

LFracaso antiinflamatorio, antitrombotico o sesgo clinico? Aspirina previa y evolucion en la angina inestable: estudio fisiopatologico*

CARLOS TAJER, ALFREDO HIRSCHSON PRADO, JORGE CASTAGNINO, RAUL ALTMAN, CARLOS BARRERO, SIMON SALZBERG, CARLOS PELLEGRINI, ADRIAN CHARASK, JUAN GAGLIARDI, CLAUDIO GONZALEZ

RESUMEN

La prevención del infarto de miocardio con aspirina (AAS) en el tratamiento crónico se concentra en pacientes con niveles elevados (T) de proteína C reactiva (PCR). Su influencia sobre los niveles de PCR y otros marcadores de actividad de la placa se desconoce.

Objetivo

Analizar la influencia del uso previo de AAS (AAS+) en la angina inestable (AI) sobre: a) niveles de marcadores: actividad inflamatoria, PCR, lesión tisular, troponina T (TROP) y actividad trombotica, PAI y dímero D (DIM), b) interacción entre los marcadores y los eventos (EV).

Metodos

Se incluyeron 87 pacientes con angina inestable. Se consideraron eventos la isquemia recurrente con cambios ECG, el infarto o la muerte.

Resultados

AAS+ 36 pacientes, 41,4%, y AAS- 51 pacientes, 58,6%. Cursaron con eventos el 38,9% con AAS+ y el 15,7% con AAS-; *odds* e IC 95% 3,4 (1,11 a 10,7), $p = 0,027$. Los pacientes con AAS+ tenían más edad, uso de betabloqueantes previos y antecedentes coronarios. Los niveles (curva ROC) de DIM = 850 ng/ml, PCR = 0,4 mg/dl y TROP = 0,05 se asociaron con eventos, cada uno con $p < 0,05$. Los niveles de PCR, DIM, TROP y PAI no se relacionaron con el uso previo de AAS, con un valor de p no significativo:

<i>p NS</i>	<i>PCR mg/dl</i>	<i>DIM ng/ml</i>	<i>TROP ng/ml</i>	<i>PAI ng/ml</i>
AAS+	1,2 ± 2	642 ± 384	0,176 ± 0,5	58,4 ± 28
AAS-	0,89 ± 1,8	577 ± 304	0,128 ± 0,134	49,3 ± 25

La posibilidad de pertenecer al grupo con DIMT fue 2 veces mayor para pacientes con AAS+, $p = 0,1$. La relación PCRT con eventos fue modificada por la AAS previa: PCRT con AAS+ *odds* para evento 1,1 *versus* 13 con PCRT y AAS-; p interacción 0,05.

Conclusiones

1) El uso de AAS previo se asocia con mayores eventos isquémicos en la angina inestable. 2) Existe escasa relación del tratamiento previo con AAS con los marcadores, pero neutraliza la relación PCRT con eventos. 3) Se asocia con mayor probabilidad de dímero D elevado.

* Este trabajo obtuvo el Premio XXV Congreso Argentino de Cardiología 1998

Comité de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología, 1995-1996, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 6/98. Aceptado: 7/98

Dirección para separatas: Dr. Carlos Tajer, Caracas 63, P 6, (1406) Buenos Aires, Argentina

Implicaciones fisiopatológicas

El "fracaso" de la AAS **previa en estos pacientes no se relacionarfa con la inflamacion sino con mecanismos de trombogenicidad.** REV ARGENT CARDIOL 1999; 67:137-147.

Palabras clave Actividad inflamatoria - Mecanismos trombogenicos - Protefna C reactiva - Troponina T - Dfmero D

INTRODUCCION

Los pacientes con angina inestable durante su faz activa cursan con alteración de la función endotelial e incremento de la actividad inflamatoria y trombótica. Si bien la presencia de una placa accidentada o con disfuncion aguda es una condicion comun a la inestabilidad clinica, el sustrato fisiopatologico en el paciente individual es muy variable. (1) La proteina C reactiva, un marcador de actividad inflamatoria, se encuentra elevada en un porcentaje variable de los pacientes con angina inestable (30% al 60%) y se asocia con mayor recurrencia isquemica e infarto. (2, 3) En otros pacientes, aun con proteina C reactiva normal, la troponina esta alterada y marca un riesgo mayor, y lo mismo ocurre con el dfmero D y los niveles de PAI (*plasminogen activator inhibitor*). (1)

La administración profiláctica de aspirina en personas normales con factores de riesgo ha sido eficaz para reducir la posibilidad de un infarto. (4-6) Llamativamente, este efecto se concentra en los individuos que al comenzar el estudio tienen elevación de la protefna C reactiva a pesar de carecer de patologia y de cursar asintomaticos. (7) Este hallazgo puede ser explicado en dos formas alternativas: 1) los pacientes con protefna C reactiva elevada tienen una disfuncion endotelial mayor y una tendencia a la trombosis por agregación plaquetaria, la cual es inhibida por la aspirina o 2) la aspirina ejercerfa su efecto beneficioso al actuar como antiinflamatorio sobre las placas ateroscleróticas. En la angina inestable, un proceso en el cual ambos mecanismos estan presentes, la aspirina ha reducido a la mitad la incidencia de eventos mayores en estudios de grandes dimensiones. (8-10) Existe, sin embargo, un hecho paradójico: los pacientes que ingresan tratados previamente con aspirina cursan con mayor recurrencia isquemica, lo cual lleva a una mayor necesidad de procedimientos de revascularización. (11) Estos pacientes podrian ser considerados fracasos de la aspirina, es decir, que el evento coronario se ha suscitado a pesar del tratamiento previo y a su vez indica un mayor riesgo evolutivo. El mecanismo de este "fracaso" no ha sido estudiado, y su exploración puede contribuir a aclarar el hallazgo en la prevención primaria y a su vez tener implicaciones clinicas en la selección de un tratamiento alternativo al ingreso en la unidad coronaria. Nuestro objetivo fue doble: 1) analizar cual es la relación entre el use previo de aspirina en la angina inestable y la fisiopatologia predominante a traves del

estudio de los marcadores plasmaticos, y 2) investigar si la presencia de aspirina previa condiciona una relacion diferente entre los marcadores y el pronóstico agudo.

MATERIAL Y METODOS**Poblacion**

Se disenó un estudio multicentrico prospectivo que comenzó en febrero de 1995 y finalizó en octubre de 1995.

