

En la angina inestable los niveles de proteína C reactiva al ingreso no se correlacionan con la severidad de la actividad isquémica o la función ventricular izquierda

ERNESTO R. FERREIROS, CARLOS P. BOISSONNET*, RODOLFO PIZARRO, PABLO GARCIA MERLETTI, D. PEREZ DE ARENAZA, GIANNI CORRADO†, ARTURO CAGIDE†, OSCAR BAZZINO†

RESUMEN

Objetivo

Explorar la hipótesis de que en pacientes con angina inestable los niveles de actividad inflamatoria se correlacionan con la severidad de la actividad isquémica y/o el compromiso de la función ventricular izquierda.

Métodos

Se enrolaron 194 pacientes consecutivos con diagnóstico clínico de angina inestable sin infarto previo ni elevación de la CPK total posadmisión durante un período de 10 meses. Se realizaron determinaciones de proteína C reactiva y fibrinógeno al ingreso. Durante las 24 horas iniciales se efectuó registro ECG continuo Holter y ecocardiograma 2-D.

Resultados

La edad media fue de $66,0 \pm 11,1$ años, el sexo masculino en el 62,4% e infradesnivel del ST en el ECG de ingreso en el 41,2%. La tasa de isquemia silente fue del 25,8%. La prevalencia de alteraciones agudas de la motilidad parietal fue del 43,8%. Los niveles de proteína C reactiva al ingreso no se asociaron con la severidad de la amenaza isquémica inicial, con la severidad de la actividad isquémica en el registro Holter o el compromiso de la función ventricular izquierda. Se correlacionaron positivamente con los niveles de fibrinógeno.

Conclusiones

El grado de actividad inflamatoria basal no predice la severidad de la actividad isquémica ni la alteración de la función ventricular izquierda durante las etapas iniciales de la hospitalización en pacientes con angina inestable sin evidencia de infarto de miocardio reciente o antiguo. REV ARGENT CARDIOL 1999; 67: 439-448.

Palabras clave Angina inestable - Proteína C reactiva - Isquemia silente

INTRODUCCION

Recientemente se descubrió que la inflamación puede desempeñar un papel muy importante en la patogenia del accidente de placa. (1-9) Las eviden-

cias a favor de esta posibilidad provienen del hallazgo de alteraciones histológicas inflamatorias en la placa accidentada y de la presencia de células inflamatorias activadas en la circulación de pacientes

Este trabajo fue seleccionado para optar al Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 1999
Servicio de Cardiología, Instituto del Corazón, Hospital Italiano de Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular SAC

† Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 6/98. Aceptado: 10/98

Dirección para separatas: Gascón 450, (1181) Buenos Aires, Argentina

con angina inestable. (10-16) Un aspecto habitual de la inflamación es el aumento en la concentración plasmática de proteínas conocidas como reactantes de fase aguda. Ensayos publicados recientemente indican que en la angina inestable la elevación de la proteína C reactiva es frecuente y se relaciona con la evolución en el hospital y durante los meses siguientes. (17-21) La información disponible en la literatura acerca de la asociación con la actividad isquémica y el pronóstico intrahospitalario de los niveles elevados de proteína C reactiva es motivo de controversia. Los hallazgos iniciales en 1994 de Liuzzo y colaboradores demostraban una asociación de los niveles de proteína C reactiva al ingreso superiores a 0,3 mg/dl con un número mayor de episodios isquémicos sintomáticos o silentes detectados en el registro Holter. Esta asociación se manifestaba en el corto tiempo con una evolución desfavorable en términos de una tasa intrahospitalaria mayor de muerte, infarto agudo de miocardio o necesidad de revascularización. (17) Informes posteriores del mismo grupo de investigadores demostraron que la elevación de los niveles de proteína C reactiva no era inducida por la actividad isquémica. (22) Dos estudios posteriores no observaron correlación entre los niveles de proteína C reactiva de admisión y la actividad isquémica en el registro Holter o la presencia de lesiones coronarias complejas en la cinecoronariografía (23) como tampoco con un pronóstico intrahospitalario adverso. (24)

Con el objeto de explorar la hipótesis de si los niveles de proteína C reactiva a la admisión se correlacionan con la actividad isquémica y/o el compromiso de la función ventricular izquierda se llevó a cabo el presente subestudio del trabajo principal de evaluación del valor pronóstico de los niveles evolutivos de proteína C reactiva.

