

# LDL oxidada, lipoproteína(a) y otros factores de riesgo emergentes en el infarto agudo de miocardio (estudio FORTIAM)

Miquel Gómez<sup>a</sup>, Vicente Valle<sup>b</sup>, Fernando Arós<sup>c</sup>, Ginés Sanz<sup>d</sup>, Joan Sala<sup>e</sup>, Miquel Fiol<sup>f</sup>, Jordi Bruguera<sup>a</sup>, Roberto Elosua<sup>g</sup>, Lluís Molina<sup>a</sup>, Helena Martí<sup>g</sup>, M. Isabel Covas<sup>h</sup>, Andrés Rodríguez-Llorián<sup>i</sup>, Montserrat Fitó<sup>h</sup>, Miguel A. Suárez-Pinilla<sup>i</sup>, Rocío Amezaga<sup>j</sup> y Jaume Marrugat<sup>g</sup>, en nombre del grupo de investigadores FORTIAM

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Txagorritxu. Vitoria. España.

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínic y CNIC. Barcelona. España.

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Josep Trueta. Girona. España.

<sup>f</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

<sup>g</sup>Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares. Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona. España.

<sup>h</sup>Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares. Grupo de Riesgo Cardiovascular y Nutrición. CIBER de Fisiopatología de Obesidad y Nutrición. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona. España.

<sup>i</sup>Servicio de Cardiología. Hospital de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

<sup>j</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

**Introducción y objetivos.** Determinar la prevalencia de pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio (IAM) sin factores de riesgo (FR) clásicos, si presentan una mayor prevalencia de FR emergentes y si algún FR emergente modifica el pronóstico a 6 meses.

**Métodos.** FORTIAM (Factores Ocultos de Riesgo Tras un Infarto Agudo de Miocardio) es un estudio multicéntrico de cohortes de 1.371 pacientes que sufrieron un IAM e ingresaron en las primeras 24 h. Se utilizaron definiciones estrictas para los FR clásicos y se determinaron: lipoproteína (a) [Lp(a)], lipoproteína de baja densidad oxidada (LDLox), proteína C reactiva ultrasensible, fibrinógeno, homocisteína y anticuerpos anticlamidia. Los acontecimientos de interés a 6 meses fueron: muerte, angina o reIAM.

**Resultados.** La prevalencia de pacientes con IAM sin FR clásicos fue del 8%. La ausencia de FR clásicos no afectó al pronóstico a 6 meses. Lp(a) y LDLox fueron los únicos FR emergentes que de forma independiente se

asociaron a un peor pronóstico. Puntos de corte (suavización con *splines*): 60 mg/dl para Lp(a) y 74 U/l para LDLox. La *hazard ratio* ajustada por edad, sexo y FR clásicos, 1,40 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,06-1,84) y 1,48 (IC del 95%, 1,06-2,06) respectivamente.

**Conclusiones.** La proporción de pacientes con un IAM sin FR clásicos es baja y su pronóstico es similar al resto de pacientes con IAM. LDLox y de Lp(a) se asociaron a un peor pronóstico a 6 meses de forma independientemente de los FR clásicos.

**Palabras clave:** Pronóstico. Infarto de miocardio. Lipoproteínas. Colesterol de las LDL.

## Oxidized LDL, Lipoprotein (a) and Other Emergent Risk Factors in Acute Myocardial Infarction (FORTIAM study)

**Introduction and objectives.** To determine the prevalence of acute myocardial infarction (AMI) without classical risk factors, and to ascertain whether affected patients exhibit a higher prevalence of emergent risk factors and whether the presence of specific emergent risk factors influence prognosis at 6 months.

**Methods.** The FORTIAM (Factores Ocultos de Riesgo Tras un Infarto Agudo de Miocardio) study is a multicenter cohort study that includes 1371 AMI patients who were admitted within 24 hours of symptom onset. Strict definitions were used for classical risk factors and the concentrations of the following markers were determined: lipoprotein (a) [Lp(a)], oxidized low-density lipoprotein (oxLDL), high-sensitivity C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine and antibody to Chlamydia. The end-points observed during the 6-month follow-up were death, angina and re-infarction.

Este estudio fue financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 01/0105/01-05), Red HERACLES (FIS G03/045), AGAUR, Generalitat de Catalunya (SGR 2005/00577) y del Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, (Red HERACLES RD06/0009) y por una beca no condicionada de Sanofi-Aventis.

Contrato SNS-FIS-06 (CP06/00100) ISCIII. CIBER de Fisiopatología de Obesidad y Nutrición (CB06/03/0028) es una iniciativa del ISCIII.

Correspondencia: Dr. J. Marrugat.  
REPICA-ULEC-EGEC-IMIM  
Dr. Aiguader, 88. 08003 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jmarrugat@imim.es

Recibido el 11 de julio de 2008.

Aceptado para su publicación el 5 de enero de 2009.

**Results.** The prevalence of AMI without classical risk factors was 8.0%. The absence of classical risk factors did not affect the 6-month prognosis. The only emergent risk factors independently associated with a poorer prognosis were the Lp(a) and oxLDL concentrations. Cut-points were determined using smoothing splines: 60 mg/dL for Lp(a) and 74 U/L for oxLDL. The associated hazard ratios, adjusted for age, sex and classical risk factors, were 1.40 (95% confidence interval, 1.06-1.84) and 1.48 (95% confidence interval, 1.06-2.06), respectively.