Se estudiaron 87 pacientes en 8 centros de la Capital Federal, ingresados en la unidad coronaria con diagnostico de angina inestable, a los que se les realizó una extracción basal de sangre en el momento del ingreso en la unidad coronaria, previo a toda medicación y a las 8, 12 y 24 horas de internación.

Criterios de inclusion

- Angina de reposo en las ultimas 24 horas.
 - a) Con cambios electrocardiograficos intradolor o evolutivos en las ultimas 24 horas.
 - b) Sin cambios ECG, con cardiopatía isquemica conocida (infarto previo, angioplastia coronaria, cirugía de revascularización, cinecoronariografía con lesiones significativas o prueba inequívoca con evidencia de isquemia).

Criterios de exclusion

- Angina posinfarto agudo de miocardio (< 30 dias).
- Pacientes con angor secundario o de causa extracardíaca (taquiarritmias, anemia, hipertiroidismo, etc.).
- Pacientes derivados para angioplastia o cirugía programadas.
- Otras cardiopatías que pudieran interferir en la evolucion (valvulopatías, miocardiopatías, etc.).
- Enfermedades con intercurencia inflamatoria o neoplasias asociadas con respuesta inflamatoria de fase aguda.
- Evidencias de fenómenos trombóticos extracoronarios.
- Pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante.
- Pacientes con valores de CPK mayores a los normales para cada institución.

Registro de la evolucion clinica

- Recolección de datos de historia clinica diseñada, donde en cada paciente se registraron las varia-

bles de presentación clínica, antecedentes, factores de riesgo, evolución diaria, terapéuticas indicadas (farmacológica o de revascularización), el desarrollo de eventos clínicos (angina recurrente, refractaria, infarto y/o muerte y necesidad de revascularización de urgencia).

-Se solicitaron ECG de ingreso, al alta y trazados adicionales en caso de recurrencia isquémica o en aquellos que desarrollaron infarto.

Extracción de las muestras de sangre

La extracción de sangre fue realizada siempre por el mismo técnico, mediante punción de la vena antecubital, con especial cuidado de que no hubiese contaminación tisular y colocando el manguito de compresión por no más de 60 segundos. Para evitar toda contaminación tisular se utilizó el método de la doble jeringa, descartándose la muestra de la primera jeringa y utilizando la segunda para los estudios de hemostasia. Toda muestra extraída incorrectamente que hiciera presumir contaminación o activación fue descartada.

La sangre se recogió en tubos de plástico que contenían citrato de sodio 0,11 M a dos pH, 7,0 y 4,3 (9 partes de sangre para una parte de citrato). El citrato de pH 4,3 se obtuvo acidificando el citrato de sodio con ácido cítrico. Este citrato de pH ácido se utilizó para evitar la complejación *in vitro* del PAI-1 con el tPA y el uPA y se empleó para recoger las muestras donde luego se midió el PAI-1 funcional y el complejo t-PA/PAI-1. Las muestras se colocaron a 4°C y antes de las dos horas se centrifugaron a 15°C durante 15 minutos a 2.000 g. Las muestras de suero se obtuvieron a partir de 2 ml de sangre incubada durante 1 hora a 37°C y centrifugada durante 10 minutos a 1.500 g. El plasma pobre en plaquetas y el suero se guardaron en alícuotas en tubos plásticos y se congelaron a -25°C hasta la realización de las pruebas de laboratorio. En las muestras basal y de 8 y 16 horas se realizaron todas las determinaciones que se detallan a continuación. En cambio, la muestra de las 24 horas se utilizó para la determinación sérica de proteína C reactiva y troponina T solamente.

Determinaciones bioquímicas

1. Fibrinógeno: La determinación funcional de fibrinógeno se realizó por el método de Clauss, con el equipo Fibrin-Prest de Diagnostica Stago, en las muestras de sangre de extracción reciente.

2. Productos de degradación de la fibrina entrecruzada: dímero D (D-DI): Se midió por ensayo inmunoquímico con el equipo Asserachrom D-DI de Diagnostica Stago; el anticuerpo monoclonal anti-D-DI humano (Ac 1) unido a la fase sólida reacciona con los epítomos específicos del D-DI de la muestra. Luego un Ac policlonal antifragmentado D (Ac 2)

con peroxidasa unida reacciona con los determinantes antígenicos del D-DI capturado por la fase sólida. La peroxidasa unida revela su actividad sobre un sustrato ortofenilendiamina en presencia de peróxido de hidrógeno. La intensidad de color es directamente proporcional a la concentración de dímero-D presente inicialmente en el plasma.

3. Complejo antitrombina III-proteasas (ATM): Se realizó por ensayo inmunoquímico con el Asserachrom ATM, Diagnostica Stago, que dosa el complejo formado por la antitrombina III modificada (ATM) con las serinoproteasas (IXa, Xa, XI y IIa). El Ac 1 es un monoclonal específico para ATM, el Ac 2 es un anti-ATIII específico dirigido contra otros determinantes antígenicos de la ATIII.

4. Activador tisular del plasminógeno (t-PA): La determinación del t-PA total circulante se realizó por ensayo inmunoquímico con el Asserachrom t-PA que dosa tanto el t-PA libre de 1 y 2 cadenas y el t-PA complejo con PAI-1. El Ac 1 es un monoclonal anti-t-PA humano y el Ac 2 es un monoclonal anti-t-PA dirigido contra determinantes antígenicos diferentes de los del Ac 1.

5. Inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1): Se midió el PAI-1 total circulante por ensayo inmunoquímico con el Asserachrom PAI-1, Diagnostica Stago, que dosa el PAI-1 libre unido o no a la vitronectina y el PAI-1 complejo con t-PA. El Ac 1 es un monoclonal anti-PAI-1 humano y el Ac 2 es un monoclonal anti-PAI-1 dirigido contra determinantes antígenicos diferentes de los del Ac 1.

6. Complejo t-PA/PAI-1: Se determinó por ensayo inmunoquímico con el Asserachrom t-PA/PAI-1, Diagnostica Stago, que emplea un Ac 1 monoclonal anti-t-PA y un Ac 2 monoclonal anti-PAI-1.

