

"Nuevos" factores de riesgo coronario. La teoría inflamatoria renovada y resuscitada

C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. Ridker P, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. N. Engl. J. Med. 2000, 342: 836-843

Objetivo

Evaluar el riesgo de desarrollar ECV mayores de acuerdo a los niveles basales de marcadores de actividad inflamatoria.

Diseño

Estudio retrospectivo, caso-control anidado*, realizado sobre una cohorte de mujeres ingresadas en forma prospectiva a un estudio de intervención sobre prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (Women's Health Study).

Lugar

Centros médicos del estado de Massachusetts, USA.

Participantes

Se tomaron muestras de sangre basales de 28263 mujeres, a partir de una cohorte total de 39876 mujeres ingresadas al Women's Health Study. Se consideraron "casos" a las 122 mujeres que desarrollaron ECV. Para efectuar la comparación fueron ingresadas 244 mujeres "controles", que no desarrollaron eventos y que fueron seleccionadas de la cohorte original luego de controlar por igual edad y estado tabáquico que las "mujeres casos".

Evaluación de los Factores de Riesgo

En las muestras de sangre basales se dosaron: niveles séricos de Proteína C-reactiva con un ensayo comercial rápido de alta sensibilidad, amiloide A sérico, interleuquina-6, sICAM-1, colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína A-I, apolipoproteína B-100, lipoproteína a, Homocisteína y se determinó la relación colesterol total/colesterol HDL.

Medición de Resultados Principales

Se definieron como ECV: muerte cardiovascular, infarto no fatal, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria en un seguimiento de 3 años.

Resultados

Los "casos", respecto de los controles, tenían un mayor índice de masa corporal, mayor prevalencia de hipertensión arterial, diabetes e historia de enfermedad coronaria prematura en parientes de primer grado. Los niveles de proteína C-reactiva, amiloide sérico, sICAM-1, interleuquina-6, Fuente de financiamiento: National Heart Lung and Blood Institute, National Cancer Institute, Investigator Award from the AHA (Dr. Ridker), Dade-Behring Lab.

COMENTARIO

La teoría inflamatoria del desarrollo o progresión de la enfermedad coronaria no es nueva, sino que fue postulada por Virchow el siglo pasado. Como muchas ideas el "retorno" de la misma suele ser motivado por nuevos hallazgos dentro de sus postulados. En la aterosclerosis, estamos descubriendo que el accionar de los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales (o nuevos), que generan su desarrollo y progresión, se ejerce a través de mecanismos que implican reacciones inflamatorias a nivel de la pared y de la luz vascular. La evidencia que tenemos en favor de la utilidad de los factores de riesgo tradicionales para identificar sujetos enfermos en un contexto de población general es definitiva. Actualmente se encuentra un gran número de marcadores "nuevos" en estudio para determinar su valor aditivo a los factores tradicionales. Como fuera definido por consenso, los requerimientos para considerar un marcador como factor de riesgo son: 1) determinación o medición estandarizada (repetible, confiable, exacta, etc) 2) información consistente que lo avale proveniente de estudios prospectivos y 3) valor pronóstico y utilidad clínica incrementales a los factores de riesgo tradicionales. Los marcadores inespecíficos de inflamación (proteína C-reactiva) en ausencia de cualquier otro mecanismo responsable de su elevación, parecen reflejar el componente inflamatorio a nivel de la pared vascular. Existe numerosa evidencia en favor de la utilidad clínica de estos marcadores y la misma es consistente. El último consenso de prevención considera a la proteína C-reactiva como un factor de riesgo condicional a que sus niveles se encuentren elevados. La pregunta clave

Dr. Ernesto Ferreirós

Médico Cardiólogo – Regional Clinical Data Manager, South Latin America, Pfizer Lab.