**Conclusions.** The proportion of AMI patients without classical risk factors was low and their prognosis was similar to that in other AMI patients. Both oxLDL and Lp(a) concentrations were independently associated with a poorer 6-month prognosis, irrespective of the presence of classical risk factors.

**Key words:** Prognosis. Myocardial infarction. Lipoproteins. LDL cholesterol.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

FR: factores de riesgo.  
IAM: infarto agudo de miocardio.  
IC: intervalo de confianza.  
Lp(a): lipoproteína (a).  
LDL: lipoproteína de baja densidad.  
LDLox: LDL oxidada.  
PCR: proteína C reactiva.

## INTRODUCCIÓN

Si bien el número de pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio (IAM) sin tener una historia previa de factores de riesgo (FR) clásicos es reducido, estos pacientes constituyen un interesante grupo para el estudio de otros determinantes de la enfermedad coronaria. Un metaanálisis en el que se incluyeron 14 estudios clínicos mostró que el 15,4% de las mujeres y el 19,4% de los varones con enfermedad coronaria carecían de FR clásicos<sup>1,2</sup>. En el mismo sentido, el registro IBERICA mostró que el 15% de los pacientes entre 25 y 74 años no presentaron dichos factores, y además estos pacientes podrían mostrar un peor pronóstico<sup>3</sup>. Datos como los ofrecidos en el estudio InterHeart han asentado el papel crucial de los FR clásicos en el desarrollo de la enfermedad coronaria con independencia de la región geográfica<sup>4</sup>; aun así la recogida de los datos obtenidos de la historia clínica referidos por el paciente en la fase aguda del IAM no siempre son suficientemente precisos.

En los últimos años se han propuesto diversos FR emergentes como marcadores de aterosclerosis y de la aparición de acontecimientos clínicos,

como son: proteína C reactiva (PCR), lipoproteína (a) [Lp(a)], fibrinógeno, homocisteína o *Chlamydia pneumoniae*, entre otros, con resultados muchas veces controvertidos<sup>5-7</sup>. Más recientemente, la lipoproteína de baja densidad oxidada (LDLox), la cual está involucrada directamente en la formación de la placa de ateroma, ha sido asociada al proceso de inestabilidad y extensión de la aterosclerosis coronaria<sup>8-11</sup>. Sin embargo, existen pocos datos clínicos que la relacionen con el pronóstico tras un síndrome coronario agudo<sup>12</sup>.

Los objetivos del presente estudio son determinar la prevalencia de pacientes con IAM que carecen de FR clásicos, analizar si presentan una mayor prevalencia de FR emergentes, estudiar si algún FR emergente añade información pronóstica en los pacientes que sufren un IAM y, en su caso, establecer puntos de corte.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

FORTIAM (Factores Ocultos de Riesgo Tras un Infarto Agudo de Miocardio) es un estudio de cohortes multicéntrico con seguimiento a 6 meses. Los pacientes fueron reclutados de 15 unidades coronarias españolas.

Se reclutó a un total de 1.371 pacientes, con edades comprendidas entre 25 y 74 años, que presentaron un primer IAM e ingresaron en la unidad coronaria dentro de las primeras 24 h del inicio de los síntomas. Se consideró para la inclusión la definición de IAM recogida conjuntamente por las Sociedades Europea y Americana de Cardiología (*ESC-ACC clinical guidelines*)<sup>13</sup>. Se incluyó únicamente a los pacientes que sobrevivieron a las primeras 24 h del ingreso. El manejo clínico se realizó a criterio de cada centro. Con el objetivo de determinar específicamente la prevalencia de IAM sin factores de riesgo clásico, en 6 centros la inclusión fue estrictamente consecutiva (n = 949). En las demás unidades coronarias la inclusión se realizó de forma aleatoria para asegurar un tamaño muestral suficiente.

### Definición de FR clásico

Se aplicaron las siguientes definiciones estandarizadas de FR clásicos: dislipemia (diagnóstico o tratamiento hipolipemiente previo, colesterol de las LDL [cLDL] > 160 mg/dl, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad [cHDL] < 35 mg/dl los varones o < 45 mg/dl las mujeres); diabetes mellitus (diagnóstico o tratamiento previo, glucemia durante el ingreso  $\geq$  200 mg/dl, dos glucemias en ayunas durante la hospitalización > 125 mg/dl); hipertensión arterial (diagnóstico o tratamiento hipotensor

previo o presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, medida 48 h antes del alta en situación hemodinámica estable), y fumador activo (uno o más cigarrillos/día de media) o ex fumador de menos de 1 año. Los datos se recogieron dentro de las primeras 24 h del ingreso.

### Análisis de laboratorio

Las muestras de sangre se obtuvieron dentro de las primeras 24 h del ingreso y fueron centralizadas en el mismo laboratorio. El fibrinógeno se determinó en plasma mediante coagulometría Clauss-Assay (Izasa, Barcelona, España). La glucosa sérica, el colesterol total, el cHDL y los triglicéridos se midieron mediante métodos enzimáticos (Roche, Basilea, Suiza). El cLDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald cuando los triglicéridos fueron  $< 300$  mg/dl. La Lp(a) sérica se analizó mediante inmunoturbidimetría. La LDLox en plasma EDTA por *sandwich* ELISA (anticuerpo monoclonal murino mAB-4E6 —captura— y anticuerpo peroxidasa conjugado contra la apolipoproteína B oxidada en la fase sólida [Merckodia, Uppsala, Suecia]). La PCR ultrasensible en suero, mediante inmunoturbidimetría (Horiba ABX, Montpellier, Francia). La homocisteína sérica, por inmunoanálisis de polarización fluorescente (Abbott, Illinois, Estados Unidos). Los anticuerpos séricos IgG contra *Chlamydia pneumoniae* se determinaron por ELISA (Vircell, Granada, España).