7. PAI-1 funcional: Se midió por el método de sustratos cromogénicos con el equipo Stachrom PAI-1, Diagnostica Stago. El PAI-1 presente en la muestra reacciona con una cantidad conocida de uroquinasa, luego la uroquinasa residual actúa sobre el plasminógeno agregado, en presencia de alfa-2-antiplasmina y alfa-2-macroglobulina. Se determina la actividad amidolítica de la plasmina generada sobre un sustrato cromogénico.

8. Proteína C reactiva sérica (PCR): Se realizó la determinación inmunoturbidimétrica con el equipo TINA-QUANT CRP Boehringer Mannheim, en el que un Ac anti-PCR humano reacciona con la PCR presente en el suero y se cuantifica por turbidimetría. La curva de calibración se realizó con sueros de calibración líquidos: C.f.a.s. proteínas y se emplearon sueros controles, ambos de la firma Boehringer Mannheim.

9. Troponina T (Tn-T): Se determinó por ensayo inmunoquímico en tubo, con el empleo de la técnica de la estreptavidina con el ELISA-Troponin T de

Boehringer Mannheim. La estreptavidina pegada al tubo reacciona con la biotina de un Ac anti-Tn-T biotinilado, que además reacciona con la Tn-T presente en el suero. Esta técnica *sandwich* se completa con el agregado de un Ac 2 anti-Tn-T conjugado con peroxidasa. Se determina el desarrollo del color.

PUNTOS FINALES (EVENTOS CLINICOS)

a) Angina recurrente o equivalente

Episodio de reposo posterior al comienzo del tratamiento que cumpla al menos uno de los siguientes criterios:

- 1) Angor con cambios electrocardiográficos intradolor.
- 2) Angor con repercusión hemodinámica (signos de bajo gasto cardíaco o de hipertensión venocapilar).
- 3) Angor que motive una indicación de intervención de urgencia a juicio del médico tratante.
- 4) Descompensación hemodinámica con cambios electrocardiográficos aun en ausencia de angina de pecho.

b) Angina refractaria o equivalente

Recurrencia de angina que cumpla uno de los criterios enunciados para angina recurrente, no vinculada a taquiarritmias, hipertensión u otras causas secundarias (anemia, etc.), luego de la instauración de tratamiento completo.

Se consideró tratamiento completo la suma de:

- 1) Aspirina y/o heparina endovenosa.
- 2) Nitroglicerina parenteral.
- 3) Tratamiento combinado de betabloqueantes y/o bloqueantes calcícos, que mantenga la presión en niveles normales y la frecuencia cardíaca menor de 70 por minuto antes de los episodios o entre ellos, o que otros motivos impidan la utilización de dosis mayores (asma bronquial, o hipersensibilidad, prolongación del PR, etc.).

El médico tratante podía considerar que el tratamiento era completo aun sin utilizar algunos de los fármacos cuando estos implicaran un riesgo adicional (por ejemplo, hemorragia digestiva reciente para heparina o aspirina).

c) Infarto de miocardio

Se diagnosticó con la presencia de dos de los tres criterios clásicos: dolor prolongado, duplicación de los niveles de CK y aparición de nuevas ondas Q en dos o más derivaciones contiguas.

d) Muerte

Se analizara tanto la muerte relacionada a IAM o a procedimientos invasivos durante la internación.

Analisis de los marcadores

Se correlacionó el desarrollo de eventos combinados con los marcadores en una forma doble: 1) evaluando comparativamente los niveles de los marcadores en los grupos con eventos o sin ellos, 2) efectuando curvas ROC (*receiver operator characteristic*) para determinar un punto de corte plasmático del marcador que delimitara subgrupos de alto o bajo riesgo.

Grupos de aspirina y su correlación con los marcadores y eventos

Se dividió a los pacientes en usuarios de aspirina previa (grupo A) cuando recibían en forma prolongada aspirina en cualquier dosis, y sin tratamiento previo con aspirina (Grupo B), cuando no estaban recibiendo.

Se analizó la relación entre el consumo previo de aspirina y:

- 1) las características demográficas, factores de riesgo, antecedentes y tratamientos previos al ingreso;
- 2) los niveles plasmáticos de los diferentes marcadores;
- 3) la relación con la evolución clínica y
- 4) la interacción con los subgrupos de riesgo delimitados por los marcadores.

Analisis estadístico

Las variables continuas se expresan en las tablas como media y desvío estándar. En la comparación de variables discretas se utilizaron las tablas de contingencia de 2 x 2 o de acuerdo con el número de categorías, con el método del chi cuadrado, con corrección de Yates o prueba de Fischer cuando correspondía. La relación entre las variables discretas se expresa como *odds* e intervalo de confianza del 95% de ese valor. El análisis de las variables continuas se efectuó con la prueba de la t de Student, el análisis de la varianza o pruebas no paramétricas (Wilcoxon y Mann Whitney) cuando la distribución de los datos no era gaussiana. Para estimar la contribución independiente del uso previo de aspirina sobre la predicción de eventos, se efectuó un análisis multivariado de regresión logística múltiple estableciendo los coeficientes y *odds* correspondientes a los modelos delimitados. Se utilizaron como programas estadísticos el EPIG, el Statistix 4 y el CSS.

RESULTADOS

Características demográficas y distribución de acuerdo con el uso previo de aspirina

Se incluyeron 87 pacientes, que fueron divididos de acuerdo con la utilización de aspirina: 36 pacientes (41,4%), grupo A, la utilizaron previamente, y 51 pacientes (58,6%), grupo B, no la recibieron. En la

Tabla 1
Variables demograficas, antecedentes y medicacion previa de acuerdo con el use previo de aspirina.
Grupo A: con aspirina previa

	Grupo A (36 pacientes)		Grupo B (51 pacientes)	Nivel de p
	N	%	N	
Edad	65,8% ±11,4		63,9 ±12	NS
Sexo femenino	10	27,8	20 39,2	NS
Hipertension	26	72,2	28 65,1	NS
Diabetes	10	28,6	8 19,6	NS
Alteraciones ECG	19	52,8	36 65,5	NS
Betabloqueantes	26	72,2	9 17,6	0,001
Cirugia RM	10	27,8	4 8,2	0,034
Angioplastia	6	16,7	1 2,1	0,04
Dislipemia	20	58,8	22 52,4	NS
Infarto previo	21	58,3	7 13,7	0,01
Angina previa	26	72,2	35 81,4	NS
Tabaquismo	10	28,6	16 37,2	NS
Obesidad	16	44,4	19 45,2	NS
Angiograffa previa	21	58,3	6 12,2	0,001

NS: No significativo.

