

historia familiar de cáncer de ovario quienes están en un riesgo mayor de cáncer de ovario deben considerar alternativas para el uso de TH. Otro hallazgo clave fue que las mujeres que habían suspendido el uso de TH estaban en un ligero aumento de riesgo de cáncer de ovario. Así, es importante que mujeres que usan TH ahora o en el pasado experimentaron síntomas abdominales o sangrados que duraron más de siete días.

Por último, este estudio confirma trabajos previos según los cuales la TH posmenopáusica

puede aumentar el riesgo de cánceres reproductivos femeninos y que esa medicación debe ser usada juiciosamente y solo por corta duración.

Shelley Tworoger, PhD

Assistant Professor of Medicine and Epidemiology

Harvard Medical School and the Brigham and Women's Hospital

Harvard School of Public Health
Boston, MA

MENOPAUSIA AL DÍA

Relación causal de PCR y ECV

Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. JAMA 2009;302:37-48.

Abstract copyright © American Medical Association. All rights reserved. Used with permission.

ELLIOTT P, CHAMBERS JC, ZHANG W, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

Contexto. Los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (PCR) se asocian independientemente con el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC), pero es incierto si la PCR está causalmente asociada con ECC o solo es un marcador de arterioesclerosis de base.

Objetivo. Investigar la asociación de un locus genético con niveles de PCR y riesgo de ECC.

Diseño, sitio y participantes. Primero realizamos una amplia asociación genómica (n 17 967) y estudio de replicación (n 13 615) para identificar un locus genético asociado con las concentraciones plasmáticas de PC. La colección de datos entre 1989 y 2008 y la tipificación genómica entre 2003 y 2008. Hicimos un estudio de randomización mendeliana de los polimorfismos simples de nucleótidos (SNP) más cercanamente asociados.

Con el locus de PCR y datos publicados de otras variantes de PCR relacionando un total de 28.112 casos y 100.823 controles, para investigar la asociación de variantes de PCR y riesgo de ECC. Comparamos nuestros hallazgos con los estudios observacionales y meta-análisis de

niveles de PCR y riesgo de ECC. Para otros locus asociados con niveles de PCR, seleccionamos los SNP más asociados para probarlos contra ECC entre 14.365 casos y 32.069 controles.

Principales resultados medidos: riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC). Polimorfismos en cinco locus genéticos se asociaron fuertemente con niveles de PCR (porcentaje de diferencia por el alelo menor): SNP rs6700896 en LEPR (-14,8%; IC 95% -17.6% a -12%; $p=6.2 \times 10^{-22}$), rs4537545 en ILGR (-11.5%; IC 95%, -14.4%/-8.5%; $p=1.3 \times 10^{-12}$), rs7553007 en el locus PCR (-20.7%; IC 95%, -23.4%/-17.9%; $p=1.3 \times 10^{-38}$), rs1183910 en HNF1A (-13.8%; IC 95%, -16.6%/-10.9%; $p=1.9 \times 10^{-18}$), y rs4420638 en APOE-CICII (-21.8%; IC 95%, -25.3%/-18.1%; $p=8.1 \times 10^{-26}$). La asociación de SNP rs7553007 en el locus de PCR con ECC dio RR de 0.98 (IC 95%, 0.94-1.01) por 20% menos niveles de PCR.

Nuestro estudio de randomización mendeliana de variantes en el locus del PCR no mostró asociación con ECC: RR 1.00; IC 95%, 0.97-1.02; por 20% menos niveles de PCR, comparado con RR 0.94; IC 95% 0.94-0.95; predijo de

meta-análisis de los estudios observacionales de niveles de PCR y ECC (z escore, -3.45; $p < 0.001$). SNPs rs6700896 en LEPR (RR, 1.06; IC 95%, 1.02-1.09; por alelo menor), rs4537545 en ILGR (RR, 0.94; IC 95%, 0.91-0.97), y rs4420638 en APOE-CI-CII (RR, 1.16; IC 95%, 1.12-1.21) se asociaron todos con ECC.

Conclusión. La falta de concordancia entre el efecto sobre el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, ECC, de genotipos de PCR y niveles de PCR está en contra de una asociación causal entre PCR y ECC

Comentario. El papel central jugado por la activación del sistema inflamatorio en la patogénesis de la arterioesclerosis ahora se acepta ampliamente. Esto ha llevado a los investigadores a tratar de identificar biomarcadores circulantes de activación inflamatoria que pudieran ser usados para tamizar sujetos que identifiquen aquellos a mayor riesgos de enfermedad cardiovascular (ECV), mucho de lo que se está haciendo rutinariamente para los lípidos circulantes. La proteína C reactiva (PCR) ha emergido claramente como la candidata líder para tales biomarcadores. Hay datos epidemiológicos extensos y concordantes que respaldan la conclusión de que elevados niveles de PCR, detectados usando un ensayo de PCR altamente sensible están asociados con aumento del riesgo de ECV, y que niveles elevados de PCR predicen riesgo aumentado de ECV independientemente de otros factores de riesgo tradicionales de ECV.¹