### Mediciones

Actividad física: cuestionario Minnesota Leisure Time Physical Activity, validado para su uso para ambos sexos en España<sup>14,15</sup>. Diámetro de cintura: en el punto medio de entre la última costilla y la cresta iliaca. La altura y el peso se midieron en ropa interior. La presión arterial se obtuvo mediante un esfigmomanómetro calibrado, tras 10 min de reposo en posición sentada. Se obtuvo la media de dos mediciones. Se realizó una coronariografía en una muestra aleatoria de 435 pacientes para determinar el número de vasos con lesiones angiográficamente significativas ( $> 70\%$  de estenosis). La fracción de eyección (FE) se midió indistintamente con ecocardiografía, cateterismo o ventriculografía isotópica.

### Seguimiento y acontecimientos de interés

El acontecimiento de interés combinado incluyó muerte cardiovascular, angina inestable o infarto en el seguimiento a 6 meses. La muerte cardiovascular se definió como defunción de causa inequívocamente cardiovascular según registros médicos o autopsia. La angina inestable incluyó la angina postinfarto

(primeros 28 días tras el infarto) o reingreso por angina inestable (necesidad de hospitalización por dolor coronario con cambios electrocardiográficos isquémicos sin elevación de marcadores de necrosis). El infarto se definió como reingreso por dolor coronario acompañado de elevación de marcadores de necrosis miocárdica o reinfarto durante la fase aguda (28 días); no se incluyeron los IAM periprocedimiento revascularizador. Los acontecimientos clínicos posteriores al alta se registraron en entrevistas telefónicas o personalmente y, tanto en la fase hospitalaria como tras el alta se verificaron en los registros clínicos. El estudio fue aprobado por un comité ético y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

### Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de la t de Student o la de la U de Mann-Whitney para la comparación de medias entre los grupos con y sin FR y con y sin cada FR emergente, y la de la  $\chi^2$  para variables categóricas. Para analizar la relación entre los FR emergentes y el acontecimiento de interés se utilizaron dos aproximaciones: categorización de los FR emergentes en terciles y suavización mediante *splines* con tres nodos en un modelo de regresión lineal de Cox para definir los mejores puntos de corte. Todos los análisis se ajustaron por las posibles variables confusoras. El efecto de cada FR emergente se ajustó por FR clásicos (hipertensión, diabetes, dislipemia y fumador). La LDLox también se ajustó por uso de estatinas. Se realizó un ajuste por centro hospitalario para comprobar la consistencia de los efectos observados. Se estudió la relación entre LDLox y LDL total y entre Lp(a) y LDLox mediante análisis bivariable, así como su correlación. Los análisis se realizaron mediante el paquete estadístico R (R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2008).

## RESULTADOS

La prevalencia de pacientes que sufrieron un primer IAM sin FR clásicos fue del 13,2% cuando se tuvo en cuenta únicamente la historia clínica referida por el paciente y del 8,0% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 6,3%-9,7%) cuando se realizó una medición activa de los FR clásicos. De todos los pacientes, 981 (77,1%) sufrieron un IAM con elevación de ST y 293 (22,9%), un IAM sin elevación de ST. De los pacientes con IAM sin elevación de ST, al 44,0% se le realizó una coronariografía, y se revascularizó al 30,0% de ellos. De los pacientes con IAM con elevación de ST, 643 (65,5%) recibieron fibrinólisis; 182 (18,5%), angioplastia primaria y 156 (16,0%) no recibieron reperfusión.

De la muestra de 1.371 pacientes, 126 presentaron un primer IAM sin FR clásicos. Del total

**TABLA 1. Características clínicas de los pacientes que ingresaron por un primer infarto agudo de miocardio en función de la presencia de al menos un factor de riesgo clásico**

	Sin FR clásicos (n = 126)	Con FR clásicos (n = 1.245)	p
Edad (años)	61,3 ± 9,9	57,0 ± 10,7	< 0,001
Edad > 65 años, %	45,2	27,2	< 0,001
Mujeres, %	16,7	16,1	0,886
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,9 ± 3,7	27,5 ± 4,3	0,136
Obesidad (IMC > 30), %	14,8	18,8	0,314
Cintura (varones, > 102 cm; mujeres, > 88 cm), %	7,2	13,8	0,123
Glucemia al ingreso (mg/dl)	119 ± 31	139 ± 61	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	119 ± 59	162 ± 101	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	196 ± 36	212 ± 44	< 0,001
cLDL (mg/dl)	128 ± 31	139 ± 39	0,003
cHDL (mg/dl)	45 ± 12	41 ± 12	0,002
PAS (mmHg)	110 ± 14	113 ± 16	0,043
PAD (mmHg)	65 ± 10	67 ± 10	0,163
Antecedente de dislipemia, %	0	49,0	
Antecedente de diabetes, %	0	23,4	
Antecedente de hipertensión arterial, %	0	48,0	
Antecedente de tabaquismo, %	0	62,1	
Actividad física (kcal/día), mediana [intervalo intercuartílico]	203 [68-460]	210 [45-436]	0,874
Características clínicas/manejo			
Killip III-IV al ingreso, %	1,7	3,2	0,575
FE > 45%, %	77,7	80,5	0,4
Tratamientos al alta			
Antiagregantes, %	96,7	96,9	0,787
Bloqueadores beta, %	71,9	73,6	0,684
IECA/ARA-II, %	47,2	48,3	0,801
Estatinas, %	57,7	74,4	< 0,001