Tabla 1 se resumen las caracteristicas demograficas, los antecedentes cardiovasculares y la medicacion previa. Los pacientes tratados con aspirina tenian mayores antecedentes de coronariografia, angioplastia, cirugia de revascularizaci6n, infarto previo y use de betabloqueantes.

Marcadores plasmaticos y use previo de aspirina

El analisis se efectu6 en forma doble. En primera instancia se evaluaron los niveles de cada marcador en los grupos A y B, divididos de acuerdo con el use previo de aspirina. En la Tabla 2 se pueden observar los resultados. En ningun caso existieron diferencias estadfsticas significativas entre ambos grupos, con tendencia a mayor fibrinogeno, y menores niveles de tPA end6geno y complejo trombina antitrombina.

Eventos cardiovasculares durante la evoluci6n y niveles de los marcadores

Durante la evolucion, 22 pacientes desarrollaron

Tabla 2

Distribucion de los valores plasmaticos expresados como media y desvfo estandar en los pacientes de los grupos A (con aspirina previa) y B (sin aspirina previa)

	Grupo A (36 pacientes)	Grupo B (51 pacientes)	p
Proteina C reactiva mg/dl	1,2 ± 2	0,89 ±1,8	NS
Dimero D ng/ml	642 ± 384	577 ± 304	NS
Troponina T ng/ml	0,176 ± 0,5	0,128 ± 0,134	NS
PAI ng/ml	58,4 ± 28	49,3 ± 25	NS
Fibrinogeno mg/dl	390 ± 112	353 ± 99	0,13
PAI funcional ng/ml	11,3 ± 7,3	10,25 ± 5,18	NS
TPA endogeno ng/ml	8,9 ± 6,8	9,6 ± 5,9	0,15
TAT (ATM) ng/ml	25,3 ± 16	31,5 ± 17	0,06
Complejo tPa-PAI ng/ml	4,15 ± 4	3,9 ± 3,4	NS

NS: No significativo.

eventos combinados (25%), 18 angina recurrente o refractaria, 3 infartos y una muerte (Tabla 3). Se observ6 que existia correlacion entre el evento y los niveles de troponina alas 8 y 16 horas, y los niveles de PAI basal y alas 16 horas en la regresion logfstica multiple. Una segunda valoracion fue la busqueda de niveles de corte a traves de las curvas ROC (Figura 1). Se encontraron niveles de corte para la proteina C reactiva (0,4 mg/dl) y dimero D (850 ng/ml) y no se encontraron para el resto de los marcadores, con excepci6n de la troponina T A pesar de que los niveles de PAI analizados como variable continua se correlacionaron con la evoluci6n, no se pudo encontrar un punto de corte con la curva ROC que permitiera delimitar pacientes en alto o bajo riesgo en forma significativa, y tampoco se encontraron para los otros parametros con excepci6n del dimero D y la protefna C reactiva. Los pacientes con PCR >_ 0,4 mg/dl tuvieron una posibilidad mayor de desarrollar eventos combinados: *odds* de 3 y el intervalo de confianza del 95% 1,1 a 9. Los pacientes con dimero D >_ 850 ng/ml tuvieron un *odds* para eventos de 3,3 y el IC 95% fue de 1,1 a 10.

Aspirina previa y evoluci6n. Analisis univariado y multivariado

En los 36 pacientes tratados con aspirina, 14

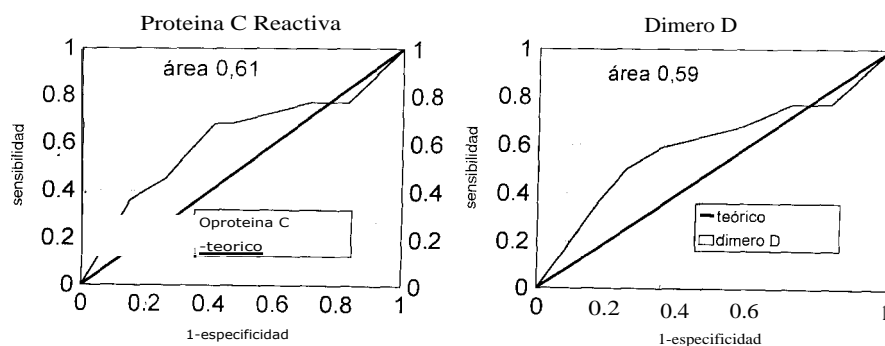


Fig. 1. Curvas ROC para eventos combinados durante la internacion correspondientes al dimero D y protefna C reactiva al ingreso. En la curva ROC, el valor que rods se aproxima al angulo superior izquierdo es el mejor punto de corte, y correspondio a 0,40 mg/dl para PCR y 850 ng/ml para dimero D. El area senalada expresa en forma general la bondad del marcador para delimitar el riesgo. El marcador ideal tendria un area de 1 y el azar 0,50, que se indica como valor teorico en la figura.

Tabla 3
Variables hematológicas y eventos

	Evento si n = 22	Evento no n = 65	Valor p
Edad	65,7 ± 12,8	64,6 ± 12,8	0,669 NS*
Hombres	19	40	
Mujeres	6	25	0,296 NS#
Proteína C basal	1,09 ± 1,48	1,03 ± 2,06	0,082 NS
Proteína C 8 h	1,38 ± 1,90	1,16 ± 2,08	0,072 NS
Proteína C 16 h	1,41 ± 1,78	1,13 ± 1,56	0,175 NS
Troponina basal	0,19 ± 0,39	0,15 ± 0,45	0,069 NS
Troponina 8 h	0,48 ± 1,22	0,21 ± 0,58	< 0,019
Troponina 16 h	0,76 ± 2,03	0,21 ± 0,57	< 0,0039
PAIF basal	11,95 ± 6,45	10,39 ± 6,06	0,252 NS
PAIF 8 h	13,92 ± 9,27	11,23 ± 5,89	0,465 NS
PAIF 16 h	12,58 ± 8,24	10,20 ± 5,85	0,363 NS
TPA basal	8,89 ± 4,34	9,55 ± 6,85	0,828 NS
TPA 8 h	10,06 ± 4,97	10,89 ± 6,73	0,843 NS
TPA 16 h	14,39 ± 6,55	11,81 ± 7,76	0,057
PAI basal	63,79 ± 28,8	50,05 ± 25,3	0,053
PAI 8 h	48,64 ± 28,1	38,89 ± 21,5	0,129 NS
PAI 16 h	47,62 ± 19,9	38,42 ± 22,5	< 0,028
TRAP basal	3,85 ± 2,01	4,17 ± 4,10	0,381 NS
TRAP 8 h	4,79 ± 2,77	4,78 ± 3,51	0,558 NS
TRAP 16 h	7,18 ± 4,23	5,32 ± 4,01	< 0,042
Dimero basal	688,6 ± 350,0	572,5 ± 326,8	0,123 NS
Dimero 8 h	604,6 ± 336,3	560,7 ± 318,2	0,662 NS
Dimero 16 h	558,9 ± 343,4	529,1 ± 307,8	0,832 NS
Fibrinogeno basal	374,9 ± 96,20	366,6 ± 107,6	0,645 NS
Fibrinogeno 8 h	365,1 ± 95,65	367,9 ± 109,2	0,878 NS
Fibrinogeno 16 h	363,4 ± 89,20	365,9 ± 106,0	0,718 NS
TAT basal	25,96 ± 17,96	30,21 ± 18,79	0,289 NS
TAT 8 h	24,64 ± 16,03	28,89 ± 18,06	0,289 NS
TAT 16 h	22,64 ± 12,91	28,28 ± 15,83	0,119 NS

