

### ***Determinación de la proteína C reactiva para indicar el tratamiento con estatinas en la prevención primaria de los acontecimientos coronarios agudos***

*Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events*

**P.M. Ridker, N. Rifai, M. Clearfield, J.R. Downs, S.E. Weis, J.S. Miles y A.M. Gotto Jr,**  
*en representación de los Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators.*

*N Engl J Med 2001;344:1959-65*

**Fundamento.** Incluso en ausencia de hiperlipemia, el aumento de los valores de proteína C reactiva se asocia a un mayor riesgo de acontecimientos coronarios. El tratamiento con estatinas disminuye el valor de proteína C reactiva de forma independiente de sus efectos sobre los valores de lípidos. Formulamos la hipótesis de que las estatinas podrían prevenir los acontecimientos coronarios en individuos con valores elevados de proteína C reactiva sin hiperlipemia manifiesta.

**Métodos.** En el período basal y después de un año se determinó el valor de proteína C reactiva en 5.742 participantes en un ensayo aleatorizado de 5 años de duración sobre lovastatina para la prevención primaria de acontecimientos coronarios agudos.

**Resultados.** Las tasas de acontecimientos coronarios aumentaron significativamente con unos mayores valores basales de proteína C reactiva. El tratamiento con lovastatina redujo el valor de proteína C reactiva en un 14,8% ( $p < 0,001$ ), un efecto no explicado por los cambios inducidos por lovastatina en el perfil de lípidos. Como se esperaba, la lovastatina fue eficaz en la prevención de acontecimientos coronarios en participantes cuyo cociente basal colesterol total:colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) fue mayor que el valor mediano del cociente, con independencia del valor de proteína C reactiva (número necesario a tratar durante 5 años para prevenir un acontecimiento, 47;  $p = 0,005$ ). No obstante, la lovastatina también fue eficaz en individuos con un cociente colesterol total:cHDL menor que el valor mediano y un valor de proteína C reactiva mayor que el valor mediano (número necesario a tratar, 43;  $p = 0,02$ ). En comparación, la lovastatina no fue eficaz en participantes con un cociente colesterol total:cHDL y un valor de proteína C reactiva inferiores a los valores medianos (número necesario a tratar, 983;  $p = 0,87$ ).

**Conclusiones.** El tratamiento con estatinas es eficaz en la prevención primaria de acontecimientos coronarios en individuos con valores relativamente bajos de lípidos pero con valores elevados de proteína C reactiva.

### **COMENTARIO**

Diversos estudios sugieren que la medida de la proteína C reactiva (PCR-us) como marcador inflamatorio puede ser utilizada como método para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular en personas aparentemente sanas y con cifras bajas de lípidos<sup>1,3</sup>. Por otro lado, las estatinas han demostrado que son capaces de reducir los valores de PCR-us con independencia de su efecto hipocolesterolemizante<sup>4</sup>, por lo que se podría argumentar que las estatinas poseen propiedades antiinflamatorias<sup>5</sup>.

Basándose en estos argumentos, Ridker et al estudian los valores de PCR-us en 5.742 individuos pertenecientes al estudio AFCAPS/TexCAPS; la cuantificación se hace basalmente y al año de tratamiento con 20 o 40 mg de lovastatina.

Los resultados demuestran que la lovastatina es muy efectiva en la reducción del riesgo de episodios coronarios en individuos normolipémicos con valores elevados de PCR-us. Cuando se analizó el índice cLDL/cHDL, aquellos individuos que lo tenían inferior a la media y al mismo tiempo una PCR-us superior a la media, tenían un NNT (número de pacientes necesarios a tratar para evitar un episodio coronario) virtualmente idéntico que los individuos que tenían valores lipídicos superiores a la media; estos resultados sugieren que la terapia con estatinas puede ser muy efectiva en personas sin hiperlipemias, por lo que la evaluación de los valores de PCR-us podría ser un método para indicar el inicio de la terapia con estatinas en prevención primaria.

La estrategia marcada por el NCEP para el tratamiento con estatinas está basada principalmente en la reducción de los valores de cLDL y confirman estos resultados en la reducción del NNT que trae consigo una mejora en el coste/efectividad de estos fármacos<sup>6</sup>. Los datos de este estudio demuestran que la lovastatina es muy efectiva en personas con valores de cLDL normales e incluso bajos y con valores de PCR-us superiores a la media, por lo que esta circunstancia debería valorarse a la hora de cuantificar el NNT.

El que las reducciones de PCR-us y los valores de cLDL no se correlacionen sugieren que la propiedad de las estatinas para reducir el cLDL pueda también inhibir el proceso inflamatorio o no inflamatorio que induce la respuesta en la fase aguda. El mecanismo bioquímico del efecto antiinflamatorio es desconocido; existe una confluencia de efectos entre dos sistemas independientes: por un lado, el integrado en el metabolismo intermediario de mantener unos valores apropiados de colesterol y, por otro, el inflamatorio que estimula la producción preferente de isoprenoides y, en menor cantidad, de colesterol; las estatinas, al interferir con la enzima clave HMG-CoA reductasa, bloquean todos los productos metabólicos derivados dependientes de la misma disminuyendo tanto la producción de colesterol como la de isoprenoides, lo que impide la puesta en marcha de mecanismos contrarreguladores que traten de compensar el bloqueo<sup>7,8</sup>. Varias estatinas pueden reducir los valores de PCR-us<sup>9</sup>, pero sus efectos sobre el fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) han sido inconsistentes<sup>10</sup> por lo que existe la posibilidad de que algunas puedan inhibir algunos componentes más que otras, quizá los más dinámicos.