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; FE: fracción de eyección; FR: factores de riesgo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

de los pacientes, el 21,8% presentó algún acontecimiento cardiovascular en el seguimiento a 6 meses (el 18,8% de los que no presentaron FR clásicos; diferencias sin significación estadística [NS]). La mortalidad fue del 3,1%, nuevo IAM en el 4,3% y angina inestable en el 14,4%. En la tabla 1 se muestran las características y el perfil de FR clásicos de los pacientes que presentaron al menos uno de ellos. Los pacientes sin FR clásicos fueron 4,3 años mayores de media. El hábito tabáquico fue el más frecuente de los FR clásicos observados, seguido de la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la diabetes. Las características clínicas, el gasto energético y la FE fueron similares en ambos grupos. El porcentaje de pacientes con enfermedad de tronco común o multivaso, en los pacientes en quienes se realizó coronariografía, no difirió entre ambos grupos: el 43,2% de los pacientes sin FR clásicos frente al 48,9% en el resto (NS).

### Factores de riesgo emergentes

En la tabla 2 se muestran las características de los FR emergentes en el grupo de pacientes con y sin

FR clásicos. Destaca un alto porcentaje de positividad para anti-*Chlamydia*, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Los valores medios de Lp(a), fibrinógeno, homocisteína y PCR tampoco difirieron entre ambos grupos. Se observaron valores de LDLox más elevados en el grupo de pacientes que presentaban al menos un FR clásico. Los pacientes con IAM sin FR clásicos no presentaron más FR emergentes.

### Seguimiento a 6 meses

Se completó el seguimiento en el 93% de los pacientes. El pronóstico a 6 meses de los pacientes con y sin RF clásicos fue similar (tabla 3). Los pacientes del grupo con acontecimientos en el seguimiento fueron algo más añosos y entre ellos había más mujeres. Presiones arteriales sistólica y diastólica bajas al ingreso (mayor inestabilidad hemodinámica), así como situación de Killip III-IV se relacionaron con peor pronóstico. La FE y la proporción de pacientes con enfermedad multivaso o tronco común (en el subgrupo en que se realizó coronariografía) fue marginalmente superior en el grupo que sufrió

**TABLA 2. Factores de riesgo emergentes y eventos cardiovasculares en función de la presencia o ausencia de factores de riesgo clásicos**

	FR emergentes	Sin FR clásicos (n = 126)	Con FR clásicos (n = 1.245)	p
LDLox (U/l)	< 48,1	45,3%	32,1%	0,01
	48,1-68,6	28,2%	34,0%	
	> 68,6	26,5%	33,9%	
Lp(a) (mg/dl)	10,1-14,6	41,5%	32,3%	0,076
	14,6-47,7	29,3%	33,8%	
	> 47,7	29,3%	33,8%	
PCRus (mg/dl)	< 0,3	38,2%	32,9%	0,494
	0,3-0,8	28,5%	33,7%	
	> 0,8	33,3%	33,4%	
Anti- <i>Chlamydia</i> (% positividad)		83,8%	83,9%	0,971
Fibrinógeno (mg/dl)	< 275	35,4%	33,3%	0,453
	275-365	35,4%	32,9%	
	> 365	29,3%	33,8%	
Homocisteína (μmol/l)	< 9,2	35,0%	33,5%	0,698
	9,2-12,4	33,3%	33,3%	
	> 12,4	31,6%	33,2%	
Eventos cardiovasculares a 28 días				
Muerte		0	2,2%	0,167
Angina postinfarto		12,1%	11,3%	0,781
Reinfarto		0,8%	2,2%	0,507
Acontecimientos cardiovasculares entre los 28 días y los 6 meses				
Muerte		0	1,3%	0,216
Reingreso por angina inestable		7,1%	5,6%	0,551
Reingreso por IAM		1,5%	2,3%	0,999
Cualquier evento cardiovascular		18,8%	22,1%	0,408

Anti-*Chlamydia*: anticuerpos contra *Chlamydia pneumoniae*; FR: factores de riesgo; IAM: infarto agudo de miocardio; LDLox: lipoproteína de baja densidad oxidada; Lp(a): lipoproteína(a); PCRus: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

algún acontecimiento (el 51,5 frente al 47,1%;  $p = 0,285$ ). La prevalencia de FR clásicos fue similar en ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la obesidad global o abdominal. En relación con los FR emergentes estudiados se observaron niveles más elevados de Lp(a) en los pacientes que sufrieron algún acontecimiento en el seguimiento (tabla 3).

### FR emergentes y pronóstico a 6 meses

En la tabla 4 se presenta las *hazard ratios* (HR) de los FR emergentes en relación con el pronóstico a 6 meses divididas en terciles en un modelo de Cox ajustado por FR clásicos, edad, sexo (y uso de estatinas para LDLox —que recibía el 14,7% de los pacientes—). En un segundo modelo se introduce el centro hospitalario como variable de ajuste y en un tercero se analiza la relación entre LDLox y LDL, así como Lp(a) y LDLox.

En cuanto a la Lp(a) y la LDLox, los pacientes del tercil superior presentaron un incremento de riesgo de desarrollar acontecimientos a los 6 meses. No se observaron diferencias significativas del resto de los FR emergentes analizados.

