

## El significado pronóstico de la elevación de la proteína C reactiva en la cardiopatía isquémica

El infarto agudo de miocardio y la angina inestable se desencadenan como consecuencia de la oclusión de un vaso coronario por un trombo superpuesto a una placa aterosclerótica coronaria fisurada o erosionada<sup>1,2</sup>. Hasta recientemente la arteriosclerosis había sido considerada como una enfermedad de naturaleza esencialmente metabólica; sin embargo, sabemos ahora que en el desarrollo de la placa está involucrado un fenómeno inflamatorio precediendo a la ruptura endotelial (la placa grasa inicial es una lesión inflamatoria con infiltrado de monocitos y linfocitos T). Estas alteraciones inflamatorias pueden jugar un papel desencadenante y/o perpetuador de los fenómenos descriptos.

La inflamación es una respuesta inespecífica que puede ser evocada a nivel de las arterias coronarias por múltiples factores como las partículas LDL aumentadas y modificadas, los radicales libres, la hipertensión arterial, la diabetes, alteraciones genéticas o la elevación de la homocisteína en plasma. Hay también datos indirectos sugestivos de que infecciones con *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, virus Herpes o citomegalovirus pueden participar de la patogenia de la aterosclerosis. Estos agentes pueden alterar la adhesividad del endotelio para los leucocitos o plaquetas y estimular su actividad procoagulante y vasoconstrictora.

Uno de los aportes más interesantes de las investigaciones sobre la inflamación en la cardiopatía isquémica ha sido el descubrimiento del significado pronóstico de ciertos marcadores de inflamación como la Proteína C Reactiva (PCR) una proteína plasmática cuya concentración puede aumentar hasta 1000 veces durante los procesos inflamatorios. El significado pronóstico de la PCR se ha observado tanto en pacientes sin evidencias clínicas de cardiopatía isquémica activa, como en aquellos que se presentan con un síndrome isquémico agudo del tipo de la angina inestable.

En cuanto al primero de ambos escenarios, los datos más provocativos provienen de estudios caso-control retrospectivos. En 543 médicos sanos que formaron parte del *Physician's Health Study*, Ridker y col.<sup>3</sup> demostraron que los pacientes con valores de PCR en el cuartil superior normal tuvieron mayor riesgo subsecuente de infarto y accidente cerebrovascular. El valor pronóstico de la PCR fue significativo en el análisis univariado y subsistió luego del ajuste por los marcadores de riesgo tradicionales. El análisis de las curvas de supervivencia estratificado por el tratamiento con aspirina o placebo, demostró que la reducción de riesgo por aspirina se concentró en los pacientes con valores de PCR en el cuartil superior normal. En otro subanálisis del mismo estudio, se observó una interacción entre el significado pronóstico de los niveles de PCR y el de los lípidos: los pacientes con PCR en el tercio alto normal y colesterol en el tercio superior, quintuplicaron el riesgo de infarto respecto de los pacientes con niveles de colesterol en el tercio inferior<sup>4</sup>. Finalmente, en el estudio CARE, el análisis estratificado según tratamiento (pravastatin vs placebo) reveló que los pacientes con mayor riesgo resultaron aquéllos con PCR en el quintil superior asignados a placebo (RR 2.81, p = 0.0007), en tanto que la asociación entre PCR y riesgo se atenuó y dejó de ser significativa en el grupo tratado con pravastatina<sup>5</sup>. A partir de estas observaciones es posible suponer que el nivel de PCR puede modular la eficacia de dos importantes terapéuticas preventivas: la aspirina y los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril reductasa de la coenzima A.

Es necesario valorar los resultados analizados con cierta cautela. Estos estudios se basan exclusivamente en el riesgo relativo, ya que por su diseño de tipo caso-control no son apropiados para calcular el riesgo absoluto. Sin embargo, para el médico responsable de las decisiones clínicas el riesgo absoluto es más importante que el riesgo relativo para establecer la utilidad clínica de un marcador pronóstico. Para incorporar la PCR en la práctica clínica como un marcador pronóstico independiente, sería conveniente disponer de mayor evidencia epidemiológica proveniente de estudios prospectivos.

En una proporción significativa de pacientes la aparición de un infarto de miocardio no se explica adecuadamente con los factores de riesgo tradicionales. El atractivo de los nuevos marcadores humorales reside en la posibilidad de incrementar la precisión pronóstica de los marcadores clínicos y de laboratorio tradicionales. Los estudios observacionales analizados son estimulantes en este sentido y la posible interacción de los marcadores de inflamación con otros marcadores de riesgo como el colesterol, o con terapéuticas como la aspirina, acrecienta dicho interés.

