



EDITORIAL

Bloqueo de la inflamación: nuevo arsenal contra la arteriosclerosis



Blocking inflammation: a new arsenal against atherosclerosis

Miguel Ruiz-Canela^{a,b} y Miguel A. Martínez-González^{a,b,c,*}

^a Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra - IdiSNA, Pamplona, España

^b CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBER Obn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Department of Nutrition, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, Estados Unidos

En 1999 Ross describió la arteriosclerosis como enfermedad inflamatoria¹. Esta hipótesis supuso un cambio en el modo de entender el origen del proceso arteriosclerótico, más allá de la acumulación lipídica extracelular. A partir de entonces se fueron desvelando mecanismos relacionados con la inflamación vascular en el origen y progresión de la placa aterosclerótica. Los marcadores inflamatorios emergieron como potenciales dianas terapéuticas y los antiinflamatorios se postularon como posibles fármacos cardiovasculares².

El reciente ensayo The Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS), fue diseñado para evaluar la hipótesis inflamatoria de la arteriosclerosis («*proof-of-concept trial*»)³. Valoró la eficacia y seguridad de canakinumab en la enfermedad cardiovascular mayor, incluyendo infarto agudo de miocardio, ictus y muerte cardiovascular. Canakinumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el paso de la interleukina-1 β a interleukina-6, ambos precursores de la proteína C reactiva (PCR). Este mecanismo de acción permite disminuir los niveles de la PCR al mismo tiempo que no influye en el nivel lipídico en plasma. Por

tanto, el efecto cardiovascular de canakinumab se debería solo a su acción antiinflamatoria. Así se confirmaría la hipótesis planteada por Ross hace dos décadas.

El ensayo CANTOS es un estudio internacional multicéntrico financiado por Novartis. Desde 2011 se reclutaron 10.061 participantes que fueron seguidos durante 3,7 años. Todos habían sufrido previamente un infarto de miocardio, tenían 61 años de media, múltiples factores de riesgo cardiovascular (43% de diabetes prevalente), historia frecuente de revascularización y estaban altamente medicados (el 90% tomaban estatinas). Tenían al menos niveles basales de 2 mg/l de h-PCR. Fueron aleatorizados a dosis crecientes de canakinumab subcutáneo (50 mg, 150 mg o 300 mg cada 3 meses) o placebo. Tras 48 meses de seguimiento las tres dosis de canakinumab redujeron los niveles de h-PCR, en un 26, 37 y 41% respectivamente, en comparación con placebo, pero no modificaron los niveles lipídicos. El hallazgo principal fue que 150 mg de canakinumab obtenían una reducción *relativa* del 15% (intervalo de confianza al 95% del 26% al 2%) del riesgo de evento cardiovascular mayor en comparación con placebo.

CANTOS es un ensayo pionero que ha impulsado la investigación clínica sobre el tratamiento antiinflamatorio cardiovascular⁴. No obstante, algunos aspectos de este ensayo arrojan dudas sobre la conveniencia de incorporar

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mamartinez@unav.es
(M.A. Martínez-González).

la terapia antiinflamatoria en la práctica clínica habitual. En primer lugar, la reducción del riesgo cardiovascular en términos *absolutos* fue pequeña: en el grupo con placebo la tasa de eventos cardiovasculares fue de 4,50 casos por cada 100 personas-año frente a la tasa de 3,86 observada en los participantes tratados con 150 mg de canakinumab. Es decir una reducción absoluta del riesgo del 0,64 por 100 personas-años. En segundo lugar, se encontró mayor riesgo de mortalidad asociada a infecciones en los tratados con canakinumab. Y en tercer lugar, se ha estimado que el coste del tratamiento con canakinumab en Estados Unidos es de 200 mil dólares al año⁴, una cifra que resulta inaceptablemente alta desde una perspectiva de salud pública al tener en cuenta el número necesario para tratar⁵. En definitiva, el ensayo CANTOS proporciona una prueba de concepto y abre una nueva oportunidad terapéutica pero aún queda mucho trecho antes de disponer de otros tratamientos antiinflamatorios eficaces, seguros y que al mismo tiempo sean sostenibles y eficientes en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

Además de esos posibles futuros fármacos, hay intervenciones sobre el estilo de vida y la dieta que pueden lograr un eficaz efecto antiinflamatorio cardiometabólico⁶. Hay evidencia especialmente en el campo de la alimentación⁷. Determinados nutrientes o alimentos actúan en gran parte mediante su acción sobre la inflamación⁸. Esto ha permitido definir la capacidad inflamatoria de un patrón dietético en su conjunto. Se han creado dos índices que cuantifican el potencial inflamatorio de la dieta, uno es el *Dietary Inflammatory Index*⁹ y otro el *Empirical Dietary Inflammatory Index*¹⁰. La capacidad inflamatoria de la dieta medida con estos índices se ha asociado repetidamente a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular o de otras enfermedades cardiometabólicas¹¹. También se demuestra así que la dieta puede tener un importante efecto cardioprotector gracias a su acción antiinflamatoria. Al final el cien por cien de la población se expone a una u otra dieta y promover un patrón alimentario antiinflamatorio puede ser quizás la aproximación más efectiva y eficiente.

La dieta mediterránea es una intervención eficaz en la prevención cardiovascular¹². Parte de su efecto se explica por su acción antiinflamatoria y la mejora de la capacidad endotelial¹³. No obstante, los resultados actuales son menos convincentes en relación con el efecto antiinflamatorio de la dieta mediterránea en prevención secundaria cardiovascular¹⁴. Los resultados de CANTOS son muy valiosos para corroborar la validez de la investigación que ha venido relacionando inflamación y enfermedad cardiometabólica. Sin embargo, las intervenciones sobre los estilos de vida pueden tener un mayor impacto a nivel poblacional en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiometabólicas y con un coste significativamente menor¹⁵.

Bibliografía

1. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
2. Kaptoge S, di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132-40.
3. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31.
4. Harrington RA. Targeting inflammation in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1197-8.
5. De Irala, Martínez-González MA, Figueiras A. Medidas de asociación y de impacto potencial. En: de Irala J, Martínez-González MA, Seguí-Gómez M, editores. *Epidemiología aplicada.* Barcelona: Ariel; 2008. p. 141-77.
6. Kantor ED, Lampe JW, Kratz M, White E. Lifestyle factors and inflammation: associations by body mass index. *PLoS One.* 2013;8(7):e67833.
7. Neale EP, Batterham MJ, Tapsell LC. Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reductions in C-reactive protein levels in adults: a meta-analysis. *Nutr Res.* 2016;36(5):391-401.
8. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr.* 2013;109Suppl:S1-34.
9. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1689-96.
10. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Wu K, Fuchs CS, Hu FB, et al. Development and validation of an empirical dietary inflammatory index. *J Nutr.* 2016;146(8):1560-70.
11. Ruiz-Canela M, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MAM. The role of dietary inflammatory index in cardiovascular disease, Metabolic syndrome and mortality. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8):E1265.
12. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* Massachusetts Medical Society; 2013;368(14):1279-90.
13. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(9):929-39.
14. Mayr HL, Tierney AC, Thomas CJ, Ruiz-Canela M, Radcliffe J, Itsiopoulos C, et al. Mediterranean-type diets and inflammatory markers in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Res.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2017.10.014>, en prensa.
15. Carlos S, de Irala J, Hanley M, Martínez-González MÁ. The use of expensive technologies instead of simple, sound and effective lifestyle interventions: a perpetual delusion. *J Epidemiol Community Health.* 2014;68(9):897-904.