La relación entre PCR, Lp(a), LDLox y homocisteína con el acontecimiento de interés combinado de morbimortalidad cardiovascular se muestra en la figura 1. De forma concordante con la relación observada en el análisis por terciles de Lp(a) y LDLox (tabla 4), los valores del tercil superior se asociaron a una mayor morbimortalidad cardiovascular. Se establecieron los puntos de corte óptimos mediante un análisis de suavización con *splines*: 60 mg/dl para Lp(a) y 74 U/l para LDLox (fig. 1). La HR para los pacientes con valores superiores a estos puntos de corte fueron 1,40 (IC del 95%, 1,06-1,84) para Lp(a) y 1,48 (IC del 95%, 1,06-2,06) para LDLox. El número de acontecimientos para los pacientes con valores de Lp(a) > 60 mg/dl fue de 87 (26,9%) y de 69 (23,5%) para valores de LDLox > 74 U/l.

El efecto de las LDLox y la Lp(a) fue mutuamente independiente ( $R^2 = 0,001$ ;  $p = 0,31$ ). La LDLox, correlacionó considerablemente con la LDL total ( $R^2 = 0,103$ ;  $p < 0,001$ ). En la tabla 4 se muestra que, a pesar de ello, la magnitud del efecto de la variable LDLox ajustada por LDL (modelo 3) no cambia apreciablemente.

TABLA 3. Características de los factores de riesgo según el pronóstico a 6 meses

	Sin eventos (n = 1.004)	Con eventos (n = 270)	p
Edad	57,3 ± 10,6	59,1 ± 10,6	0,009
Mujeres (%)	15,3%	21,8%	0,011
Pacientes sin FR clásicos	9,8%	8,1%	0,409
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,5 ± 4,0	27,5 ± 5,0	0,877
Obesidad (IMC > 30)	22,9%	23,2%	0,919
Cintura (varones > 102 cm; mujeres > 88 cm)	40,5%	42,9%	0,578
Glucemia al ingreso (mg/dl)	137 ± 59	139 ± 59	0,674
Triglicéridos (mg/dl)	160 ± 100	148 ± 83	0,090
Colesterol total (mg/dl)	212 ± 45	209 ± 43	0,414
cLDL (mg/dl)	138 ± 38	137 ± 40	0,830
cHDL (mg/dl)	42 ± 12	42 ± 12	0,698
PAS (mmHg)	114 ± 16	111 ± 16	0,010
PAD (mmHg)	67 ± 11	65 ± 10	0,003
Antecedente de dislipemia	45,1%	45,8%	0,857
Antecedente de diabetes	21,8%	20,3%	0,616
Antecedente de HTA	43,1%	50,2%	0,047
Hábito tabáquico	56,2%	52,4%	0,268
Actividad física (kcal/día), mediana [intervalo intercuartílico]	210 [54-452]	210 [46-436]	0,608
Características clínicas y manejo			
Killip III-IV al ingreso	2,5%	5,2%	0,023
FE > 45%	81,4%	76,8%	0,130
IAMCEST	78,4%	73,3%	0,077
IAMSEST	21,6%	26,7%	0,077
FR emergentes			
LDL oxidada (U/l)			
< 48,1	33,7%	30,5%	0,177
48,1-68,6	33,9%	32,2%	
> 68,6	32,4%	37,3%	
Lipoproteína (a) (mg/dl)			
10,1-14,6	35,2%	26,8%	0,007
14,6-47,7	33,7%	35%	
> 47,7	31,2%	38,1%	
PCRus (mg/dl)			
< 0,3	33,2%	35,3%	0,953
0,3-0,8	33,9%	30,2%	
> 0,8	32,9%	34,5%	
Positividad anti- <i>Chlamydia</i> (%)	84,2%	83,0%	0,641
Fibrinógeno (mg/dl)			
< 275	34,7%	29,9%	0,319
275-365	32,9%	35,8%	
> 365	32,4%	34,2%	
Homocisteína (μmol/l)			
< 9,2	33,4%	37,7%	0,406
9,2-12,4	33,6%	29,8%	
> 12,4	33%	32,5%	

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; FE: fracción de eyección; FR: factores de riesgo; HTA: hipertensión arterial; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación de ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación de ST; IMC: índice de masa corporal; PCRus: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

