

Infección por *Helicobacter pylori* y pronóstico a largo plazo en pacientes con síndrome coronario agudo

JUAN CARLOS KASKI^{MD, DM (Hons), DSc, FRCP, FESC, FACC}

Durante los últimos años, diversos estudios han confirmado el papel de los mecanismos inflamatorios en las causas de la aterosclerosis y la enfermedad coronaria. Los mecanismos inflamatorios producen la activación de las células endoteliales, las cuales, a su vez, facilitan la infiltración y la acumulación de células inflamatorias en la íntima arterial. (1, 2) Tras la activación, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión leucocitaria, es decir, la molécula-1 de adhesión celular vascular (VCAM-1) y la proteína-1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), entre muchas otras moléculas que median la interacción entre el endotelio y las células inflamatorias circulantes. Los vasos ateroscleróticos muestran un aumento en la producción de las especies reactivas al oxígeno, las cuales contribuyen aún más al proceso inflamatorio. (2) El colesterol LDL oxidado, el factor más importante en la patogenia de la aterosclerosis, aumenta la expresión de la VCAM-1 y la MCP-1. (2) Los mecanismos exactos que desencadenan el proceso inflamatorio subyacente a la enfermedad coronaria se desconocen, pero se cree que las infecciones crónicas causadas por virus y bacterias podrían desempeñar un papel importante. Hace algunos años se reactivó la antigua "hipótesis de la infección" propuesta por Osler, (4) debido a los hallazgos de los estudios seroepidemiológicos y los ensayos piloto con antibióticos. (5, 6)

INFECCIÓN CRÓNICA Y ENFERMEDAD CORONARIA

Entre los agentes infecciosos involucrados en la aterogénesis se encuentran bacterias como *Chlamydia pneumoniae* (CPn), *Helicobacter pylori* (HP) y *Porphyromonas gingivalis*, entre otras. Los virus como el citomegalovirus (CMV) y el del herpes simple también se consideran candidatos patógenos. (3) La relación entre HP y la enfermedad coronaria se ha planteado en numerosos estudios, (7-10) pero algunos han sido objeto de críticas debido a sus importantes limitaciones, como los resultados controversiales respecto de los hallazgos serológicos y la enfermedad cardiovascular, **el tamaño pequeño de la muestra**

y la evaluación deficiente de las variables de confusión.

La bacteria CPn atrajo especialmente la atención de varios grupos de ambos lados del Atlántico como posible candidata para contribuir tanto a la aterogénesis como a la rápida evolución de la enfermedad coronaria. Los estudios seroepidemiológicos mostraron una correlación entre la titulación de anticuerpos y la enfermedad coronaria y otros estudios demostraron la presencia de formas activas de CPn en tejido ateromatoso, en tanto que los estudios experimentales en animales revelaron que la inoculación de CPn induce o acelera el proceso aterogénico. (11) Sin embargo, los resultados de grandes estudios de antibióticos en pacientes demostraron en forma categórica que la erradicación de esta bacteria no afecta la progresión de la enfermedad coronaria. (12-14)

En este número de la *Revista Argentina de Cardiología*, Macín y colaboradores presentan datos interesantes acerca de la prevalencia y el valor pronóstico de la serología positiva para HP en pacientes ingresados al hospital con diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA). (15) Buscaron establecer la prevalencia de una serología positiva para HP en estos pacientes con SCA y el papel potencial de esta serología positiva como biomarcador de mayor riesgo cardiovascular. En 67 pacientes ingresados con enfermedad coronaria (angina inestable [AI]/infarto agudo de miocardio [IAM]) dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas, quienes fueron sometidos a evaluación serológica para HP-IgG mediante un ensayo inmunoenzimático comercial (Meridian Diagnostics, EE.UU.), los autores hallaron que un punto de corte de 185 UI era un predictor de resultados clínicos desfavorables durante un año de seguimiento (índice de riesgo 5,588). Curiosamente, más del 25% de los pacientes del estudio presentaron niveles de HP-IgG por encima del punto de corte. En su estudio, Macín y colaboradores (15) reavivan el debate sobre el papel de las infecciones crónicas como factores desencadenantes de la enfermedad coronaria y plantean el tema de si una serología positiva para HP puede con-

MD Doctor of Medicine

DSc Doctor of Science

FRCP Fellow of the Royal College of Physicians

FESC Fellow of the European Society of Cardiology

FACC Fellow of the American College of Cardiology

Cardiovascular Sciences Research Centre, St George's University of London Cranmer Terrace - London SW 17 0RE - London, UK

e-mail: jkaski@sgul.ac.uk

siderarse un marcador clínico de riesgo en pacientes que presentan un diagnóstico de SCA.