El estudio JUPITER recientemente publicado trae tamizaje para niveles de PCR un paso más cerca de la práctica clínica. En este estudio, Ridker y colaboradores demostraron que el tratamiento con rosuvastatina (estatina), un inhibidor de HMG-CoA reductasa, disminuyó un objetivo final compuesto de ECV en un 44% en mujeres y hombres aparentemente sanos con niveles de LDL colesterol por debajo de 130 mg/dl, pero en quienes su PCR de base estaba elevado por encima de 2 mg/L.²

En términos de aplicación clínica de las medidas de PCR, JUPITER representa un importante estudio de punto de referencia porque demuestra que una intervención en sujetos identificados por tener niveles de PCR aumentada,

y quienes de otra parte podrían no ser candidatos a tratamiento basado en sus niveles de lípidos, da un beneficio en términos de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.

Una pregunta mayor sin respuesta en este campo es si la PCR es un “marcador” de carga arteriosclerótica, o juega un papel en la patofisiología en la dinámica de la aterosclerosis. Este reporte de Elliot y colaboradores usó un análisis genético altamente sofisticado junto con análisis de resultados clínicos y demostró que las variantes genéticas que están asociadas con niveles circulantes de PCR no están relacionadas con riesgo de ECV. Ellos interpretan estos hallazgos como argumento contra el papel usual de PCR en arterioesclerosis.

Este es un trabajo excepcionalmente bien hecho que hace una importante contribución en este campo. Sin embargo, se deben mencionar varias limitaciones de este enfoque. Primero, el enfoque usado en este análisis examina si determinantes genéticos de niveles circulantes de mayor PCR están asociados con riesgo de ECV. Esto no incluye una medición de lo que podría llamarse niveles de PCR “adquiridos” (es decir, aquellos que están determinados por efectos no genéticos como estilo de vida, factores metabólicos, etc.) Una analogía podría ayudar a aclarar esto: la presión sanguínea es un claro predictor independiente de riesgo de ECV, y la presión sanguínea también está determinada en parte por factores genéticos y en parte por factores ambientales. Entonces, mientras una presión sanguínea de un individuo determinada genéticamente puede impactar solo modestamente en su riesgo CV, la presión sanguínea que está aumentada por factores como dieta pobre, obesidad y estilo de vida sedentario puede contribuir de forma importante en el riesgo de ECV. Lo mismo puede ser cierto para PCR.

En segundo lugar, el tamaño del efecto de la determinación genética de los niveles de PCR es relativamente pequeño. Cada uno de los genotipos identificados está asociado con cerca del 11% al 22% de aumento en PCR. Esta es una pequeña diferencia cuando se comparan los niveles de PCR observados clínicamente, los cuales pueden diferir entre individuos hasta diez veces.

Finalmente, hay datos preclínicos que apoyan un posible papel causal de la PCR en arterioesclerosis, incluyendo, por ejemplo, la habilidad de la PCR de activar las células endoteliales vasculares en modelos de cultivo de células.

Si las conclusiones alcanzadas por Elliot y colaboradores son correctas –que los niveles de PCR no juegan un papel causal de la arterioesclerosis–, ¿cuáles son las implicaciones clínicas de esto? La principal implicación debe ser apoyar la idea de que el uso de intervenciones para bajar la PCR no reduciría el riesgo de ECV.

Actualmente, sin embargo, esto permanece solo como un tema teórico, pues no se conocen intervenciones que específicamente disminuyan la PCR. El segundo tema de mayor relevancia clínica es si estos hallazgos niegan los hallazgos del estudio JUPITER anotados arriba, que tratando pacientes que tienen PCR elevada, con estatina, se puede reducir el riesgo de ECV. La respuesta a esto es no. Si los niveles de PCR juegan o no un papel causativo en arterioesclerosis o si solo son un marcador de enfermedad, el JUPITER apoya que el tamizaje de la PCR en sujetos sanos sin niveles elevados de LDL, identifica un grupo de pacientes con riesgo de ECV

suficiente en quienes la terapia con estatinas puede significar bajar ese riesgo. Los hallazgos actuales de Elliot y colaboradores no alteran ese escenario clínico.

Richard H. Karas, MD, PhD
Professor of Medicine
Director, Women's Heart Center
Co-Director, Molecular Cardiology Research Center
Tufts University School of Medicine
Tufts-New England Medical Center
Boston, MA

Referencias

1. Danesh J, Wheller JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-1397.
2. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al., for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein levels. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.