* Prueba t. # Chi cuadrado. Restantes: Prueba de Mann-Whitney. NS: No significativo.

Tabla 4
Regresión logística múltiple
Eventos y uso previo de aspirina (AAS)

Variable	Coficiente	Error estándar	P	Odds	IC 95%
Constante	-1,64	1,59	0,3		
Uso previo AAS	1,11	0,54	0,039	3,05	1,06-8,8
PCR elevada	0,89	0,55	0,1	2,45	0,83-7,3
Dimero D elevado	0,96	0,55	0,08	2,62	0,88-7,8
Edad	0,94	0,99	0,6	0,99	0,94-1,04

(38,9%) evolucionaron con evento combinado contra 8 de 51 (15,7%) sin aspirina previa, *odds* 3,42 e intervalo de confianza del 95% 1,11 a 10,7, $p < 0,02$ (Figura 2). Las variables que en forma univariada se asociaron con el desarrollo de eventos combinados fueron el uso previo de betabloqueantes y la pertenencia a los grupos de proteína C reactiva elevada o dimero D elevado. Dado que existió asociación entre el uso previo de betabloqueantes y aspirina (Tabla 1) (cinco veces más frecuente el uso de betabloqueantes en los pacientes con utilización previa de aspirina, el 72% los utilizaba), se evaluaron dos modelos de análisis multivariado de regresión logística múltiple, con la inclusión o sin ella del uso previo de betabloqueantes. En ausencia de betabloqueantes, el uso previo de aspirina mantuvo un *odds* de 3,05 (IC 1,06-8,8) por encima del valor pronóstico de la proteína C reactiva y el dimero D. La inclusión de los betabloqueantes neutralizaba el valor de significación pronóstica del uso previo de aspirina (Tablas 4 y 5).

Aspirina previa y marcadores. Interacción con su valor pronóstico

Se analizó la relación entre el uso previo de aspirina y la asociación con eventos de los pacientes con niveles elevados de proteína C reactiva y dimero D. El uso previo de aspirina no se asoció con una posibilidad

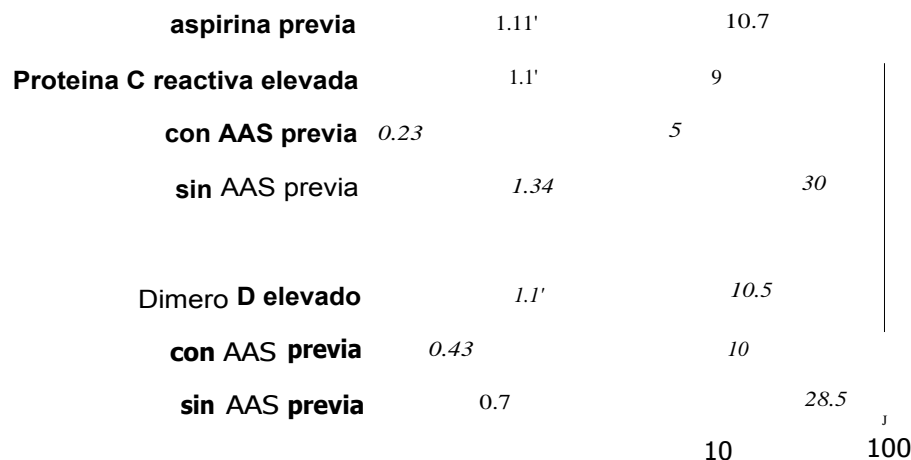


Fig. 2. Eventos combinados durante la evolución de acuerdo con el uso previo de aspirina. Se observa la mayor tasa de eventos en el grupo con aspirina previa con un *odds* elevado.

Tabla 5
Regresión logística múltiple
Eventos y uso previo de aspirina, incluido el uso
previo de betabloqueantes

Variable	Odds	IC 95%
Uso previo de aspirina	1,49	0,40-5,2
PCR elevada	2,97	0,96-9,2
Dimero elevado	2,29	0,74-7,1
Edad	1,00	0,95-1,05
Uso previo de betabloqueantes	3,99	1,10-14,5

menor de pertenecer al grupo con proteína C reactiva elevada. El 47,6% de los pacientes con PCR elevada usaban previamente aspirina, contra el 35,6% de los pacientes con PCR normal. La posibilidad de pertenecer al grupo con dimero D elevado fue mayor en los pacientes con aspirina previa, *odds* de 2,1 (0,8-5,3).

En la Figura 3 se resumen los hallazgos expresados en términos de *odds* e intervalos de confianza del 95%. Se observa que el uso previo de aspirina, el nivel elevado de PCR y de dimero D se asocian con mayores eventos con *odds* significativos. La asociación con eventos del dimero elevado fue similar en los pacientes con aspirina o sin ella. En los pacientes con proteína C reactiva elevada, solo se asociaron con eventos los pacientes que no tenían uso previo de aspirina, *odds* de 13, contra *odds* de 1 en los pacientes que venían tomando aspirina.

