

El estudio SIESTA. Otro paso más en el conocimiento de los síndromes coronarios agudos

Magda Heras

Institut de Malalties Cardiovasculars. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Existen abundantes datos fisiopatológicos y epidemiológicos que han identificado el inicio y progreso de la enfermedad aterosclerótica en relación con un proceso inflamatorio crónico. La trombosis añadida a la erosión, fisura o rotura de la placa aterosclerótica produce los síndromes coronarios agudos (SCA), que son la manifestación clínica de esta enfermedad.

Actualmente, un porcentaje importante de la investigación en aterotrombosis está centrada en la identificación de células inflamatorias, citocinas, moléculas de adhesión y reactantes de fase aguda, entre otros marcadores inflamatorios, ya sea a nivel celular, molecular, en tejidos vasculares o en sangre, tanto en la fase inicial de la enfermedad como en las etapas más crónicas.

Mientras se va profundizando en el conocimiento de la inflamación como inductora de aterosclerosis, se ha descrito que la proteína C reactiva (PCR), que genera el hígado en respuesta a un fenómeno inflamatorio crónico, tiene valor pronóstico en pacientes con SCA. Los estudios FRISC y TIMI 11A, entre otros, han aportado datos al respecto^{1,2}.

Asimismo, en estudios poblacionales se ha demostrado que valores elevados de PCR tienen un valor pronóstico para el desarrollo de futuras complicaciones cardiovasculares –como la mortalidad vascular–, por lo que incluso son más potentes que otros factores de riesgo clásicos y reconocidos universalmente como el colesterol total o el cLDL³⁻⁵.

En el estudio AFCAPS/TexCAPS se demostró que en sujetos sanos, con colesterol normal pero niveles de PCR por encima de la media, el tratamiento con lovastatina reducía el riesgo relativo de las complicaciones

vasculares⁶; asimismo, en el estudio PRINCE, se consiguió reducir significativamente los niveles de PCR mediante la administración de 40 mg de pravastatina en un grupo de sujetos sin historia previa de enfermedad cardiovascular⁷. La disminución de las concentraciones de PCR también se ha observado administrando simvastatina, atorvastatina y cerivastatina^{8,9}. Así pues, el beneficio de las estatinas parece ir bastante más lejos que la *mera* reducción del nivel de colesterol total y de cLDL y la consiguiente estabilización de las placas vulnerables. Uno de los efectos pleótopos atribuidos a estos productos consistiría en un efecto antiinflamatorio, independiente de los cambios lipídicos.

Sin embargo, la determinación rutinaria de los marcadores de inflamación no se ha incorporado a la práctica diaria en la asistencia de enfermos con SCA, ya que todavía desconocemos qué marcador de inflamación es el que tiene mayor valor pronóstico, al igual que desconocemos cuándo debemos medirlo, con qué método y qué añade a otros parámetros clínicos, eléctricos y bioquímicos bien establecidos, como pueden ser el dolor prolongado en reposo, cambios electrocardiográficos en forma de descenso del segmento ST y aumento de troponinas. Tampoco disponemos, por el momento, de estudios de coste-eficacia para la determinación de marcadores de inflamación ni en prevención primaria ni secundaria.

Un aspecto importante y paradójico que se observa en los países del sur de Europa es la menor incidencia de enfermedad coronaria en comparación con la de los países nórdicos o Norteamérica, teniendo en cuenta los niveles de colesterol de la población general. Por ejemplo, los niveles medios de colesterol de estudios poblacionales de Minnesota (Estados Unidos) son inferiores a los de Girona (REGICOR); sin embargo, la incidencia de enfermedad cardiovascular en Minnesota es muy superior a la registrada en Cataluña¹⁰. Por tanto, siempre nos preguntamos si los datos obtenidos en poblaciones anglosajonas se aplican a nuestra realidad, y en este sentido, el inicio del estudio. Systemic Inflammation Evaluation in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes (SIESTA)¹¹ es una buena noticia.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 389-95

Correspondencia: Dra. M. Heras.
Institut de Malalties Cardiovasculars. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: mheras@clinic.ub.es

El estudio SIESTA tiene tres objetivos importantes:

1. Evaluar el valor pronóstico de la PCR, citocinas pro y antiinflamatorias, moléculas de adhesión, fibrinógeno, leucocitos, proteína sérica amiloide A, entre otros marcadores de inflamación, en pacientes con SCA.

2. Comparar el valor de estos marcadores con otros ya conocidos (cambios ECG y troponinas).

3. Establecer el valor pronóstico de la determinación única en comparación con la medición seriada de los diferentes marcadores. Las muestras se recogerán al ingreso, al alta, al mes, y a los 6 y 12 meses.