MÉTODOS

Población

En un estudio de diseño prospectivo se enrolaron 234 pacientes consecutivos admitidos en unidad coronaria con diagnóstico clínico de angina inestable durante un período de 10 meses. Se excluyeron 40 pacientes que presentaron elevación enzimática indicativa de necrosis miocárdica durante las primeras 24 horas. Los 194 pacientes restantes conformaron la población del estudio.

Criterios de inclusión

—Angina inestable clase III B de Braunwald, (25, 26) con un episodio de dolor anginoso de reposo con una duración ≥ 20 minutos o dos episodios con una duración ≥ 5 minutos dentro de las últimas 24 horas, y al menos uno de los siguientes criterios:

- a) Cambios electrocardiográficos isquémicos.
- b) Cardiopatía isquémica documentada (angioplastia coronaria, cirugía de revascularización miocárdica, cinecoronariografía con lesiones significativas o prueba evocadora de isquemia positiva).
- c) Dolor anginoso típico según la clasificación de Diamond y Forrester. (27)

Criterios de exclusión

- Angina secundaria: taquiarritmia, anemia, hipertiroidismo, hipoxia, etcétera.
- Infarto agudo de miocardio previo.
- Elevación enzimática dentro de las 24 horas posadmisión: duplicación del valor máximo normal de CPK total y fracción MB mayor de 6 UI/L, con curva típica.
- Otras enfermedades cardiovasculares significativas: valvulopatías, miocardiopatías, pericardiopatías, aortopatías, etcétera.
- Pacientes derivados para estrategia invasiva programada.
- Angioplastia coronaria dentro de los últimos seis meses.
- Cirugía de revascularización miocárdica dentro de los seis meses previos.
- Enfermedades inflamatorias crónicas.
- Cáncer.
- Otras enfermedades sistémicas significativas: insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, insuficiencia hepática, etcétera.
- Ventana ultrasónica inadecuada.

Diseño del estudio

Los datos de la historia clínica completa, el examen físico y el electrocardiograma fueron registrados por los investigadores. Los pacientes luego del ingreso en unidad coronaria fueron sometidos a estudio de la siguiente manera:

- Dosaje de proteína C reactiva cuantitativa y fibrinógeno a la admisión.
- Determinación de CPK total y fracción MB cada 4 horas durante las primeras 24 horas posadmisión para detección de necrosis miocárdica; se excluyeron del protocolo los pacientes con elevación enzimática.
- Registro ECG continuo Holter para detección de isquemia silente y medición de variabilidad de la frecuencia cardíaca durante las 24 horas iniciales.
- Ecocardiograma bidimensional realizado con una mediana de tiempo transcurrido desde el inicio del dolor a la realización del examen ultrasónico de 12 horas, rango 0 a 24 horas.

Determinaciones bioquímicas

1. Proteína C reactiva cuantitativa: Luego de su extracción, las muestras de sangre se colocaron en

vacutainers y se almacenaron a -20°C para ser procesadas dentro de las 24 horas por medio de ensayo inmunoenzimático (ELISA) automático de micropartículas (Laboratorio Abbott). El rango de detección de proteína C reactiva del ensayo utilizado corresponde a valores de 0,1 a 12 mg/dl, con un coeficiente de variación interensayo menor del 5%. Todas las muestras fueron analizadas por personal no vinculado a la atención directa del paciente y en ausencia de conocimiento de sus datos clínicos correspondientes. Los análisis fueron calibrados de acuerdo con el World Health Organization International Reference Standard 85/506 para dosaje de proteína C reactiva cuantitativa. (28) Los resultados están expresados en mg/dl. Los resultados del dosaje no fueron accesibles a los médicos tratantes para evitar modificaciones de los cuidados médicos convencionales.

2. Fibrinógeno: Las determinaciones se efectuaron por el método de Clauss, con el equipo Fibrin-Prest de Diagnóstica Stago. (29, 30) Los resultados están expresados en mg/dl.

