

dl) tenían un riesgo relativo de 1,41 para una peor recuperación funcional. Por tanto, la hiperglucemia en la fase aguda del ictus parece predecir un riesgo mayor de mortalidad en los pacientes con ictus isquémico, y –en los que sobreviven– una peor funcionalidad futura.

En este contexto, encontramos los resultados del estudio que se comenta, y cuyos resultados convergen con los datos previos, pero con el importante valor adicional que señala una cifra de corte que puede emplearse en la práctica clínica para señalar el valor pronóstico de la hiperglucemia en la fase aguda del ictus isquémico.

Jesús Millán Núñez-Cortés

Hospital General Universitario Gregorio Marañón,  
Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España  
Correo electrónico: [jesus.millan@salud.madrid.org](mailto:jesus.millan@salud.madrid.org)

## Uso de múltiples biomarcadores para mejorar la predicción de muerte por causas cardiovasculares

Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes. *New Engl J Med*. 2008;358:2107-16.

**Antecedentes:** La utilidad de añadir (a los habituales) múltiples biomarcadores, identificados en diversas vías patológicas, para la predicción del riesgo de muerte por causas cardiovasculares, no se ha evaluado hasta ahora en pacientes con edad avanzada.

**Métodos:** Se utilizaron los datos del Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM), un estudio basado en una cohorte comunitaria de varones mayores. Se estudió si la combinación de biomarcadores relacionados con el daño de los cardiomiocitos, la disfunción ventricular, la insuficiencia renal y la inflamación (troponina I, N-terminal del pro-BNP, cistatina C y proteína C reactiva, respectivamente) mejoraban la estratificación del riesgo de una persona más allá de la basada en los factores de riesgo clásicos establecidos para enfermedad cardiovascular (edad, presión arterial, uso o no de tratamiento antihipertensivo, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, uso o no de tratamiento hipolipemiente, presencia o ausencia de diabetes mellitus, consumo de tabaco e índice de masa corporal).

**Resultados:** Durante el seguimiento (mediana, 10 años), 315 de los 1.135 participantes en el estudio (media de edad, 71 años al comienzo del estudio) fallecieron; de ellos, 136 muertes fueron resultado de enfermedad cardiovascular. En el modelo de Cox ajustado para factores de riesgo establecidos, todos los biomarcadores predijeron significativamente el riesgo de muerte por causas cardiovasculares. El estadístico C aumentó de forma significativa cuando se incorporaron los 4 biomarcadores en el modelo de factores de riesgo establecidos, tanto en la cohorte completa (estadístico C con biomarcadores frente a sin biomarcadores,

## Bibliografía

1. Fuentes B, Castillo J, San José B, Leira R, Serena J, Vivancos J, et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: The GLYcemia in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke*. 2009;40:562-8.
2. Levitan CS. Effect of hyperglycemia on stroke outcomes. *Endocr Pract*. 2004;10(Suppl 2):34-9.
3. Paolino AS, Garner KM. Effects of hyperglycemia on neurologic outcome in stroke patients. *J Neurosci Nurs*. 2005;37:130-5.
4. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32:2426-32.

0,766 frente a 0,664;  $p < 0,001$ ) como en el grupo de 661 participantes que no presentaron enfermedad cardiovascular al comienzo (0,748 frente a 0,688;  $p = 0,03$ ). La mejora de la evaluación del riesgo continuó siendo importante cuando se estimó mediante otros análisis estadísticos de diferenciación, calibración y ajuste total.

**Conclusiones:** Los presentes resultados indican que en varones de edad avanzada, con o sin enfermedad cardiovascular, la utilización simultánea de varios biomarcadores de alteraciones cardiovasculares y renales mejora sustancialmente la estratificación del riesgo de muerte por causas cardiovasculares frente a la evaluada exclusivamente por factores de riesgo clásicos.

## Comentario

La precisión en el cálculo y la evaluación del riesgo cardiovascular (CV) es un aspecto de alto interés clínico, ya que permite identificar de una manera más precisa a los individuos que tienen un riesgo mayor de presentar episodios CV, y sobre los cuales se pueden tomar mejores medidas preventivas.

En 1976, Kannel puso en marcha con el estudio de Framingham el primer modelo multivariante de predicción de riesgo CV. Hay un acuerdo bastante generalizado de que la edad, el sexo, la presión arterial sistólica y diastólica, el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, el consumo de tabaco y la diabetes mellitus son predictores importantes del riesgo CV en un período entre 1 a 10 años. Apesar de que numerosos estudios han demostrado la utilidad de estos factores de riesgo, es un hecho conocido que la enfermedad coronaria ocurre en un 50% de los casos en ausencia de cualquiera de los factores de riesgo CV considerados como mayores. Son muchos los estudios que demuestran que la evaluación del riesgo CV, basado exclusivamente en los factores de riesgo clásicos, no explican totalmente la incidencia actual de enfermedad CV. Por ello, se continúa buscando otros factores que puedan predecir la enfermedad CV y ser incorporados en los algoritmos para el cálculo del riesgo.