Referencias

- Ridker P, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N. Engl. J. Med. 2000, 342: 836-843
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N. Engl. J. Med. 1997, 336: 973-979
- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relationship of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am. J. Epidemiol. 1996, 144: 537-547
- Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997, 17: 1121-1127
- Plasma concentrations of interleukin-1 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Lancet 1998, 351: 88-92
- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation 2000, 101: 1767-1772
- Ridker PM, Buring JE, Shih H, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. Circulation 1998, 98: 731-733
- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining the risk of first myocardial infarction. Circulation 1998, 97: 2007-2011

colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B-100, homocisteína y la relación de colesterol total/colesterol HDL fueron mayores en los casos en comparación con los controles; y los niveles de HDL fueron menores en los casos. Se compararon los cuartiles 2, 3 y 4 con el 1 para evaluar el valor predictivo univariado para ECV de cada marcador. Las determinaciones de proteína C-reactiva, amiloide sérico, sICAM-1 e interleuquina-6 resultaron predictoras de eventos mayores, siendo el más potente la determinación de proteína C-reactiva (RR univariado 4.4 IC95% 2.2-8.9; p< 0.001). Entre las determinaciones lipídicas tradicionales, la relación colesterol total/colesterol HDL resultó el predictor de riesgo más potente. Los resultados de los análisis de regresión logística efectuados para determinar el valor predictivo independiente de cada determinación, ajustada a las restantes y a las variables clínicas no apareadas se muestran en la tabla:

| | RR (IC 95%) | p |
|-------------------------------|---------------|------|
| Proteína C-reactiva | 1.5 (1.1-2.1) | 0.02 |
| Amiloide A sérico | 1.1 (0.8-1.6) | 0.4 |
| sICAM-1 | 1.1 (0.8-1.4) | 0.6 |
| Interleuquina-6 | 0.8 (0.6-1.1) | 0.2 |
| Homocisteína | 1.1 (0.8-1.4) | 0.6 |
| Lipoproteína a | 1.0 (0.8-1.2) | 0.8 |
| Relación colesterol total/HDL | 1.4 (1.1-1.9) | 0.02 |

Para la evaluación del valor predictivo incremental de los marcadores se construyeron curvas ROC* de los modelos de regresión logística. La primera curva considerando solamente las variables lipídicas y la segunda con el agregado del marcador de inflamación. Se observó la existencia de valor predictivo incremental a las variables lipídicas (el mayor aporte fue: area ROC lipídica 0.59 y area ROC lipídica con proteína C-reactiva 0.66, p< 0.001).

Conclusiones

La adición de la proteína C-reactiva a las determinaciones lipídicas mejoró la identificación de pacientes en riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares en el contexto de la prevención primaria.

Palabras clave

Prevención primaria, Enfermedad coronaria, Hipercolesterolemia, Proteína C-reactiva, Inflamación

y aún sin respuesta es: ¿De qué nivel umbral estamos hablando para considerarla elevada en cada contexto? En los estudios de prevención primaria y también en los de prevención secundaria efectuados con este marcador se han empleado diferentes puntos de corte (normal/patológico) y diferentes criterios para establecer el mismo. Actualmente, este es el interrogante a responder para colocar a su determinación en las puertas de instalarse como un factor de riesgo principal, pero cuya aplicación se limitaría a pacientes que no presentan otra causa que motive su elevación (la investigación ha respondido los restantes criterios). En el campo de la enfermedad coronaria y de la prevención secundaria los esfuerzos se están orientando en el mismo sentido. Cabe esperar que tendremos a la brevedad aclarado el interrogante. Por otra parte con la actual consideración de la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria de la pared vascular en respuesta a la exposición a toxas (factores de riesgo), es lógico hipotetizar que un marcador de la severidad de esta actividad en respuesta a dichas toxas sea aditivo a la determinación de la simple existencia de las mismas. Este último hecho podría tener la siguiente implicancia clínica; a la pregunta habitual: ¿cuál es el grado requerido de reducción o control de una hipercolesterolemia u otro factor de riesgo?, la respuesta podría ser: "aquel nivel de reducción o control que obtenga la reducción, cese o abolición de la actividad inflamatoria en la pared vascular que motiva el desarrollo y progresión de la enfermedad, y cuya medición podemos hacer actualmente con la proteína C-reactiva y en el futuro tal vez con otros marcadores".