Registro ECG continuo Holter

1. Detección de isquemia silente

El registro ECG continuo se realizó con grabadores de frecuencia en un rango de frecuencia-respuesta de 0,05 a 40 Hz de acuerdo con los estándares de la American Heart Association para la evaluación del segmento ST. (31) Los registros basales se realizaron en cada paciente, antes y después de hiperventilación y en las posiciones supina, prona, de sentado o parado, para asegurarse de que el segmento ST no se modificara con la postura. Los pacientes fueron instruidos para que dejaran constancia en el informe de los síntomas producidos con registro del número, hora y duración de los ataques anginosos. La desgrabación se realizó a una velocidad de 60 a 120 veces mayor, en la Unidad de Desgrabación (Delmar Avionics Dynamic Electrocardioscanner Trendsetter) por un técnico capacitado, para detectar la presencia, la frecuencia y la duración de los episodios isquémicos, en ausencia de conocimiento de los datos clínicos del paciente. Se definió como episodio isquémico el hallazgo de un infradesnivel del segmento ST horizontal o descendente de 1 mm o más de la línea de base, a 0,08 segundo del punto J y de un minuto o más de duración. Se requirió un intervalo de por lo menos dos minutos luego de la recuperación del ST para realizar el diagnóstico de un nuevo episodio isquémico. Los cambios aislados de la onda T no se consideraron dentro de la definición de isquemia silente. En la desgrabación de la cinta se identificaron todos los episodios potencialmente isquémicos que reunían estos criterios y se marcaron los tiempos de comienzo, pico de depre-

sión del ST y terminación del evento para su análisis. Los trazados se registraron en la desgrabación de los estudios a una velocidad de 25 mm/segundo. Para cada paciente se registró la existencia o la ausencia de isquemia silente, el número total de episodios de desnivel del ST y la duración total en minutos de éstos. Los trazados fueron revisados en forma independiente por dos investigadores experimentados, quienes examinaron los registros de tendencia del ST y las impresiones continuas en tiempo real de los episodios con anomalías del segmento ST. Los resultados del monitoreo ECG continuo no fueron accesibles a los médicos tratantes para evitar modificaciones de los cuidados médicos convencionales.

2. Determinación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

La variabilidad de la frecuencia cardíaca se evaluó en dominio de tiempo y se obtuvo el valor medio del intervalo RR, el desvío estándar del total de los intervalos RR (SDNN), el desvío estándar de la media de los intervalos RR registrados cada 5 minutos (SDANN index), la media de los desvíos estándar del total de los intervalos RR registrados cada 5 minutos (SDNN index), la raíz cuadrada media de la diferencia entre intervalos RR consecutivos (RMSSD) y la diferencia porcentual entre intervalos RR consecutivos mayor de 50 milisegundos (pNN50). (32) El análisis de la variabilidad se realizó luego de la revisión completa del registro ECG continuo por un técnico capacitado y dos investigadores experimentados lo revisaron en forma independiente en ausencia de conocimiento de los datos clínicos del paciente. Los médicos tratantes no tuvieron acceso a los resultados para evitar modificaciones de los cuidados médicos convencionales.

Ecocardiograma bidimensional

Al ingreso en unidad coronaria se realizó un ecocardiograma bidimensional con un equipo Toshiba 870 con transductor de 2,5 MHz y las imágenes fueron digitalizadas con el equipo y *software* técnico TomTec Imaging Systems versión 5.14 para detectar alteraciones agudas de la motilidad parietal. La mediana de tiempo transcurrido desde el inicio del dolor al ecocardiograma fue de 12 horas, con un rango de 0 a 24 horas. Se utilizó un modelo de puntaje de motilidad parietal semicuantitativo que subdivide al ventrículo izquierdo en 16 segmentos (Gráfico 1), estableciéndose para cada uno de ellos un puntaje de motilidad parietal regional de acuerdo con el siguiente esquema: 1-normal, 2-hipocinesia, 3-acinesia y 4-discinesia. La presencia de un puntaje mayor de 1 en al menos un segmento se consideró alteración aguda de la motilidad parietal. Se calculó un