## DISCUSIÓN

### Prevalencia de FR clásicos y emergentes en los pacientes que sufren un IAM

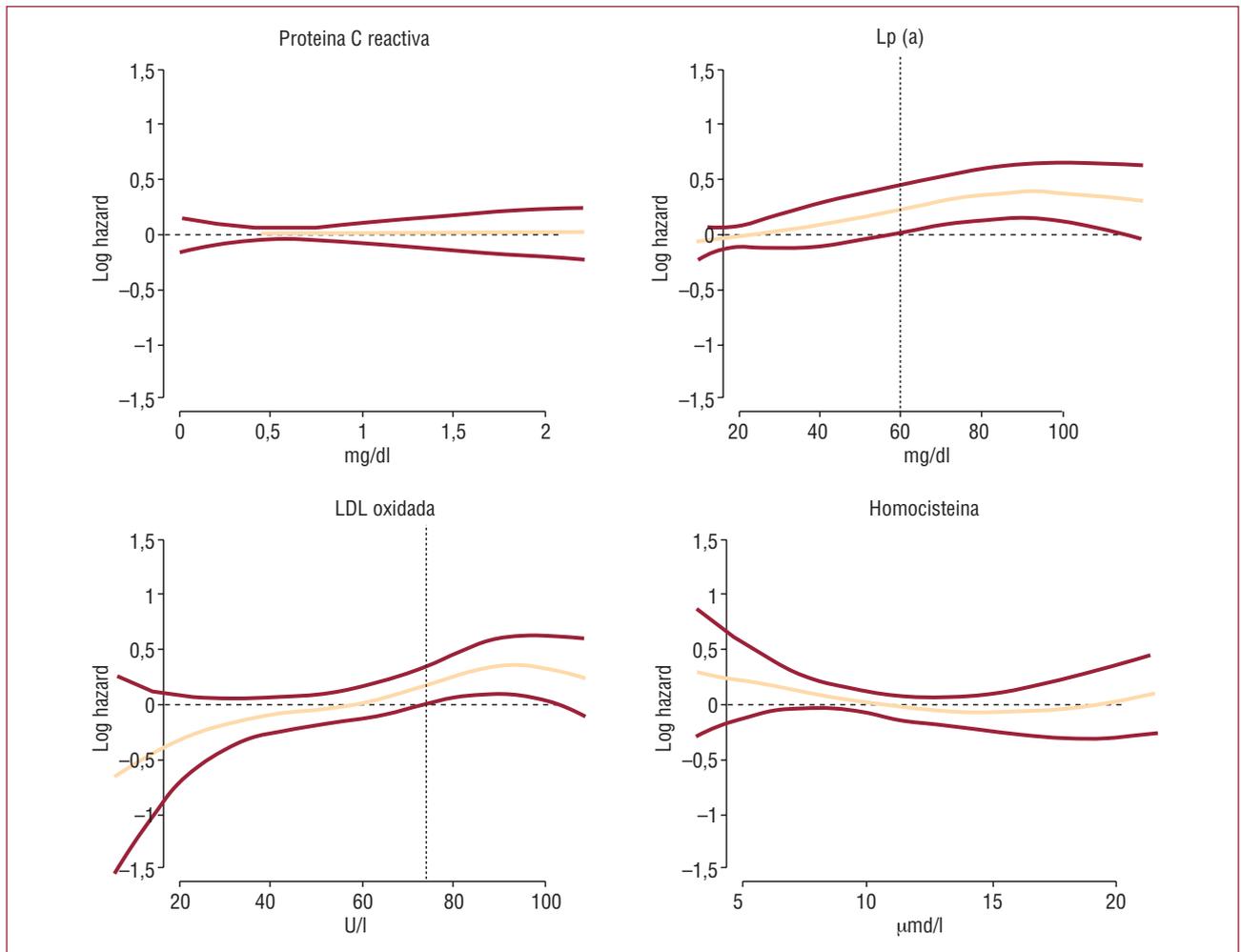
Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que la prevalencia de pacientes con IAM sin FR clásicos entre el total de pacientes con IAM, cuando se lleva a cabo una medida precisa de éstos

además de preguntar por el antecedente, es sólo del 8%. La prevalencia hubiera sido del 13,2% si únicamente se atiende a los antecedentes informados por el paciente. Este hecho es seguramente consecuencia del desconocimiento por parte del paciente o porque no hubo una adecuada medición de los FR clásicos previa al ingreso. Este valor es similar al encontrado en un metaanálisis<sup>2</sup> y en el estudio

**TABLA 4. Distribución en terciles de los factores de riesgo emergentes. Hazard ratio ajustada de morbimortalidad a 6 meses**

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Número de eventos
LDL oxidada (U/l)	< 48,1	1	1	74
	48,1-68,6	1,18 (0,78-1,79) (n = 761)	1,18 (0,78-1,80) (n = 761)	77
	> 68,6	1,61 (1,08-2,42) (n = 761)	1,65 (1,09-2,49) (n = 761)	87
Lipoproteína (a) (mg/dl)	10,1-14,6	1	1	74
	14,6-47,7	1,32 (0,92-1,90) (n = 987)	1,30 (0,90-1,88) (n = 987)	91
	> 47,7	1,68 (1,18-2,39) (n = 987)	1,65 (1,15-2,35) (n = 987)	100
PCRus (mg/dl)	< 0,3	1	1	91
	0,3-0,8	0,91 (0,65-1,28) (n = 983)	0,90 (0,64-1,27) (n = 983)	80
	> 0,8	0,98 (0,70-1,38) (n = 983)	1,02 (0,72-1,44) (n = 983)	92
Anti- <i>Chlamidia</i> (positividad)	No	1	1	43
	Sí	0,91 (0,61-1,36) (n = 900)	0,91 (0,61-1,36) (n = 900)	206
Homocisteína (μmol/l)	< 9,2	1	1	96
	9,2-12,4	0,87 (0,62-1,21) (n = 970)	0,86 (0,61-1,21) (n = 970)	76
	> 12,4	0,84 (0,60-1,19) (n = 970)	0,85 (0,60-1,21) (n = 970)	87

LDL: lipoproteína de baja densidad; LDLox: lipoproteína de baja densidad oxidada; PCRus: proteína C reactiva de alta sensibilidad. Modelo 1: ajustado por edad, sexo, antecedentes de hipercolesterolemia, antecedentes de diabetes, antecedentes de hipertensión y tabaquismo. Para LDLox también uso de estatinas; modelo 2: ajustado por las variables del modelo 1 y hospital (como factor de efectos aleatorios); modelo 3: LDLox ajustada para LDL y lipoproteína (a) ajustada por LDLox.0



**Fig. 1.** Relación de los factores de riesgo emergentes con el pronóstico a 6 meses en pacientes con un primer infarto. Análisis por *splines* (ajustado por factores de riesgo clásicos, edad y sexo. LDLox también se ajustó por uso de estatinas al ingreso).