En los últimos años, se ha propuesto que varios nuevos marcadores están relacionados con riesgo aumentado de episodios CV, independientemente de los marcadores clásicos. Se han determinado muchos marcadores de riesgo o biomarcadores, de los que se está investigando el papel que pueden desempeñar junto a los factores clásicos en el riesgo CV. Estos factores están relacionados con mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad aterotrombótica, como la regulación de la agregación y la activación plaquetaria, la coagulación, la fibrinólisis, la función endotelial y la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo, etc., que pueden interactuar entre ellos de manera aún no bien conocida. El debate actual se centra en saber si estos factores emergentes contribuyen de una manera significativa clínica y estadística, a la predicción del riesgo CV.

Algunos investigadores han propuesto que la incorporación de una combinación de nuevos biomarcadores podría añadir una información pronóstica adicional respecto a la evaluación de riesgo CV habitual.

El estudio ULSAM (Uppsala Longitudinal Study of Adult Men), estudio de cohortes comunitaria de varones de edad media de 71 años, nacidos entre 1920 y 1924, con una media de seguimiento de 10 años, hasta 1991-1995 evaluó la muerte por todas las causas y muerte CV. Además de los factores de riesgo clásicos, se evaluó si la inclusión de nuevos biomarcadores como la troponina I (daño celular en el miocardio), NT-pro-BNP (disfunción ventricular), cistatina C (insuficiencia renal) y proteína C reactiva (inflamación), mejoraba la estratificación del riesgo más allá de la llevada a cabo sólo por factores establecidos clásicamente. El estudio demostró que, en esta población de edad avanzada, la inclusión de los nuevos biomarcadores mejoraba de forma sustancial la estratificación del riesgo de muerte por causas CV respecto a la basada exclusivamente en los factores de riesgo habituales. Hay que destacar el resultado positivo de este estudio, a diferencia de estudios anteriores que no observaron diferencias relevantes con la inclusión de nuevos biomarcadores. Quizá podría deberse a que el estudio incluía 3 biomarcadores que reflejaban daño renal o cardíaco. La cistatina C es un mejor marcador de la filtración glomerular que la creatinina sérica y se ha demostrado la existencia de una relación lineal con la enfermedad CV. El péptido natriurético N-terminal BNP se ha asociado con múltiples fenotipos de enfermedad cardiovascular y también predice claramente el riesgo de muerte y de episodios

cardíacos. La troponina I es un marcador de daño miocárdico que, cuando se detecta en población general, se asocia con anomalías cardíacas como la hipertrofia ventricular izquierda, la disfunción sistólica, e incluso con la insuficiencia renal y la diabetes mellitus. En resumen, todos estos biomarcadores parece que aportan un valor diagnóstico y/o pronóstico independiente, y reflejan la existencia y la progresión de la lesión arteriosclerótica de la pared vascular que subyace a la enfermedad coronaria.

Vicente Lahera

*Departamento de Fisiología*

*Universidad Complutense Madrid*

*Correo electrónico: vlahera@med.ucm.es*

## Bibliografía general

- Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med.* 2006;145:21-9.
- Galasko G, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Señor R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J.* 2005;26:2269-76.
- Kannel WB, McGee D. A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1976;38:46-51.
- Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal probrain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA.* 2005;293:1609-16.
- Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics. *Arch Intern Med.* 2001;161:2657-60.
- Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, but not high sensitivity C-reactive protein, improves cardiovascular risk prediction in the general population. *Eur Heart J.* 2007;28:1374-81.
- Shlipak MG, Sarnak MJ, Kartz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Eng J Med.* 2005;352:2049-60.
- Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in general population. *Circulation.* 2006;113:1958-65.
- Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006;355:2631-9.

## **TWEAK (Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis) aumenta las lesiones vasculares y renales inducidas por una dieta hiperlipémica en ratones ApoE<sup>-/-</sup>**

Muñoz-García B, Moreno JA, López-Franco O, Sanz AB, Martín-Ventura JL, Blanco J, et al. Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK) Enhances Vascular and Renal Damage Induced by Hyperlipidemic Diet in ApoE-knockout Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:2061-8.

**Objetivo:** TWEAK (Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis) es un miembro de la superfamilia de las citocinas del factor de necrosis tumoral alfa. TWEAK se une y activa el receptor Fn14 y puede regular la apoptosis, la inflamación y la angiogénesis en diferentes condiciones patológicas. Hemos evaluado el efecto de la administración de TWEAK exógeno y el papel de TWEAK endógeno en la expresión de citocinas proinflamatorias y la gravedad de las lesiones vasculares y renales en ratones hiperlipémicos ApoE<sup>-/-</sup>.

**Métodos y resultados:** Los ratones ApoE<sup>-/-</sup> fueron alimentados con una dieta hiperlipémica durante 4 o 10 semanas,