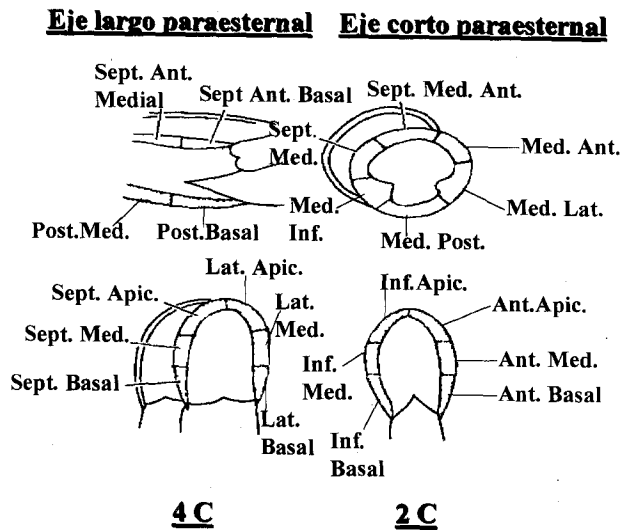


Gráfico 1. Esquema del modelo de segmentación para el cálculo del índice de motilidad parietal. (27)

índice de motilidad parietal global según la fórmula aceptada por la Sociedad Americana de Ecocardiografía: (33)

$$\frac{\sum \text{puntaje de motilidad de los 16 segmentos}}{\text{N}^\circ \text{ total segmentos (n = 16)}}$$

Los estudios se grabaron en 4 ventanas ultrasónicas, eje largo paraesternal, eje corto paraesternal izquierdo, vista apical de 4 cámaras y vista apical de 2 cámaras, y dos investigadores experimentados los revisaron en forma independiente, quienes examinaron los registros en ausencia de conocimiento de la información clínica de los pacientes.

Objetivo

El objetivo fue correlacionar los niveles de proteína C reactiva a la admisión con:

1. Marcadores del monto isquémico inicial: número de derivaciones con infradesnivel del segmento ST, número de mm de infradesnivel del segmento ST, duración del episodio anginoso.
2. Niveles de fibrinógeno al ingreso.
3. Marcadores de actividad isquémica durante las primeras 24 horas posadmisión: número de episodios isquémicos sintomáticos o silentes, duración de los episodios isquémicos y amenaza isquémica total valorada como número de mm de desnivel del segmento ST por minuto de isquemia presente.
4. Mediciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca: SDNN, SDNN index, SDANN index, pNN 50, RMSSD.
5. Mediciones ecocardiográficas de la función ventricular izquierda: diámetro de fin de diástole, diámetro de fin de sístole, fracción de acortamiento, puntaje de motilidad parietal.

metro de fin de sístole, fracción de acortamiento, puntaje de motilidad parietal.

Análisis de los resultados

Las variables discretas se expresaron como porcentajes. Las variables continuas se describieron como media \pm desvío estándar para las variables de distribución gaussiana y como mediana con rango intercuartilo 25-75 para las variables de distribución no gaussiana, excepto especificación expresa.

La comparación estadística de las variables continuas con los niveles de proteína C reactiva se realizó mediante la prueba de correlación de rangos de Spearman. (34, 35) Se consideró correlación estadísticamente significativa un valor de r mayor de 0,3.

Los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS System 7.5 (Statistical Package for the Social Sciences, 1997).

RESULTADOS

Características basales de la población

En un estudio de diseño prospectivo se enrolaron 234 pacientes consecutivos admitidos en unidad coronaria con diagnóstico clínico de angina inestable durante un periodo de 10 meses. Se excluyeron 40 pacientes que presentaron elevación enzimática indicativa de necrosis miocárdica durante las primeras 24 horas. Los 194 pacientes restantes conformaron la población del estudio, cuyas características basales se detallan en la Tabla 1.

La edad media fue de $66,0 \pm 11,1$ años y el sexo masculino en el 62,4%. Presentaban antecedentes de hipertensión arterial el 75,3%, de diabetes el 22,7%, de dislipidemia el 53,1% y de tabaquismo el 45,4%. El 45,4% eran anginas de comienzo reciente y el 54,1% restante, anginas progresivas. El 61,3% presentaban episodios anginosos de duración superior a 20 minutos y el 44,8% arribaron al hospital con angor en curso. La mediana del intervalo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la admisión hospitalaria fue de 2 horas con un rango de 0 a 19 horas. Manifestaron haber presentado episodios de angina de reposo en las 48 horas previas el 64,4% de los pacientes. El 63,4% recibía tratamiento con aspirina previo a su admisión hospitalaria y el 19,6% tenía antecedentes de procedimientos de revascularización miocárdica. La distribución de los pacientes de acuerdo con el riesgo de eventos a corto tiempo según la clasificación del National Heart, Lung, and Blood Institute (26) mostraba predominio de pacientes con riesgo alto (54,6%) e intermedio (30,9%). En el examen físico de admisión se constataron signos de insuficiencia cardíaca en el 11,9% de los pacientes e hipotensión arterial durante el episodio anginoso en el 2,1%. En el examen electrocardiográfico