DISCUSION

El uso previo de aspirina se asocia con mayor recurrencia isquémica

En la población de pacientes con angina inestable, el uso previo de aspirina se asocia con una posibilidad mayor de recurrencia isquémica. Esta observación se ha repetido en los estudios argentinos ECLA 3 (12) y ENAI, (10) ambas series superando

los 1.000 pacientes, y se confirma en nuestra serie actual.

¿Cuál es la explicación para el hecho de que los pacientes que vienen tratados con aspirina en forma crónica evolucionen con mayor recurrencia isquémica?

Existen dos formas conceptuales de explicar este hallazgo:

a) Antecedentes de mayor historia de cardiopatía isquémica.

b) Fracaso de la aspirina.

a) *Antecedentes de mayor historia de cardiopatía isquémica*

Esta primera alternativa tiene sustento en las marcadas diferencias entre los pacientes que utilizaban aspirina antes de la aparición de la angina inestable: mayor antecedente de infarto previo, coronariografía, angioplastia, cirugía de revascularización y uso previo de betabloqueantes. En el estudio ENAI que incorporó 1.028 pacientes, observamos que el antecedente de tratamiento previo con aspirina abarcó a 516 pacientes (50,4%) y con un *odds* para eventos combinados de 1,69, pero se asoció con mayores antecedentes de infarto, hipertensión arterial, diabetes, uso crónico de betabloqueantes y enfermedad coronaria crónica. En nuestra serie actual de 87 pacientes es imposible delimitar subgrupos excluyendo estos factores, pero pudimos efectuarlo en el estudio ENAI. Allí seleccionamos 241 pacientes sin antecedentes coronarios, de los cuales 46 usaban aspirina y 197 no lo hacían. La mayor incidencia de eventos combinados persistió en el grupo con aspirina previa, 32,6% contra 18,8% en el resto, y se confirmó como variable independiente, en conjunto con el uso previo de betabloqueantes en el análisis multivariado. (13) La tendencia a mayor recurrencia se mantuvo, pero aun eliminando los antecedentes referidos, los grupos no eran totalmente homogéneos

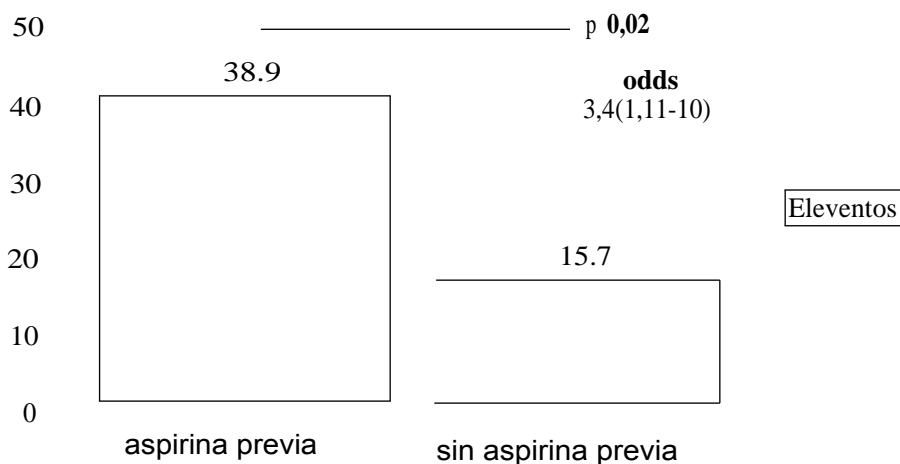


Fig. 3. *Odds* para eventos en diferentes subgrupos. Se observa una tasa de eventos mayor significativa en los pacientes con aspirina previa, PCR elevada y dimero D elevado. La tendencia a mayor evento se neutraliza en los pacientes con PCR elevada y uso previo de aspirina, y se mantiene significativa en los pacientes con aspirina previa. El uso previo de aspirina no se asocia con modificaciones en la tendencia de los pacientes con dimero D. La no significación de ambos grupos es atribuible a su menor número respecto de la población global.

en sus características demográficas y en el uso previo de tratamientos farmacológicos. En el análisis multivariado de la serie actual, el uso previo de aspirina fue un factor independiente de pronóstico respecto de los antecedentes, salvo cuando se combinó en el modelo el uso de betabloqueantes. La persistencia de diferencias demográficas en el estudio ENAI entre los pacientes tratados previamente con aspirina y el resto y la neutralización en el estudio actual en el análisis multivariado al agregar el tratamiento previo con betabloqueantes sugiere que una parte de la explicación del comportamiento evolutivo complicado de los pacientes con aspirina previa es atribuible a sus características clínicas. Estas diferencias implican un sesgo clínico independiente del uso de la aspirina o de su acción farmacológica.

b) Fracaso de la aspirina

La segunda alternativa indicaría que, en los pacientes que llegan a la angina inestable tratados con aspirina, esta habría fracasado en prevenirla, indicando que su evolución sería más compleja y que probablemente el tratamiento con aspirina durante la internación no agregaría beneficio. ¿Cuál podría ser el mecanismo del fracaso de la aspirina?

1) Limitación anti-trombótica

La aspirina influye en la evolución de la angina inestable previniendo la evolución al infarto y la muerte, con escasa influencia sobre la recurrencia isquémica. En los últimos años se ha avanzado en la investigación del efecto antiagregante plaquetario de la aspirina. Su vía de acción es la inhibición de la ciclooxigenasa con disminución de la formación de tromboxano A₂ y de prostaciclina PG₁₂. En los pacientes tratados con aspirina, la agregación plaquetaria inducida por ADP o por catecolaminas se mantiene en niveles elevados, 70% u 80% de la basal, lo cual solamente es inhibido por los nuevos antiagregantes, los inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/h_{1a}. (14,15) No hemos evaluado la acción antiplaquetaria, pero en nuestro estudio se observó una tendencia a que los pacientes tratados previamente con aspirina pertenecieran al grupo con dímero D elevado. El dímero D es un marcador de actividad trombogénica y trombolítica. (16,17) Su presencia en la sangre indica que se ha producido trombosis y trombólisis, coherente con el hallazgo frecuente de trombosis intermitente en la angina inestable. Este hallazgo indicaría una actividad trombogénica-trombolítica mayor en los pacientes tratados crónicamente con aspirina que llegan a la angina inestable.