InterHeart<sup>4</sup>, donde entre el 15 y el 20% de los pacientes no presentaron FR clásicos. Estos datos confirman que la proporción real de pacientes que carecen de FR clásicos en el IAM es realmente baja y sensiblemente inferior a lo publicado en algunas series<sup>16</sup>.

Los pacientes sin FR clásicos eran mayores, datos concordantes con series previas donde en mujeres mayores de 75 años y en varones mayores de 65, la ausencia de FR clásicos era superior al 20%<sup>1</sup>. Este hecho puede explicarse por la disminución de fumadores en los pacientes de mayor edad. En este sentido, en los varones que sufrieron un IAM con menos de 55 años o en las mujeres de menos de 65, sólo se observó ausencia de FR clásicos en el 10%. Entre los FR clásicos, el hábito tabáquico fue el más observado en los pacientes jóvenes, como ocurre en otros estudios donde más del 70% de los pacientes que sufren un IAM antes de los 45 años son fumadores activos<sup>5,6</sup>.

En nuestro estudio se hipotetizaba que los pacientes con un IAM sin FR clásicos podrían estar más expuestos a FR emergentes, extremo que no se ha confirmado. Destaca la proporción elevada de serologías positivas para *Chlamydia pneumoniae* en ambos grupos, hecho también observado en otros estudios que identificaron el germen en placas de ateroma<sup>17,18</sup>. Aun así no se ha podido demostrar la utilidad del tratamiento antibiótico para disminuir la progresión de la enfermedad coronaria<sup>18</sup>. La asociación observada con la Lp(a) es concordante con diversas publicaciones, entre ellas algún metaanálisis, donde se establece dicha relación de forma independiente de otros fracciones lipídicas<sup>6,19</sup>.

### FR emergentes y pronóstico a 6 meses

El valor pronóstico de los FR emergentes es en general controvertido, pero el valor de la LDLox ha cobrado especial interés recientemente<sup>12</sup>. En nuestro estudio únicamente la LDLox y la Lp(a) se relacionaron de forma independiente con el pronóstico a 6 meses en pacientes con un IAM de bajo riesgo. La LDLox es uno de los factores necesarios para la formación de la placa coronaria mediante la acción de los macrófagos en el espacio subendotelial<sup>8,10</sup>. En diversos trabajos se ha observado que pacientes afectados de cardiopatía isquémica presentan concentraciones superiores de LDLox que personas sanas<sup>20</sup>, y sus concentraciones séricas guardan relación con su extensión y su gravedad<sup>11,21</sup>. En varones de mediana edad las cifras de LDLox han mostrado capacidad predictora de acontecimientos cardiovasculares<sup>11</sup>; aun así, no se disponía hasta ahora de datos sobre el valor pronóstico de esta medida de estrés oxidativo en pacientes que han sufrido un IAM<sup>12</sup>. El uso de estatinas disminuye de

forma marcada la concentración de los fosfolípidos asociados a la apolipoproteína B-100 en pacientes con enfermedad coronaria<sup>22</sup> y diversas investigaciones otorgan capacidad antioxidante a estos fármacos<sup>23</sup>. Por este motivo en nuestro modelo de Cox se ajustaron los niveles de LDLox por tratamiento hipolipemiente.

Por otro lado la Lp(a), por su actividad quimio-táctica e inhibitoria de la trombolisis en zonas vasculares lesionadas<sup>20</sup>, se ha relacionado con la presencia y la extensión de la enfermedad coronaria<sup>10</sup> y ha demostrado su poder predictor de acontecimientos cardiovasculares, especialmente en pacientes diabéticos<sup>24</sup>.

En nuestro estudio las concentraciones de PCR fueron similares en los pacientes que sufrieron un IAM con y sin FR clásicos. No observamos, por otro lado, un valor pronóstico añadido para la PCR tras ajustar por FR clásicos. En algunas publicaciones se ha mostrado un aumento de riesgo asociado a valores elevados de PCR<sup>25-28</sup>, especialmente > 3 mg/l. Sin embargo, otros trabajos muestran que la PCR fue un moderado o nulo predictor de riesgo<sup>29</sup>. La falta de poder predictivo de la PCR en nuestra cohorte de relativamente bajo riesgo puede haberse visto influida por la exclusión de los pacientes que fallecieron en las primeras 24 h del ingreso.

El fibrinógeno, un posible indicador de riesgo tanto en enfermedad coronaria como en enfermedad cerebrovascular<sup>5</sup>, no se encontraba elevado en nuestros pacientes sin FR clásicos ni se evidenció un papel pronóstico. Se excluyó del análisis a los pacientes tratados con fibrinolíticos (en los que la concentración de fibrinógeno pueden caer de forma abrupta). No se encontraron diferencias en las concentraciones de homocisteína entre ambos grupos (con y sin FR clásicos). Si bien existen trabajos que le atribuyen valor pronóstico debido a su papel en la activación plaquetaria, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la hipercoagulabilidad o la proliferación celular<sup>7</sup>, en nuestra serie no se observó relación con el pronóstico.

### Limitaciones e implicaciones clínicas

En el presente trabajo se incluyó a los pacientes que sobrevivieron a las primeras 24 h del infarto. Esta selección, requerida para obtener muestras de sangre en ayunas así como una medición activa de FR, puede haber influido en la evaluación de la capacidad pronóstica de los FR. La selección de primeros infartos reduce la posible influencia confusora del antecedente de acontecimientos coronarios previos en el pronóstico y en el manejo de los FR. Destacamos la exclusión de pacientes de más de 74 años en nuestro estudio, cuya comorbilidad podría

llevar a algunas dificultades en la interpretación del estrés oxidativo.