Tabla 1
Características basales de la población en estudio

Variable	
n	194
Edad (media \pm DS)	66,0 \pm 11,1 años
Sexo masculino (%)	121 (62,4)
Hipertensión arterial (%)	146 (75,3)
Diabetes (%)	44 (22,7)
Dislipidemia	103 (53,1)
Tabaquismo (%)	88 (45,4)
Angina de comienzo reciente (%)	89 (45,9)
Angina progresiva (%)	105 (54,1)
Episodio anginoso > 20 minutos (%)	119 (61,3)
Duración del episodio anginoso*	30 (15-90)
Angor en curso (%)	87 (44,8)
Intervalo angor-admisión hospitalaria [†]	2 (0-19)
Angor previo < 48 horas (%)	125 (64,4)
Angor previo > 48 horas (%)	46 (23,7)
Aspirina previa (%)	123 (63,4)
Revascularización previa (%)	38 (19,6)
Riesgo según NHLBI-AHCPG Guidelines [‡] :	
Alto (%)	106 (54,6)
Intermedio (%)	60 (30,9)
Bajo (%)	28 (14,4)
Insuficiencia cardíaca a la admisión (%)	23 (11,9)
Hipotensión arterial a la admisión (%)	4 (2,1)
EKG sin cambios isquémicos (%)	49 (25,3)
Infradesnivel del segmento ST (%)	80 (41,2)
Inversión de ondas T (%)	42 (21,6)

* Se expresa en minutos, como mediana y rango intercuartilo.

[†] Se expresa en horas, como mediana y rango total.

[‡] Cita número 26.

de ingreso se evidenció infradesnivel del segmento ST en el 41,2% de los pacientes e inversión de ondas T (en ausencia de infradesnivel del segmento ST) en el 21,6% de los casos.

Determinaciones bioquímicas

La evaluación de los valores de fibrinógeno y proteína C reactiva se realizó en el momento de la admisión en unidad coronaria. El valor promedio de fibrinógeno que se obtuvo fue de 334,2 \pm 90,8 mg/dl y la mediana de proteína C reactiva cuantitativa fue de 0,5 mg/dl, con un rango intercuartilo de 0,3 a 1,0 mg/dl.

Tabla 2
Resultados del ecocardiograma bidimensional

Alteraciones agudas de la motilidad parietal (% - IC 95%)	85 (43,8; 36,7-51,1)
Puntaje de motilidad parietal*	1 (1-1,37)
Puntaje de motilidad parietal > 1,5 (% - IC 95%)	27 (13,9; 9,4-19,6)
Diámetro de fin de diástole (mm) [†]	46,1 \pm 7,1
Diámetro de fin de sístole (mm) [†]	29,2 \pm 8,3
Fracción de acortamiento (%) [†]	37,6 \pm 9,1

* Valores expresados como mediana y rango intercuartilo 25-75%.

[†] Valores expresados como media y desvío estándar.

Resultados del ecocardiograma bidimensional (Tabla 2)

El ecocardiograma bidimensional se realizó con una mediana de tiempo desde el inicio del dolor al ultrasonido de 12 horas, rango 0 a 24 horas. Se comprobó la presencia de alteraciones regionales de la motilidad en al menos un segmento en 85 pacientes (43,8%, intervalo de confianza 95%; 36,7%-51,1%). Las mediciones de función y diámetros ventriculares demostraron un diámetro de fin de diástole promedio de 46,1 \pm 7,1 mm, mientras que el diámetro de fin de sístole fue de 29,2 \pm 8,3 mm. La fracción de acortamiento promedio fue de 37,6% \pm 9,1%. La valoración semicuantitativa de la motilidad parietal según el modelo de 16 segmentos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía arrojó como resultado una mediana de puntaje de 1, con un rango intercuartilo de 1 a 1,37. El número de pacientes con deterioro agudo de la función ventricular izquierda definido como puntaje de motilidad regional mayor de 1,5 fue de 27 (13,9%, intervalo de confianza 95%; 9,4%-19,6%).