2) Limitación antiinflamatoria

La proteína C reactiva es un marcador de actividad inflamatoria. Se han comunicado niveles eleva-

dos en pacientes con coronariopatía crónica y con angina inestable. Durante la fase aguda de la angina inestable, la elevación de la proteína C reactiva se relaciona con la evolución al infarto y la recurrencia isquémica. La inflamación local es un mecanismo que predispone a la rotura de la placa aterosclerótica y la activación de diferentes vías citolíticas a través de los macrófagos y otras células endoteliales. En personas asintomáticas, los niveles elevados de proteína C reactiva se asocian con el desarrollo de infarto en la evolución alejada. (7) En el estudio de prevención primaria estadounidense, que comprobó la utilidad de la aspirina para reducir el riesgo de infarto, se comunicó recientemente que este beneficio se concentraba exclusivamente en los pacientes con niveles elevados de proteína C reactiva. (7) Este hallazgo permite diferentes interpretaciones; una de ellas es que la actividad antiinflamatoria de la aspirina tenga un papel en ese contexto. Nuestra población es de particular interés en tal sentido, dado que permite comparar en el contexto de la angina inestable si el tratamiento previo con aspirina condiciona niveles diferentes de proteína C reactiva o modifica en algún aspecto su implicación pronóstica.

¿Qué influencia tuvo el tratamiento previo con aspirina sobre los niveles de proteína C reactiva en la angina inestable? ~Implica una modificación de la implicancia pronóstica de la PCR?

Este aspecto no se ha evaluado previamente y constituye un aporte original del estudio. En nuestra población, un primer hallazgo de interés es que no existían diferencias en los niveles de proteína C reactiva o en la pertenencia a grupos con niveles elevados o bajos de PCR de acuerdo con el uso previo de aspirina. Una posibilidad especulativa era que los pacientes que llegan a la angina inestable con aspirina tuvieran una actividad inflamatoria menor, lo cual fue descartado por los datos. El segundo aspecto de interés fisiopatológico es la evolución ulterior de los pacientes con proteína C reactiva de acuerdo con el tratamiento previo con aspirina. *Si el mecanismo de beneficio de la aspirina en la angina inestable fuera antiinflamatorio, hubiéramos esperado una evolución mejor en los pacientes con PCR elevada virgenes de aspirina, dado que esta se administró durante la internación a todos los pacientes. Si, por otro lado, el mecanismo de la mayor evolución a la recurrencia isquémica fuera un fracaso antiinflamatorio, hubiéramos esperado que los pacientes tratados con aspirina previa y proteína C reactiva elevada evolucionaran con mayor frecuencia de complicaciones. Nuestros hallazgos refutan ambas posibilidades, dado que el odds para mayores eventos con PCR elevada se observó paradójicamente en el grupo sin aspirina previa. Nuestros hallazgos dan un fuerte sustento para pensar que el mecanismo de la mayor recurrencia isque-*

mica no se asocia con tin fracaso antiinflamatorio de la accion de la aspirina y que este mecanismo no parece tener mayor relevancia en la fase aguda.

Limitaciones del estudio

Debido a que se trata de una hipótesis exploratoria, no existe la posibilidad de compararla con otros datos de la literatura. Por tratarse de la primera investigación en este sentido, no puede excluirse que por el número de pacientes estudiados los datos puedan haberse distribuido por azar de esta manera. Sin embargo, la prevalencia de PCR elevada, la implicaciones del use previo de aspirina y la incidencia de eventos fueron similares a series recientes de angina inestable, lo cual indicaría que nuestro grupo es representativo. Una segunda limitación es el hecho de no haber estudiado otros mecanismos involucrados, como el nivel de antiagregación plaquetaria. Existen, sin embargo, evidencias de que la acción de la aspirina es homogénea en la inhibición de la ciclooxigenasa, y en un estudio previo, los niveles de tromboxano descendieron en pocas horas a valores muy bajos en el 97% de los pacientes tratados con aspirina en la fase aguda del infarto. (18) No es lógico suponer, sobre la base de la información actual, que la limitación de la aspirina en el subgrupo sea atribuible a un fracaso selectivo en su vía de antiagregación plaquetaria.

Conclusiones, implicaciones clinicas y lfneas futuras de investigacion

Los pacientes tratados con aspirina en forma crónica que llegan a la internación por angina inestable constituyen una población en mayor riesgo de recurrencia isquémica y deben ser tratados con una estrategia farmacológica más agresiva. El mecanismo de este mayor riesgo es en parte atribuible a que constituyen una población con mayor historia de enfermedad coronaria y que acceden a la angina inestable bajo otros tratamientos efectivos como los betabloqueantes, lo cual deja pocas posibilidades de modificación terapéutica que permita controlar el cuadro. Si el mecanismo involucrado fuera, por el contrario, el fracaso terapéutico de la aspirina, es muy poco probable, sobre la base de nuestros hallazgos, que refleje una limitación en su acción antiinflamatoria y más plausible pensar en una limitación de su papel antiplaquetario. Este aspecto tendría implicaciones terapéuticas relevantes: los pacientes tratados previamente con aspirina se beneficiarían más con los nuevos antiplaquetarios, que quizá tendrían menor utilidad en los pacientes vírgenes de aspirina. Paralelamente, el papel de las heparinas, en particular las de bajo peso molecular, sería mayor en este subgrupo. (19) Esta posibilidad se está explorando en forma prospectiva en el estudio

TIMI lib (20) por propuesta de los autores de este trabajo y en los meses próximos podrá contribuir a una mejor explicación de este complejo e intrigante fenómeno.

SUMMARY

ASPIRIN RESISTANCE (ANTI-INFLAMMATORY ANTITHROMBOTIC EFFECT) IN UNSTABLE ANGINA OR CLINICAL BIAS? A PATHOPHYSIOLOGICAL EXPLORATION ON THE MECHANISMS OF HIGHER ISCHAEMIC RECURRENCE IN PRIOR ASPIRIN USERS IN UNSTABLE ANGINA

In the ENAI study (enalapril in unstable angina), a multicentre trial in 1,028 patients, those previously treated with aspirin had a worse outcome. Though this finding could be partially explained by a higher risk profile of the patients, the independent predictive value of previous use of aspirin for ischaemic recurrence in the multivariate analysis even in the subgroup without a coronary history, suggested a different pathophysiology, probably due to aspirin resistance. The mechanisms of this finding have not been explored. Recent findings showed that primary prevention of myocardial infarction with aspirin use is only seen in patients with initial high plasma levels of C reactive protein, but the interaction of aspirin and C reactive protein in unstable angina is unknown.