Si bien el informe es interesante y genera importantes preguntas de investigación, el impacto de los hallazgos se ve seriamente dañado por varias limitaciones importantes, entre las que se incluyen una población reducida de pacientes provenientes de un solo centro, un criterio amplio de evaluación que abarca variables duras y blandas y un diseño de estudio observacional. Un estudio definitivo capaz de responder si la infección de HP puede ser un factor patogénico en la aterosclerosis necesita una población de estudio grande, un poder de cálculo adecuado que se base en variables relevantes y una caracterización y un manejo minuciosos de variables de confusión. Además, es necesario registrar detalladamente e incluir en el análisis las variables que se sabe que afectan el pronóstico tras un evento coronario agudo, como la función ventricular izquierda, la insuficiencia cardíaca y la isquemia miocárdica residual, entre otros. Además de buscar una asociación entre las variables serológicas y las clínicas, sería importante contar con un estudio mecanicista.

Con respecto a la posible importancia de una serología positiva para HP como biomarcador de riesgo cardiovascular –el segundo punto planteado por el estudio de Macín y colaboradores (15)–, se aplican conceptos similares.

BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN Y PREDICCIÓN DEL RIESGO EN EL SCA

La inflamación se produce en la vasculatura como respuesta a diferentes formas de lesiones, entre las que se encuentran la tensión de cizallamiento, la peroxidación de lípidos, la formación de radicales superóxido, las infecciones y las reacciones alérgicas. (16) Curiosamente, los efectos aterogénicos de los factores de riesgo convencionales parecen magnificarse ante la presencia de inflamación. Además, los mecanismos inflamatorios pueden forzar, al menos en parte, los efectos nocivos de la diabetes, el tabaquismo y la hipertensión. Los estudios clínicos y epidemiológicos muestran una relación entre los marcadores de inflamación y el riesgo de eventos cardiovasculares, lo que despierta interés en el papel potencial de los biomarcadores de inflamación. (16) Se ha demostrado que las proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno y la proteína amiloide A sérica, que produce el hígado por la estimulación de las citocinas, están asociadas con el desarrollo de eventos cardiovasculares agudos en diferentes grupos poblacionales. De esos marcadores de inflamación, el que más se investigó y resulta más accesible para el uso clínico es la PCR y los estudios sugieren que la concentración alta de PCR sérica constituye un factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular y tiene implicaciones pronósticas en pacientes con SCA, así como en aquellos con enfermedad coronaria estable. (16)

Se propusieron también otros marcadores de inflamación, como la neopterinina, las citocinas proinflamatorias, las moléculas de adhesión, el recuento de glóbulos blancos, el CD40L, la E-selectina, el factor de von Willebrand, la proteína plasmática A asociada con el embarazo (PAPP-A), la lipoproteína asociada con la fosfolipasa A2 y la mieloperoxidasa neutrófila, entre otros, como representantes de marcadores de riesgo cardiovascular en el contexto del SCA. No obstante, existen pocos datos acerca del verdadero papel pronóstico de estas moléculas en pacientes con SCA.

Recientemente, el estudio SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in Patients with Non-ST elevation Acute Coronary Syndrome [Evaluación sistemática de la inflamación en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento T]) comparó el valor pronóstico de varios biomarcadores de inflamación y de no inflamación en 610 pacientes con IMSEST consecutivo y SCA (73% hombres). El estudio evaluó los niveles de PCR de alta densidad, interleucinas 6, 10 y 18, ligando CD 40, selectinas E y P, NT-proBNP, fibrinógeno y cistatina C al ingreso en el hospital. Se tuvieron en cuenta dos criterios de evaluación combinados: el primero, muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, angina inestable o revascularización coronaria y el segundo, muerte por cualquier causa e infarto de miocardio. El efecto ajustable de los niveles de biomarcadores sobre los criterios de evaluación se analizó con el modelo de riesgos proporcionales de Cox y su capacidad de discriminación, con el estadístico C (AUC). Tras un año de seguimiento, 206 (37,5%) y 54 (8,9%) pacientes alcanzaron el primero y el segundo criterios de evaluación combinados, respectivamente. En el análisis univariado, la cistatina C, el NT-proBNP, la PCR de alta sensibilidad y el fibrinógeno fueron predictores importantes de resultados. El AUC para la predicción del primer criterio de evaluación combinado utilizando únicamente variables clínicas sólo fue de 0,68 (IC 95% 0,63-0,73) y de 0,70 (IC 95% 0,65-0,75, chi cuadrado = 2,71; p = 0,09) con el agregado de cistatina C. La combinación de NT-proBNP y fibrinógeno produjo un incremento del AUC de 0,70 a 0,78 (p = 0,03) para la predicción del segundo criterio de evaluación combinado. Así, en pacientes con SCA, el aporte de información de los biomarcadores de inflamación es escaso con respecto a la información que proporcionan los marcadores de riesgo convencionales. Sin embargo, la cistatina C, el fibrinógeno y la NT-proBNP mejoraron la predicción. (17)