El otro escenario en el que se ha analizado el significado pronóstico de la PCR es la angina inestable. Liuzzo y col<sup>6</sup> compararon el nivel de dos reactantes de fase aguda, la PCR y el amiloide A, en pacientes con angina inestable y niveles normales de troponina T y CK MB en la admisión, otro grupo con angina crónica estable y un tercero con infarto agudo de miocardio. En la admisión, la PCR estaba elevada por encima de los valores normales (0.3 mg/dl), en 65% de los pacientes con angor inestable, 13% de las anginas estables y 76% de los pacientes con infarto. Aunque el aumento de PCR no se correlacionó con la severidad angiográfica de la coronariopatía, entre los pacientes con PCR anormal se observaron más eventos isquémicos en el hospital. En un subestudio del ensayo TIMI 11B, Morrow y col.<sup>7</sup> observaron que la mortalidad a 14 días de 437 pacientes con angina inestable o IAM no Q, fue mayor en pacientes con PCR en la admisión hospitalaria por encima de 1.5 mg/dl (5.6% vs 0.3%,  $p = 0.001$ ). En el estudio FRISC<sup>8</sup>, se demostró una asociación significativa entre el nivel inicial de PCR y la mortalidad a 5 meses en 965 pacientes con angina inestable o IAM no Q. La persistencia de niveles altos de PCR en el momento del alta ha demostrado un valor pronóstico consistente. En el estudio de Biasucci y col.<sup>9</sup> el pronóstico fue peor entre los pacientes dados de alta con PCR mayor de 0.3 mg/dl. En un estudio de nuestro centro<sup>10</sup>, el nivel de PCR resultó un marcador pronóstico independiente en el seguimiento a 90 días, y la persistencia de PCR elevada ( $> 1.5$  mg/dl) en el momento del alta se asoció a un pronóstico alejado adverso. En otro estudio reciente<sup>11</sup> en pacientes con angina inestable estabilizados médicamente, el valor pronóstico de la PCR por encima de 1.5 mg/dl en el momento del alta del hospital, fue superior al de la isquemia inducida por ejercicio o dobutamina para identificar a los pacientes con peor evolución ulterior. El papel de las pruebas inductoras de isquemia por ejercicio o estímulo farmacológico es discutido. Estas pruebas exploran la reserva coronaria, pero en la angina inestable la trombosis aguda sobre placas poco obstructivas, puede explicar la aparición de nuevos eventos isquémicos aunque la reserva coronaria sea normal. La elevación sostenida de PCR parece ser un indicador de inestabilidad persistente a nivel de la placa accidentada y por lo tanto puede ser un mejor indicador pronóstico luego de la estabilización de la angina por el tratamiento médico. El nivel de PCR también demostró valor pronóstico luego de la angioplastia coronaria utilizada para el tratamiento de la angina inestable<sup>12</sup>. En un subgrupo de 447 pacientes tratados con placebo en el ensayo CAPTURE (angioplastia y abciximab en la angina refractaria), la PCR pre-procedimiento fue predictor independiente en el seguimiento a 6 meses, tanto en presencia de TnT elevada como normal.

La elevación de los distintos marcadores se produce por diferentes mecanismos, y por lo tanto es posible utilizarlos en forma combinada. En diversos ensayos la PCR demostró valor pronóstico aditivo al de las Troponinas. El más reciente reporte en tal sentido corresponde al grupo FRISC, en el que se observó que la combinación de PCR y Troponina resultó superior a cada uno de ellos aisladamente<sup>13</sup>.

No obstante, el significado de la elevación de estos marcadores no está suficientemente comprendido, ya que persisten varios interrogantes sin resolver. En primer lugar, no es claro si la inflamación es simplemente una consecuencia o tiene un papel activo en la patogenia de la angina inestable. La respuesta al tratamiento anti-inflamatorio podría resolver este interrogante, pero lamentablemente existe poca información al respecto. En el estudio MUNA<sup>14</sup>, 166 pacientes con angina inestable fueron sometidos a tratamiento con metilprednisolona durante 48 hs, pero el tratamiento activo no tuvo impacto clínico respecto al placebo en el seguimiento a 30 días. Es interesante que los niveles de PCR disminuyeron significativamente durante el tratamiento con metilprednisolona, confirmando la acción antiinflamatoria de este agente. El estudio MUNA tiene varias limitaciones y por su tamaño sólo puede considerarse un estudio piloto. Sólo ensayos en mayor escala podrían dar respuestas más definitivas respecto de la eficacia del tratamiento antiinflamatorio de la angina inestable.

