%) y de adiponectina (límite de detección, 0,195 ng/ml; variación interanalítica, 8,6%) se determinaron respectivamente mediante electroquimioluminiscencia (Roche) y enzimoimmunoanálisis (R&D Systems). Se determinó la puntuación de calcio mediante una TC de 64 cortes (General Electric Healthcare). El contenido de calcio total se cuantificó con un protocolo estandarizado, basado en la puntuación de Agatston (≥ 400 unidades de Hounsfield indicaban una puntuación de calcificación alta). Las lesiones graves (estenosis $\geq 70\%$ en una de las arterias coronarias principales) se evaluaron mediante angiografía coronaria. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 para Windows.

Incluimos prospectivamente en el estudio a 139 pacientes, de una media de edad de $58,5 \pm 11,4$ años; el 46,8% eran varones. El 17,3% de los pacientes tenían una puntuación de calcificación elevada y el 18,7%, lesiones coronarias graves (tabla 1). Se calculó la curva de características operativas del receptor (ROC), y se observó que una puntuación de calcio más alta se asociaba a cifras de adiponectina inferiores, pero el valor predictivo de esta fue modesto (estadístico $c = 0,65$; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,53-0,77; $p = 0,021$), con un valor de corte óptimo de $8.418 \mu\text{g/ml}$, un valor predictivo positivo del 31% y un valor predictivo negativo del 93%. El análisis univariable mostró también que la edad y la diabetes se asociaban a la puntuación del calcio. Tras introducir un ajuste respecto a los factores de confusión en el análisis multivariable (los factores que tenían un valor de $p < 0,15$ en el análisis univariable), la edad, los valores de adiponectina bajos y los de testosterona altos mostraron una asociación independiente con la puntuación de calcificación.

Además, los valores de adiponectina predecían moderadamente la presencia de una lesión coronaria grave (estadístico $c = 0,68$; IC95%, 0,57-0,79; $p = 0,004$) en la curva ROC, con un valor de corte

óptimo de $8.005 \mu\text{g/ml}$, un valor predictivo positivo del 32% y un valor predictivo negativo del 90%. Además de los factores de riesgo de aterosclerosis conocidos, como el tabaquismo y la diabetes, las concentraciones de testosterona altas, el sexo masculino y la CAC elevada mostraron también una asociación significativa con las lesiones coronarias graves en el análisis univariable. Tan sólo las cifras de adiponectina bajas, la CAC alta y las concentraciones de testosterona elevadas continuaron siendo variables independientes que predecían las lesiones coronarias graves tras realizar el análisis multivariable (en el que se incluyeron las variables con valor de $p < 0,15$ en el análisis univariable) (tabla 2). Es de destacar que las cifras de testosterona altas se asociaban de manera independiente a las lesiones coronarias graves, incluso después de introducir un ajuste respecto a las características clínicas y demográficas, incluido el sexo del paciente. Además, las concentraciones de adiponectina mostraban una correlación negativa con las de testosterona.

Sin embargo, la inclusión de la adiponectina en el índice de mejora de discriminación integrada (MDI) y los cálculos de la curva ROC no aportó al modelo una mejora estadística para la puntuación de calcio ($p = 0,061$) ni para las lesiones angiográficas graves ($p = 0,056$).

Nuestros datos concuerdan con los de estudios anteriores realizados en pacientes asintomáticos con enfermedad coronaria subclínica, en los que la progresión de la CAC se asoció a cifras bajas de adiponectina circulante⁴. Establecimos un valor de corte para la adiponectina sérica, de tal manera que las concentraciones situadas por debajo de ese valor podían indicar tanto una CAC ($< 8.418 \mu\text{g/ml}$) como la presencia de lesiones coronarias graves ($< 8.005 \mu\text{g/ml}$). Es importante señalar que observamos una fuerte asociación entre la puntuación CAC elevada y la presencia de lesiones coronarias graves, lo cual respalda lo indicado por datos previos sobre la calcificación en el proceso aterosclerótico. Además, los datos relativos al papel protector o nocivo de la testosterona en la enfermedad coronaria son contradictorios y hay evidencia clara de que la testosterona causa una supresión de la producción de adiponectina⁵. Los datos de asociación también indican que la testosterona puede aumentar la gravedad de las lesiones coronarias, probablemente al reducir la cantidad de adiponectina circulante. Así pues, la reducción de adiponectina por efecto de la

Tabla 1
Características demográficas y basales de los 139 pacientes incluidos

Edad (años)	58,5 \pm 11,4
Varones	65 (46,8)
Hipertensión	102 (73,5)
Diabetes	31 (22,7)
Hipercolesterolemia	68 (50,0)
Tabaquismo	28 (21,2)
Índice de masa corporal (kg/m^2)	28,27 [25,95-31,94]
Creatinina (mg/dl)	0,86 [0,72-1,00]
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	95,98 [77,68-121,38]
cHDL (mg/dl)	49,5 \pm 18,6
cLDL (mg/dl)	117,6 \pm 37,7
Triglicéridos (mg/dl)	117,0 [85,5-156,5]
Puntuación de calcificación coronaria (puntuación de Agatston)	23 [0-197]
Puntuación de calcificación alta	24 (17,3)
Lesiones coronarias graves	26 (18,7)
Adiponectina ($\mu\text{g/ml}$)	9,445 [5,441-17,587]
Testosterona (ng/ml)	0,97 [0,17-3,28]

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Los valores expresan n (%), media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 2

Asociación de la puntuación de calcificación (análisis de regresión lineal) con las lesiones coronarias graves (estenosis > 70% en una de las arterias coronarias principales; análisis logístico, modo condicional) con manifestaciones clínicas