Resultados del registro Holter (Tabla 3)

Se detectó la presencia de isquemia silente en 50 pacientes (25,8%). La mediana de episodios isquémicos por paciente fue de 3,5 con un rango total de 1-16. La duración de los episodios isquémicos tuvo una mediana de tiempo de 55,5 minutos, rango 5-186. Las mediciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en dominio de tiempo fueron las siguientes: SDNN 88 \pm 28,2, SDNN index 45,3 \pm 16,7, SDANN index 75,1 \pm 26,7, RMSSD 31,4 \pm 16,4, pNN50 9,3 \pm 11,1.

Correlación de los niveles de proteína C reactiva con los marcadores de monto isquémico

Los niveles de proteína C reactiva al ingreso no se correlacionaron significativamente con las variables indicadoras del monto isquémico inicial. Los coeficientes r de correlación fueron de 0,04 para la duración del episodio anginoso, 0,08 para el número de derivaciones con infradesnivel del segmento ST

Tabla 3
Resultados del registro Holter

Isquemia silente (%)	50 (25,8)
Número de episodios*	3,5 (1-16)
Duración de los episodios (minutos)*	55,5 (5-186)
mm de depresión del ST por minuto*	2 (1-5,5)
SDNN [†]	88,8 \pm 28,2
SDANN index [†]	75,1 \pm 26,7
SDNN index [†]	45,3 \pm 16,7
pNN 50 [†]	9,3 \pm 11,1
RMSSD [†]	31,4 \pm 16,4

* Valores expresados como mediana y rango total.

[†] Valores expresados como media y desvío estándar.

Tabla 4
Niveles de proteína C reactiva a la admisión. Correlaciones

Variable	r
Duración del episodio anginoso	0,04
Número de derivaciones con infradesnivel del segmento ST	0,08
Número de mm de infradesnivel del segmento ST	0,08
Fibrinógeno de admisión	0,42
Número de episodios isquémicos sintomáticos o silentes	0,16
Duración de los episodios isquémicos	0,18
Amenaza isquémica total	0,16
SDNN	0,04
SDNN index	0,003
SDANN index	0,05
RMSSD	0,04
pNN50	0,001
Diámetro de fin de diástole	0,09
Diámetro de fin de sístole	0,15
Fracción de acortamiento	0,06
Puntaje de motilidad parietal	0,18

y 0,08 para el número de mm de infradesnivel del segmento ST (Tabla 4) (Gráficos 2 y 3).

Correlación de los niveles de proteína C reactiva con los niveles de fibrinógeno

Se observó una correlación positiva entre los niveles de fibrinógeno al ingreso y los niveles de proteína C reactiva, con un coeficiente r de 0,42 (Tabla 4) (Gráfico 4).

Correlación de los niveles de proteína C reactiva con los marcadores de actividad isquémica persistente

Las mediciones de isquemia, sintomática o silente, del registro electrocardiográfico continuo Holter efectuado durante las 24 horas iniciales no se correlacionaron con los niveles de proteína C reactiva. Los

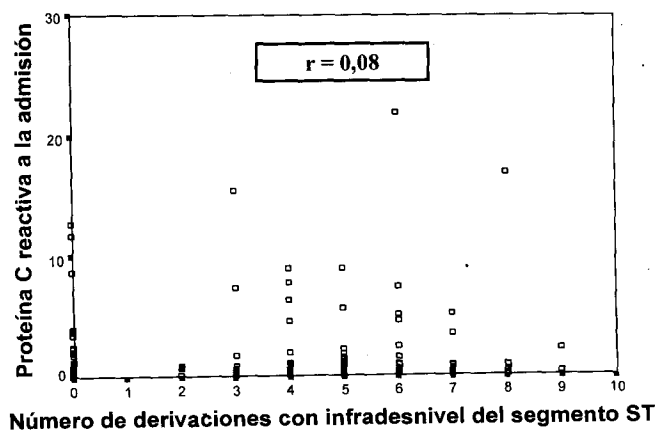


Gráfico 3. Correlación entre proteína C reactiva y número de derivaciones con infradesnivel del segmento ST.