La muestra está calculada sobre una posibilidad del 20% de presentar nuevos acontecimientos cardiovasculares. Esta cifra es realista y un poco inferior a la recogida en el Registro DESCARTES, realizado por la Sección de Cardiopatía Isquémica de la SEC, para conocer el manejo terapéutico y pronóstico del SCA sin elevación del ST (SCASEST) en España. En una muestra de 2.058 enfermos, los datos preliminares del DESCARTES indican que las complicaciones durante el ingreso fueron: mortalidad, 2,2%; infarto/reinfarto, 4,7%, y angina recurrente/angina postinfarto, 20,1%. Estas cifras son ligeramente superiores a las obtenidas por el Euro Heart Survey, también en SCASEST, en el que la mortalidad era del 2,4%; infarto/reinfarto, 1,4%, y angina recurrente/angina postinfarto, 13,5%. Estas diferencias ilustran claramente la necesidad de disponer de datos propios para conocer la realidad de nuestra práctica y proponer medidas que mejoren el tratamiento de nuestros enfermos. Los datos del Registro DESCARTES se han recogido en hospitales españoles que atienden a más de 5 pacientes/mes, después de una aleatorización según sus características asistenciales. Es muy probable que el porcentaje de los acontecimientos que recogerá el estudio SIESTA se aproxime más al indicado en el Euro Heart Survey, ya que la mayoría de hospitales participantes disponen de Servicio de Hemodinámica y, por tanto, de la posibilidad de ofrecer más rápidamente revascularización coronaria que, sin ninguna duda, reduce las complicaciones isquémicas a corto y medio plazo en los pacientes de alto riesgo. No obstante, el protocolo SIESTA ha escogido un intervalo de 48 h desde el dolor hasta el ingreso; este intervalo prolongado aumentará la inclusión de pacientes de menor riesgo, con lo que potencialmente se pueden reducir las complicaciones isquémicas y, por tanto, el número de acontecimientos puede ser menor al esperado.

Es muy importante que el reclutamiento de pacientes continúe hasta alcanzar el número de complicaciones que se han definido en el cálculo de la muestra (313), ya que si la población incluida es de menor riesgo, la cifra total de pacientes necesarios para obtener el número de acontecimientos esperados será mayor.

Un aspecto sólido del proyecto es la centralización de las muestras en dos laboratorios especializados en

el análisis de lípidos y en los factores inflamatorios, así como la adjudicación de acontecimientos por un Comité independiente.

Sin embargo, el proyecto no describe la técnica que se utilizará para determinar los diversos marcadores de inflamación, al igual que tampoco figura el índice de masa corporal como una de las variables a recoger. Este dato, junto con otros que se va a obtener, permitiría determinar el porcentaje de pacientes con síndrome metabólico que, además de la aterosclerosis, parecen compartir los mismos mecanismos inflamatorios. Otro dato que no se detalla es la composición del Comité que adjudicará los acontecimientos y que debería decidir el momento de terminar la inclusión de pacientes, al haber alcanzado ya el número predeterminado de complicaciones. Tampoco el protocolo explica cómo se recogen los datos (en papel o directamente en una base de datos electrónica) ni el centro que coordinará el estudio y procesará los datos.

Los cardiólogos españoles vamos a saber si el perfil inflamatorio de nuestros pacientes es similar al de otros países y confirmar el valor añadido de la PCR (y quizá de otros parámetros que el estudio SIESTA identifique como válidos) en el pronóstico de muerte, reinfarto y angina después de un SCASEST. Será muy importante conocer qué determinación nos va a dar este pronóstico: ¿al ingreso?, ¿al alta?, ¿durante el seguimiento? Cómo va a variar este marcador de inflamación según el tratamiento recibido (aspirina sola o combinación de otros antitrombóticos, tratamiento agresivo con estatinas, etc.), ¿tiene alguna relevancia el tratamiento invasivo en comparación con el guiado por la isquemia en relación con los parámetros inflamatorios?

Un aspecto importante que el estudio no plantea es el económico. Sería extraordinariamente útil que los investigadores pudieran identificar el mejor marcador pronóstico y, quizás, identificar si es preciso medir estos marcadores sólo en algunos subgrupos de pacientes (¿colesterol normal?, ¿no fumadores?) y determinar cuál sería el impacto económico de su utilización rutinaria.

No cabe duda de que los investigadores del estudio SIESTA tienen una tarea importante por delante porque el reclutamiento de pacientes, la obtención y procesado de muestras para su envío y el seguimiento durante un año de la población requieren una organización exquisita y contar con personal muy dedicado en cada centro hospitalario. El acrónimo del estudio *SIESTA* identifica de forma rotunda el proyecto con el país, pero sus objetivos nada tienen que ver con el tranquilo reposo después de una plácida comida. Por eso la denominación «SIESTA», aunque muy propia, no hace justicia a los ambiciosos objetivos del proyecto.

Gracias a este proyecto y a otros ya en marcha, como el estudio FORTIAM, el conocimiento epidemiológico, clínico y pronóstico de los pacientes con SCASEST va a ser cada vez más completo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1139-47.
2. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently and in combination with troponin T in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
3. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-8.
4. 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.
5. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
6. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al, for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurements of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
7. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels, the Pravastatin Inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
8. Gotto AM. Statins and C-reactive protein: considering a novel marker of cardiovascular risk. *Prev Cardiol* 2002;5:200-3.
9. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
10. Masià R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52:707-15.
11. Kaski JC, Cruz-Fernández JM, Fernández-Bergés D, García-Moll X, Martín L, Nostaza J, et al. Marcadores de inflamación y estratificación de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo: estudio SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndromes). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:389-95.