Característica	Puntuación de calcificación						Lesiones coronarias graves			
	Análisis univariable			Análisis multivariable			Análisis univariable		Análisis multivariable	
	B	IC95%	p	B	IC95%	p	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad	9,16	2,48 a 15,84	0,008	10,49	3,39 a 17,60	0,004	1,01 (0,97-1,05)	0,567		
Sexo masculino	-124,18	-278,99 a 30,63	0,115	29,08	-157,01 a 215,17	0,758	6,59 (2,31-18,75)	< 0,001	2,77 (0,48-16,15)	0,111
HT	139,02	-37,29 a 315,34	0,121	7,24	-182,24 a 196,71	0,940	1,70 (0,59-4,90)	0,325		
DM	213,89	28,66 a 399,11	0,024	130,25	-57,34 a 317,83	0,172	2,68 (1,07-4,73)	0,036	3,71 (0,94-14,67)	0,084
DLP	72,84	-84,68 a 230,36	0,362				1,55 (0,65-3,67)	0,321		
Tabaquismo	-43,70	-176,16 a 88,77	0,515				2,29 (1,21-4,32)	0,011	1,74 (0,66-4,45)	0,219
Testosterona cuarto cuartil ^a	147,78	-46,31 a 341,876	0,134	191,31	4,58 a 378,05	0,045	3,60 (1,41-9,20)	0,008	10,44 (2,42-45,05)	0,002
Acrp30 bajo ^b	-244,25	-396,849 a -91,659	0,002	-284,90	-475,58 a -94,21	0,004	4,04 (1,64-9,93)	0,002	6,98 (1,84-26,50)	0,004
Puntuación de calcificación alta ^c							21,00 (7,22-61,11)	< 0,001	28,67 (7,33-112,19)	< 0,001

Acrp: proteína relacionada con el complemento adipocitario, adiponectina; B: coeficiente sin estandarizar; DLP: dislipemia (definida como colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad > 130 mg/dl o tratamiento hipolipemiente); DM: diabetes mellitus; HT: hipertensión; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

^a El estudio de asociación se realizó incluyendo la concentración de testosterona como variable cualitativa: se comparó el cuarto cuartil con los otros tres en cada sexo.

^b Los valores de Acrp bajos son una variable cualitativa. El estudio de asociación se realizó comparando los valores superiores e inferiores al de corte para la calcificación (< 8,418 µg/ml) o la lesión coronaria grave (< 8,005 µg/ml) en cada caso.

^c Una puntuación de calcificación alta es una variable cualitativa. El estudio de asociación se realizó comparando los valores superiores e inferiores al punto de corte para una puntuación de calcio elevada (≥ 400 en la puntuación Agatston).

testosterona puede conducir a una CAC y el posterior agravamiento de la lesión coronaria.

La determinación de adiponectina sérica podría ser útil en el manejo de los pacientes con riesgo cardiovascular bajo para utilizarlo como biomarcador de la aterosclerosis subclínica. Dado que es fácil de validar, se podría evaluar esta determinación como alternativa plausible a la costosa recomendación propuesta por el estudio SHAPE (*Screening for Heart Attack Prevention and Education*)⁶ para el examen de detección sistemática, no invasivo y generalizado de la aterosclerosis subclínica asintomática. No obstante, hemos realizado un examen de un estudio de cohorte, por lo que nuestros resultados podrían ser específicos para la población de pacientes incluidos y su tratamiento. Además, a pesar de la significación estadística observada, consideramos que el pequeño tamaño muestral podría haber conducido a un sesgo en nuestros resultados. Las curvas ROC con o sin adiponectina y el índice MDI no mostraron una mejora estadística en el modelo con la inclusión de la adiponectina. Por consiguiente, serán necesarias cohortes más amplias y poblaciones diferentes para validar los presentes resultados. Somos conscientes de la utilidad para la práctica clínica diaria de realizar otros estudios con series de pacientes más amplias.

Nuestra conclusión es que las cifras de adiponectina bajas, las de testosterona elevadas y el envejecimiento se asocian a la intensidad de la CAC en los pacientes ambulatorios estables a los que se practica una TCC por un dolor torácico de posible origen coronario. Además, parece que la CAC, las concentraciones de adiponectina bajas, las de testosterona altas y el tabaquismo se asocian a la gravedad de las lesiones coronarias.

FINANCIACIÓN

Este estudio se financió en parte por una subvención de *Boston Scientific*.

E. Jover ha obtenido una beca de investigación del Instituto de Salud Carlos III y D. Hernández-Romero ha obtenido una beca Sara Borrell del Instituto de Salud Carlos III.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

Eva Jover^{a,b}, Diana Hernández-Romero^{a,b,*}, José A. Hurtado^{a,b}, Ana I. Romero-Aniorte^{a,b}, Teresa Casas^{b,c} y Mariano Valdés^{a,b}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Murcia, España

^bInstituto Murciano de Investigaciones Biomédicas, IMIB, Murcia, España

^cServicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: dianahr@um.es (D. Hernández-Romero).

On-line el 7 de septiembre de 2012

BIBLIOGRAFÍA

1. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;421:277-90.
2. Badimón JJ, Santos-Gallego CG, Torres F, Castillo J, Kaskic JC. Nuevas herramientas en la estratificación del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2011;11:B8-21.
3. Lindberg S, Pedersen SH, Møgelvang R, Bjerre M, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Usefulness of adiponectin as a predictor of all cause mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;109:492-6.
4. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation*. 2005;111:747-53.
5. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363:109-22.
6. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient—Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol*. 2006;98(2A):H2-15H.