

Finlandia, de 45-64 años de edad, se observó que después de controlar por otros factores de riesgo cardiovascular, el riesgo de enfermedad coronaria, ictus, enfermedad cardiovascular y mortalidad total, incrementaba con la presión del pulso, de forma independiente de la presión arterial diastólica. Sin embargo, cuando se ajustó por la presión arterial sistólica, la relación positiva entre presión del pulso y mortalidad desapareció. Por el contrario, otros estudios sí han observado que la presión del pulso es un factor de riesgo independiente de riesgo cardiovascular superior incluso a la presión arterial sistólica. Según estos hallazgos, a un nivel determinado de presión arterial sistólica, una presión arterial diastólica más baja conllevaría un mayor riesgo cardiovascular<sup>1</sup>. Datos procedentes del estudio de Framingham han confirmado que en población mayor de 50 años de edad (varones y mujeres) a cualquier nivel de presión arterial sistólica, los episodios coronarios estaban inversamente relacionados con la presión arterial diastólica<sup>2</sup>. Por lo que respecta al tratamiento, los resultados de este estudio comentado demuestran que el uso de fármacos antihipertensivos en los sujetos con hipertensión sistólica aislada produce una reducción del 13% en la mortalidad total, del 18% en la mortalidad cardiovascular, del 26% en las complicaciones cardiovasculares, del 30% en la incidencia de ictus y del 23% en la de episodios coronarios. El mayor beneficio absoluto fue observado en varones, mayores de 70 años y sujetos con elevación de la presión del pulso (presión arterial sistólica-presión arterial diastólica). Por tanto, la evidencia parece clara sobre el valor de la presión arterial sistólica como factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, así como los beneficios de su tratamiento mediante fármacos antihipertensivos. Estos resultados ratifican la necesidad de educación de la opinión pública y de los profesionales sanitarios, para que sea aceptado ampliamente que la elevación de la presión arterial sistólica es tan importante, que constituye la base predominante en el diagnóstico de hipertensión arterial. Sigue siendo un tema de investigación actual si la presión del pulso es una mejor medida de riesgo cardiovascular que la propia presión arterial sistólica, ya que puede ser un marcador de enfermedad arterial, y si debe ser utilizado como guía en las decisiones clínicas. Algunos estudios han observado que el incremento de la presión del pulso es una medida más sensible de riesgo cardiovascular que la presión arterial sistólica, probablemente porque dicho incremento es un reflejo de rigidez arterial.

P. Armario

#### Bibliografía

1. Smulyan H, Safar ME. The diastolic blood pressure in systolic hypertension. *Ann Intern Med* 2000; 132: 233-237.
2. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.

### **Fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteínas como predictor independiente de coronariopatía**

*Lipoprotein associated phospholipase A<sub>2</sub> as an independent predictor of coronary heart disease*

**C.J. Packard, D.S.J. O'Reilly, M.J. Caslake, A.D. McMahon, I. Ford, J. Cooney, C.H. Macphee, K.E. Suckling, M. Krishna, F.E. Wilkinson, A. Rumley y G.D.O. Lowe, en representación del West of Scotland Coronary Prevention Study Group**

*N Engl J Med* 2000; 343: 1148-1155

**Fundamento.** Se considera que la inflamación crónica aumenta el riesgo de episodios coronarios haciendo que las placas ateroscleróticas de los vasos coronarios sean propensas a la rotura. Hemos examinado los componentes sanguíneos potencialmente relacionados con la inflamación como predictores de riesgo en varones con hipercolesterolemia, incluidos en el West of Scotland Coronary Prevention Study, un ensayo que evaluó el valor de la pravastatina en la prevención de episodios coronarios.

**Métodos.** Un total de 580 varones que habían sufrido un episodio coronario (infarto de miocardio no fatal, muerte por coronariopatía, o procedimiento de revascularización) se equipararon por edad y estado del hábito tabáquico con 1.160 individuos de control de la misma cohorte, que no habían sufrido un episodio coronario. En el período basal se determinaron fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteínas, proteína C reactiva, los valores de fibrinógeno y el recuento de leucocitos, junto con otros factores de riesgo tradicionales. La asociación de estas variables con el riesgo de episodios coronarios se probó en modelos de regresión y dividiendo los límites de los valores de acuerdo con los cuantiles.