Tampoco es claro si el sitio de origen de la inflamación se ubica sólo en las adyacencias de la placa arteriosclerótica coronaria, o también en el miocardio o en sectores extracardíacos. En pacientes libres de historia previa de cardiopatía isquémica es llamativo que los valores asociados a peor pronóstico consistan en pequeñas "elevaciones" dentro del rango superior de niveles que han sido considerados normales hasta la actualidad. Este hallazgo sugiere la existencia de un estímulo pro-inflamatorio sostenido que podría originarse en distintos sectores del sistema arterial y estar vinculado a condiciones protrombóticas crónicas como los factores de riesgo cardiovascular. Además, la asociación que se ha observado entre el nivel de PCR y el índice de masa corporal refleja probablemente la importancia del tejido adiposo como fuente de citoquinas o PCR.

Por el contrario, en los pacientes con angina inestable los valores que se asocian a peor evolución no sólo experimentan grandes cambios durante la fase aguda, sino que superan ampliamente el límite máximo normal (en algunos estudios los puntos de corte se ubican en un rango 3 a 4 veces superior a dicho límite). Estas notables elevaciones y variaciones de la PCR en la angina inestable sugieren la existencia de un estímulo inflamatorio mucho más potente y agudo que el existente en pacientes sanos, y podrían indicar un mayor papel de la necrosis miocárdica como origen de la inflamación. En el estudio de Morrow y col.<sup>7</sup> se observó muy buena correlación entre los niveles de Troponina y los de PCR. El problema es explicar los valores altos de PCR en presencia de Troponina normal que se han observado en varios estudios de angina inestable. Aunque el hallazgo de niveles normales de Troponina es un buen argumento para deslindar la presencia de necrosis miocárdica, no puede descartarse la posibilidad de que la PCR constituya un marcador más sensible de necrosis que las troponinas. Alternativamente, es provocativo especular con la posibilidad de que la PCR sea un marcador de injuria severa en ausencia de necrosis. La hipótesis podría esquematizarse del siguiente modo:

	PCR	Troponina	CPK
Miocardio normal o isquémico	normal	normal	normal
Injuria severa	elevada	normal	normal
Micronecrosis	elevada	elevada	normal
Macronecrosis	elevada	elevada	elevada

De confirmarse esta hipótesis, la combinación de múltiples marcadores permitiría una mejor caracterización del compromiso miocárdico durante un evento isquémico, y consecuentemente aportaría mayor precisión al pronóstico.

Aunque la estratificación de riesgo en la angina inestable comienza con la valoración clínica, la precisión de los predictores clásicos es limitada<sup>15</sup>. Los nuevos marcadores humorales agregan información fisiopatológica y pronóstica de importancia, y pueden contribuir a una mejor identificación de pacientes candidatos a distintas terapéuticas.

Oscar Bazzino, Eugenia Natale

Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires,  
Gascón 450, 1181 Buenos Aires  
e-mail: obazzino@hitalba.edu.ar

1. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro JH. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213-20.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
3. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-97.
4. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-Reactive Protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-11.
5. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839-844.
6. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
7. Morrow DA, Rifai N, Antman AN, et al.: C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently or in combination with Troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11 a substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-5.
8. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. For the FRISC Study Group. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-10.
9. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-60.
10. Ferreirós ER, Boissonnet CP, Pizarro R, et al. Elevated C-reactive protein at discharge is a strong independent predictor of 90-day outcome in unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 1958-63.
11. Bazzino O, Ferreiros E, Pizarro R, Corrado GC. Reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001 (in press).
12. Heesch C, Hamm C, Bruemmer J, Simmons M, for the Capture investigators. Predictive value of C-reactive protein and Troponin T in patients with unstable angina. A comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1535-42.
13. Lindahl B, Andrén B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin L. For the FRISC Study Group. Risk stratification in unstable coronary artery disease: additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. *Eur Heart J* 1997; 18: 762-70.
14. Azar RR, Rinfret S, Thérroux P, et al. A randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of antiinflammatory therapy with methylprednisolone in unstable angina (MUNA trial). *Eur Heart J* 2000; 21: 2026-32.
15. Bazzino O, Tajer C, Paviotti C, et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina. ECLA 3. *Am Heart J* 1999; 137: 322-31.

-----

*The prudent man may direct a state; but it is the enthusiast who regenerates it, or ruins it.*

Los hombres prudentes pueden regir un estado; pero únicamente los entusiastas son los que lo pueden regenerar, o arruinar.

Edward Bulwer-Lytton (1803-1873)