*Desde una perspectiva clínica, no deberíamos olvidar nunca que la mitad de los ataques cardíacos ocurren en personas sin una marcada hiperlipemia, por lo que todas estas nuevas determinaciones que ayudan a evaluar el riesgo cardiovascular deberían ser tenidas en cuenta en la prevención primaria del infarto de miocardio.*

F. Fabiani

#### Bibliografía

1. Ridker PM, 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;342:836-43.
2. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-age men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
3. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
4. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191-3.
5. Farner JA. Pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:208-17.
6. Garber AM. Using cost-effectiveness analysis to target cholesterol reduction. *Ann Intern Med* 2000;132:833-5.
7. Sparrow CP, Burton CA, Hernández M, Murd S, Hassing H, Patel S, et al. Simvastatin has antiinflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;103:21:115-21.
8. Escolar Castellón JJ. Isoprenoides, inflamación y aterosclerosis. *Clin Invest Arterioscl* 2000;12:167-70.
9. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-5.
10. Rosenson RS, Tngney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular events reduction. *JAMA* 1998;279:1643-50.

### **Valores altos de apolipoproteína B, valores bajos de apolipoproteína A-I y mejora de la predicción del infarto de miocardio fatal (estudio AMORIS): estudio prospectivo**

*High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study*

**G. Walldius, I. Jungner, I. Holme, A.H. Aastveit, W. Kolar, E. Steiner**

*Lancet* 2001;358:2026-33.

**Fundamento.** Se considera que la apolipoproteína (Apo) B y la Apo A-I son mejores predictores de infarto de miocardio que el colesterol total y colesterol unido a

lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Investigamos si la Apo B y la Apo A-I son predictores de riesgo de infarto de miocardio fatal. También tratamos de establecer si la Apo B y Apo A-I añaden información adicional sobre riesgo de infarto de miocardio fatal a la obtenida con los valores de colesterol total, triglicéridos y cLDL.

**Métodos.** Reclutamos a 175.553 individuos principalmente a partir de programas de cribado. Determinamos las concentraciones de Apo B, Apo A-I, colesterol total y triglicéridos, y calculamos el cociente Apo B/Apo A-I y concentraciones de cLDL y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Se examinó la relación entre la muerte por infarto agudo de miocardio y los valores iniciales de Apo B, Apo A-I y los otros lípidos.

**Hallazgos.** El seguimiento medio (desviación estándar [DE]) fue de 66,8 (41,3) meses en 98.722 varones y de 64,4 (41,4) meses en 76.831 mujeres. Experimentaron infarto de miocardio fatal 864 varones y 359 mujeres. En los análisis univariados ajustados para la edad y en los análisis multivariados ajustados para la edad, los valores de colesterol total, y triglicéridos, y Apo B y cociente Apo B/Apo A-I se relacionaron potente y positivamente con mayor riesgo de infarto de miocardio fatal en varones y mujeres. Se identificó un papel protector para Apo A-I. En el análisis multivariado, la Apo B fue un predictor de riesgo más potente que cLDL en ambos sexos.

**Interpretación.** A pesar de que el cLDL y el cHDL son factores de riesgo conocidos, sugerimos que Apo B, Apo A-I y Apo B/Apo A-I se consideren altamente predictivos en la evaluación del riesgo cardíaco. Aunque aumentan a lo largo de los límites de los valores de cLDL, la Apo B y Apo A-I pueden ser de mayor valor en el diagnóstico y tratamiento de varones y mujeres con anomalías lipídicas comunes, pero con concentraciones normales o bajas de cLDL.

#### COMENTARIO

*El aumento de las concentraciones circulantes del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y la reducción de las del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) son factores de riesgo cardiovascular plenamente establecidos y, aunque más discutido, el aumento de concentración de triglicéridos también constituye un factor de riesgo independiente de los dos anteriores<sup>1</sup>. Según los resultados obtenidos en estudios epidemiológicos y de intervención, el cLDL se ha convertido en el principal objetivo diagnóstico y terapéutico en el tratamiento de las dislipemias<sup>2</sup>. No obstante, el 50% de los sujetos que sufren un infarto de miocardio tienen concentraciones de cLDL inferiores a la mediana de los controles<sup>3</sup>. De hecho, el cLDL no refleja fielmente el número de partículas aterogénicas, especialmente cuando éstas son pequeñas y densas, relativamente pobres en colesterol. La apolipoproteína B-100 (Apo B) forma parte estructural de las partículas de LDL (que contienen más de 90% de Apo B), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Dado que*