El estudio de Macín y colaboradores (15) dio cuenta de un buen valor predictivo de producción de anticuerpos contra HP evaluado por el área bajo la curva ROC, lo que sugiere que desempeñan un papel como marcadores de resultados cardíacos. Por lo tanto, sería interesante llevar a cabo un estudio comparativo de la serología HP frente a otros biomarcadores de riesgo establecidos para determinar si su evaluación realmente mejora el valor predictivo de estos

marcadores, lo que aportaría más información útil desde el punto de vista clínico.

Si bien la hipótesis inflamatoria de la aterogénesis continúa siendo fuertemente respaldada por estudios bien diseñados, faltan datos convincentes acerca del papel patogénico que las infecciones crónicas pueden desempeñar en la enfermedad coronaria. Es interesante lo sugerido en el pequeño estudio observacional de Macín y colaboradores (15) respecto de que la serología HP muestra una posible asociación patogénica con la enfermedad coronaria y podría constituir un marcador pronóstico luego del SCA y tal vez merezca una nueva evaluación en un ensayo clínico definitivo. La demostración de que las infecciones tendrían un papel causal y/o predictivo puede tener repercusiones clínicas significativas.

BIBLIOGRAFÍA

- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
- Danesh J, Wong Y, Ward M, Muir J. Chronic infection with *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, or cytomegalovirus: population based study of coronary heart disease. *Heart* 1999;81:245-7.
- Osler W. Diseases of the arteries. En: Osler W, editor. *Modern medicine: Its Practice and theory*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1908. p. 429-47.
- Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:404-7.
- Stone AF, Mendall MA, Kaski JC, Edger TM, Risley P, Poloniecki J, et al. Effect of Treatment for *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* on Markers of Inflammation and Cardiac Events in Patients With Acute Coronary Syndromes South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation* 2002;106:1219-23.
- Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence. *Circulation* 1998;98:845-50.
- Elizalde JI, Perez Pujol S, Heras M, Sionis A, Casanovas N, Martorell N, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on platelet activation and disease recurrence in patients with acute coronary syndromes. *Helicobacter* 2004;9:681-9.
- Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, Rathbone BJ, Samani NJ. Significant association of cagA positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart* 2000;84:267-71.
- Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Miller M, Bode G, Adler G, et al. Infection with *Helicobacter pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease: lack of a role of cytotoxin-associated protein A-positive strains and absence of a systemic inflammatory response. *Circulation* 1999;100:2326-31.
- Camm AJ, Fox KM. *Chlamydia pneumoniae* (and other infective agents) in atherosclerosis and acute coronary syndromes. How good is the evidence? *Eur Heart J* 2000;21:1046-51.
- O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, Muhlestein JB, Yao L, Gupta S, et al; Investigators in the WIZARD Study. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1459-66.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Grayston JT, Muhlestein B, Giugliano RP, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1646-54.
- Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, Parisi AF, Muhlestein JB, Cohen JD, et al; ACES Investigators. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2005;352:1637-45.
- Macín SA, Perna ER, Malvido A, Cocco N, Coronel ML, Olmedo M y col. Valor pronóstico de la respuesta serológica debida a *Helicobacter pylori* en la evolución a largo plazo del síndrome coronario agudo. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:323-329.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
- Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Consuegra-Sánchez L, Fernández JM, García-Moll X, Mostaza JM, et al. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome- Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study. *Atherosclerosis* 2010; Jun 19. [Epub ahead of print]