Objectives

To explore in unstable angina patients 1) the influence of prior aspirin use on plasma levels of markers of tissue injury (troponin), inflammation (C reactive protein) and thrombotic activity (PAI, tPA, D dimer, ATM, fibrinogen; 2) the interaction of prior aspirin use with predictive value of this markers.

Methods

Eighty seven patients were prospectively included in 8 centers. On admission, a blood sample was obtained and levels of the different markers were centrally analyzed. A combined clinical end point was defined (ischaemic recurrence [IRI defined as new anginal episodes with ECG changes, myocardial infarction [MI], need of urgent coronary surgery [CABG] or death) at 7 days after admission. Correlation of the plasma markers with the combined endpoint was analyzed in a double way: a) comparing plasma levels of the patients with or without coronary events, and b) evaluation of a cut-off point level for high risk through ROC curves analysis. The same analysis was repeated according to previous aspirin use. Univariate and multiple logistic regression analyses were performed.

Results

Thirty six patients (41.4%) were previous aspirin users (AAS+). A combined end point developed in 38.9% of the AAS+ group and in 15.7% of AAS-, odds and 95% CI: 3.4 (1.11 to 10.7), $p = 0.027$. Patients in AAS+ group were older, with more coronary antecedents and higher previous use of beta blockers. In the logistic regression analysis AAS+ remained a significant predictor of worse evolution, but only when previous use of beta blockers was excluded from the model. Higher plasma levels of PAI, troponin, C reactive protein and D dimer were seen in patients with the combined end point. There was no influence of AAS+ and plasma levels of these markers:

p NS	PCR mg/dl	DIM ng/ml	TROPng/ml	PAI ng/ml
AAS+	1.2±2	642 ±384	0.176±0.5	58.4 ±28
AAS±	0.89±1,8	577 ± 304	0.128±0.134	49.3 ± 25

With the ROC curve, cut off point levels were determined for D dimer > 850 ng/ml, odds for combined end point 3.3, 95% CI 1.1-10, and CRP > 0.4 mg/dl, odds 3 (1.1-9), both $p < 0.05$. AAS+ were more likely to be included in the D dimer elevated levels group (odds 2, $p = 0.1$), but the odds for combined event for D dimer was similar in patients with or without AAS+. Odds for combined event in CRP groups was modified with AAS+: patients with elevated CRP levels and AAS+ odds 1.1 versus odds 13 with CRP T and AAS-, p interaction 0.05.

Conclusions

Prior aspirin use in patients with unstable angina was associated with worse outcome in the univariate and multivariate analysis. 2) Prior aspirin use had a weak association with plasma levels of inflammatory activity, tissue injury and thrombotic activity, with a trend for higher levels of D dimer. 3) Higher levels of D dimer and CRP were associated with coronary events. Prior aspirin use prevents the association of higher levels of CRP and coronary events.

Pathophysiologic and clinical implications

Previous aspirin users worse outcome could be partially explained by the clinical profile on admission, but an aspirin resistance behavior could not be excluded. Since CRP levels were not modified by the previous use of aspirin and the correlation with high levels of CRP and coronary events was not seen in aspirin users, a failure in anti-inflammatory effect of aspirin seems to be unlikely. A trend for higher levels of D dimer suggest the existence of mechanisms related to thrombosis,

which could probably lead to a more aggressive antithrombotic strategy on admission. An exploration of the interaction of previous aspirin use and the response to IIB IIIa glycoprotein receptor antagonists and low molecular weight heparin would be a contribution for further investigation in this field.

Key words Inflammatory activity -Thrombogenicmechanisms -
Reactive C protein - Troponin- D Dimer

BIBLIOGRAFIA

- Hirschson Prado A, Tajer C, Charask A y col. Alteraciones de parametros hemostaticos, reactantes de fase aguda y troponina T en la angina inestable: Prevalencia e implicancias clinicas. Rev Argent Cardiol 1997; 65: 21-23.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR y col. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. New Engl J Med 1994; 331: 417.
- Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in active coronary disease. Am J Cardiol 1990; 65:168.
- Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study. N Engl J Med 1989; 321: 129.
- Peto R, Gray R, Collins R y col. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. Br Med J 1988; 296: 13.
- The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. Lancet 1998; 351: 233-241.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336: 973-979.
- Lewis H, Davis J, Archibald D y col. Protective effects of aspirin against myocardial infarction and death in men with unstable angina. N Engl J Med 1983; 313: 396-403.
- Cairns J, Gent M, Singer J y col. Aspirin, sulfipyrazone or both in unstable angina. N Engl J Med 1985; 313: 1369-1375.
- Theroux P, Waters D, Qiu S y col. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. Circulation 1993; 88: 2045-2048.
- Tajer C, Grancelli H, Hirschson Prado A y col. Enalapril in unstable angina: a randomized double blind multicentre trial. Eur Heart J 1995; 16: 259-265.
- Bazzino O, Diaz R, Tajer C y col. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina. Am Heart J 1999; 137: 322-331.
- Barrero C, Hirschson Prado A, Sosa A. Aspirin resistance in unstable angina? Eur Heart J 1996; (Supl): 534.
- Phillips D, Charo I, Parise L y col. The plateley membrane glycoprotein IIB IIIa complex. Blood 1988; 71: 831-843.
- The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIB/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. N Engl J Med 1994; 330:956-961.
- Kruskal AJ, Commerford P, Franks J. Fibrin and fibrinogen related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. N Engl J Med 1987; 317: 1361-1365.
- Eisenberg P, Jaffe A, Stump D y col. Validity of enzyme-linked immunosorbent assays of cross-linked degradation products as a measure of clot lysis. Circulation 1990; 82: 1159-1168.
- Randomized trial of ridogrel, a combined thromboxane A2 synthase inhibitor and thromboxane A2/ prostaglandin

- endoperoxide receptor antagonist, versus aspirin as adjunct to thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. The Ridogrel Versus Aspirin Patency Trial (RAPT). *Circulation* 1994; 89: 588-595.
19. Cohen M, Demers C, Gurfinkel E y col. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. ESSENCE study. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-452.
20. Antman EM. TIMI II B. Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. Rationale, study design, and methods. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II B Trial Investigators. *Am Heart J* 1998; 135: S353-S360.