Nuestros resultados en cuanto a LDLox y Lp(a) pueden tener implicaciones clínicas para el pronóstico de pacientes que han sufrido un IAM, en especial en aquellos que no presentan FR clásicos. Atendiendo a su efecto pleotrópico como agente antioxidante<sup>23</sup>, la intensificación del tratamiento con estatinas podría estar justificada en pacientes que presentasen elevación de alguno de estos dos indicadores de riesgo.

La ausencia de diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico a 6 meses con relación a la FE y la extensión de enfermedad coronaria refleja el bajo riesgo de nuestra cohorte de pacientes de menos de 75 años con un primer IAM y que sobrevivieron a las primeras 24 h. Esto hace que el número de acontecimientos en cada categoría haya sido pequeño, lo que podría dar lugar a resultados extremos e inestables. El hecho de que el estudio se centre en los supervivientes a las primeras 24 h de ingreso por un IAM hace que los resultados no sean extrapolables a todos los pacientes con IAM, como aquellos que no llegan a ingresar en un hospital. En el estudio no se incluyeron los IAM relacionados con procedimientos percutáneos.

La asociación de la LDLox y la Lp(a) con el pronóstico es significativa e independiente, al haber ajustado el análisis por las variables confusoras; aun así, la fuerza de ésta es modesta (HR = 1,40 y HR = 1,48), por lo que sería conveniente replicar estos hallazgos en nuevos estudios.

## CONCLUSIONES

El registro de los FR en un paciente con IAM basada no únicamente en los datos que el paciente aporta a la historia clínica, sino en una medición activa, hace que la proporción de pacientes con un IAM sin FR clásicos observada sea realmente muy baja. Estos pacientes tienen un pronóstico a 6 meses similar a los que sí presentan FR clásicos. Ninguno de los FR emergentes analizados fue más prevalente en los pacientes con IAM sin FR clásicos, sin embargo el pronóstico fue peor en los pacientes que presentaron niveles elevados de Lp(a) y LDLox al ingreso hospitalario, independientemente de la presencia de FR clásicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Khot U, Khot M, Bajzer C, Sapp S, Ohman E, Brener S, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904.
2. Greenland P, Knoll M, Stamler J, Neaton J, Dyer A, Garside D, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891-7.

3. Fiol M, Cabades A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:443-52.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study). *Lancet*. 2004;64:937-52.
5. Hackam D, Anand S. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. *JAMA*. 2003;290:932-40.
6. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *BMJ*. 1990;301:1248-51.
7. Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;337:1360-9.
8. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*. 1994;344:793-5.
9. Tsimikas S, Lau HK, Han KR, Shortal B, Miller ER, Segev A, et al. Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein(a): Short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. *Circulation*. 2004;109:3164-70.
10. Tsimikas S, Brilakis E, Miller E, McConnell J, Lennon R, Kornman K, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;353:46-57.
11. Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*. 2005;112:651-7.
12. Armstrong E, Morrow D, Sabatine M. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part III. Biomarkers of oxidative stress and angiogenic growth factors. *Circulation*. 2006;113:289-92.
13. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-69.
14. Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. *Am J Epidemiol*. 1994;139:1197-209.
15. Elosua R, Garcia M, Aguilar A, Molina L, Covas M, Marrugat J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish women. MARATHOM Group. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:1431-7.
16. Futterman LG, Lemberg L. Fifty percent of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors. *Am J Crit Care*. 1998;7:240-4.
17. Dahlen G, Boman J, Birgander L, Lindblom B. Lp(a) lipoprotein, IgG, IgA and IgM antibodies to Chlamydia pneumoniae and HLA class II genotype in early coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1995;114:165-74.
18. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Grayston JT, Muhlestein B, Giugliano RP, et al. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1646-54.
19. Maher VMG, Brown BG. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Curr Op Lipidol*. 1995;6:229-35.
20. Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Tomas M, Senti M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2003;168:99-106.
21. Ehara S, Ueda M, Naruko T. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;103:1955-60.
22. Tsimikas S, Witztum J, Miller E, Sasiela W, Szarek M, Olsson A, et al. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels

- of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation*. 2004;110:1406-12.
23. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis*. 2004;173:1-12.
  24. Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, et al. Lipoprotein(a), type 2 diabetes and vascular risk in coronary patients. *Eur J Clin Invest*. 2006;36:91-7.
  25. Sánchez P, Rodríguez M, Villacorta E, Albarran C, Cruz I, Moreiras JM, et al. Cinética de la proteína C reactiva en las distintas manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:441-7.
  26. Fournier JA, Delgado-Pellecin C, Cayuela A, Cabezón S, Mendoza MD. La PCRas al mes de implantar un stent coronario metálico puede ser predictora de acontecimientos clínicos tardíos. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:313-6.
  27. Acevedo M, Arnáiz P, Barja S, Bambs C, Berríos X, Guzmán B, et al. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1051-8.
  28. Huelmos A, Jiménez J, Guijarro C, Belinchón J, Puras E, Sánchez C, et al. Enfermedad arterial periférica desconocida en pacientes con síndrome coronario agudo: prevalencia y patrón diferencial de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1403-10.
  29. Danesh J, Wheeler J, Hirschfield G, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-Reactive Protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Eng J Med*. 2004;350:1387-97.