**Resultados.** Los valores de proteína C reactiva, recuento de leucocitos y concentración de fibrinógeno fueron predictores potentes del riesgo de presentar episodios coronarios; el riesgo en el quintil más alto de la cohorte de estudio para cada variable fue aproximadamente del doble que en el quintil más bajo. Sin embargo, la asociación de estas variables con el riesgo se atenuó de forma importante cuando en los modelos multivariados se incluyeron la edad, presión arterial sistólica y lipoproteínas plasmáticas. Para los valores de fosfolipasa

A<sub>2</sub> asociada a lipoproteínas (acetilhidrolasa del factor activador plaquetario), cuya expresión está regulada por mediadores de la inflamación, se observó una asociación positiva que no estaba enmascarada por otros factores. Se asoció con un riesgo de casi el doble en el quintil más alto comparado con el quintil más bajo.

**Conclusiones.** Los marcadores inflamatorios son predictores del riesgo de episodios coronarios, pero su capacidad predictiva está atenuada por las asociaciones con otros factores de riesgo. Los valores elevados de fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteínas parecen ser un factor de riesgo importante de coronariopatía, un hallazgo que tiene implicaciones para la aterogénesis y la evaluación del riesgo.

### COMENTARIO

*El trabajo se plantea en el contexto del auge de la teoría inflamatoria de la arteriosclerosis, basada tanto en la presencia de células inflamatorias y en la respuesta histopatológica de componentes de las placas, como en el aumento en el suero de marcadores de inflamación con significado de predictores de riesgo de episodios coronarios. Estos marcadores pueden derivar del hígado como la proteína C y fibrinógeno; de macrófagos como la fosfolipasa A<sub>2</sub> o de la pared arterial como la molécula 1 de adhesión intracelular (ICAM-1), la molécula de adhesión vascular, la selectina E y la selectina P.*

*Se trata de conocer el papel de fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteína. Esta enzima se incluye dentro de la familia de fosfolipasas A<sub>2</sub>; es producida por macrófagos y circula principalmente asociada a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las determinaciones se han llevado a cabo sobre muestras de la población seguida en el estudio WOSCOP<sup>1</sup>, que tanta importancia tuvo en la demostración de los beneficios de la prevención primaria entre varones hipercolesterolémicos. Los autores estudian también los marcadores inflamatorios de enfermedad coronaria como son la proteína C, el fibrinógeno y el número de leucocitos. Se establece la comparación entre 580 pacientes que tuvieron algún episodio coronario (infarto de miocardio, muerte por causa cardíaca o necesidad de revascularización coronaria) y 1.160 controles, es decir, dos controles por paciente. Teniendo en cuenta los rangos de edad y la presencia de hábito tabáquico, al comparar pacientes y controles se encuentran en los primeros unas cifras significativamente más elevadas de índice de masa corporal, presión arterial, colesterol unido a LDL (cLDL), triglicéridos, siendo en cambio significativamente menor la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad*

*(cHDL). Asimismo, los pacientes presentan concentraciones de fibrinógeno, proteína C reactiva, leucocitos y fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteínas significativamente superiores a los controles. El principal hallazgo del estudio es la relación de fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteína con el aumento del riesgo coronario, observando que éste permanece como factor de riesgo independiente. La fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteína se comporta como una variable continua. Ya en el terreno de la discusión los autores sugieren explicaciones que en el momento actual podemos conocer sobre las causas de la presencia de estos marcadores de inflamación como predictores de riesgo coronario. Teniendo en cuenta que el tejido adiposo ha demostrado ser fuente de algunas citocinas, como la interleucina 1 beta, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa<sup>2</sup> y que éstas incrementan la expresión de marcadores inflamatorios por el hígado, se puede pensar que situaciones como la obesidad y el síndrome plurimetabólico, que predisponen a la enfermedad coronaria, también favorecen la producción de citocinas y expresión de factores inflamatorios. Por otra parte, la proteína C puede ligar con las LDL modificadas, lo que desencadena la activación del complemento<sup>3</sup>. Respecto a la fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteína todavía resulta más interesante su explicación como marcador asociado al proceso aterogénico. Por una parte, esta fosfolipasa hidroliza fosfolípidos, entre los que se encuentra el factor activador de las plaquetas, lo que debería traducirse en un efecto protector de dicha fosfolipasa. Por otra parte, la fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteína hidroliza también fosfolípidos en la partícula LDL y la liberación de los productos resultantes de esta acción metabólica, que resultan ser activos en la pared arterial, contribuyendo a su lesión. Probablemente éste es el efecto que predomina y que explica su significación como marcador de riesgo coronario, probablemente como agente aterogénico. Ahora será preciso demostrar que la reducción de la actividad de fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteína se sigue de la reducción del riesgo coronario, y encontrar tratamientos adecuados a estos factores, distintos de los factores de riesgo cardiovascular clásicos.*

P. Cía

### Bibliografía

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CE, Ross Lorimer A, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
2. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978
3. Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 435-441.