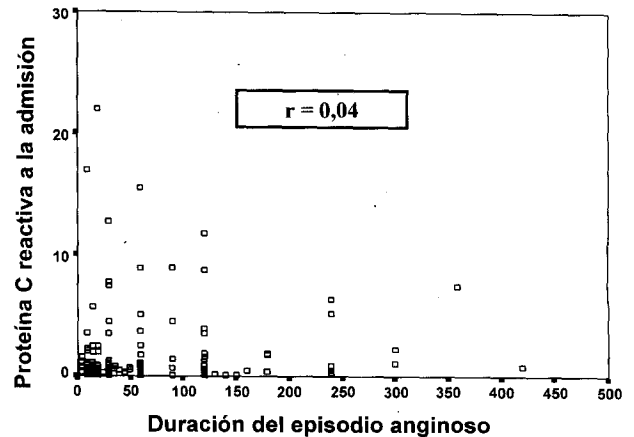


Gráfico 2. Correlación entre proteína C reactiva y duración del episodio anginoso.

coeficientes r de correlación fueron de 0,16 para el número de episodios isquémicos, de 0,18 para la duración de los episodios isquémicos y de 0,16 para la amenaza isquémica total (Tabla 4) (Gráfico 5).

Correlación de los niveles de proteína C reactiva con las mediciones de variabilidad de la frecuencia cardíaca

No existió correlación entre las mediciones no espectrales de la variabilidad de la frecuencia cardíaca realizadas en las primeras 24 horas y los niveles de proteína C reactiva (Tabla 4) (Gráfico 6).

Correlación de los niveles de proteína C reactiva con las mediciones ecocardiográficas de la función ventricular izquierda

Las mediciones de la función ventricular izquierda tampoco se correlacionaron con los niveles de proteína C reactiva. Los coeficientes de correlación fueron de 0,09 para el diámetro de fin de diástole, de 0,15 para el diámetro de fin de sístole, de 0,06 para

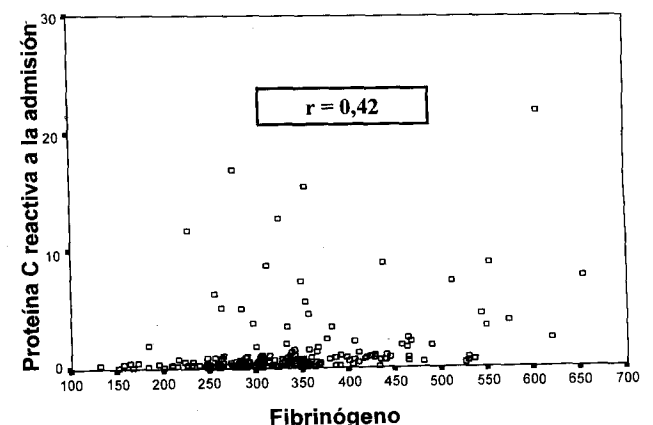


Gráfico 4. Correlación entre proteína C reactiva y fibrinógeno.

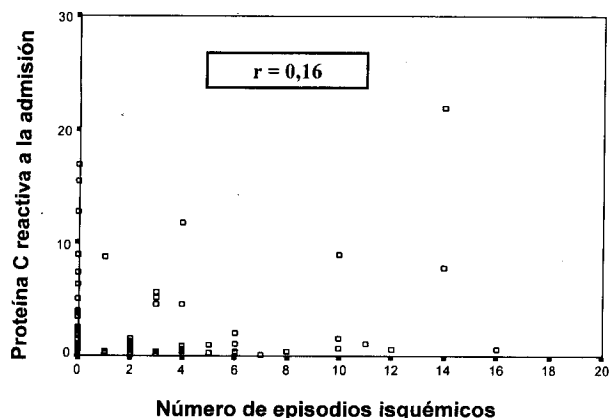


Gráfico 5. Correlación entre proteína C reactiva y el número de episodios isquémicos en el registro ECG continuo Holter.

la fracción de acortamiento y de 0,18 para el puntaje de motilidad parietal (Tabla 4) (Gráfico 7).

DISCUSION

En los últimos años el conocimiento de la fisiopatología del accidente de placa aterosclerótica avanzó en forma exponencial. Se encuentra en plena fase de investigación el papel que cumplen nuevos elementos en el desarrollo del síndrome coronario agudo, dentro de los cuales el papel desempeñado por la inflamación y sus mediadores ocupa el centro de interés. (6, 10-14) Experiencias recientes demostraron la presencia de niveles elevados de reactantes de fase aguda junto a activación del sistema de la coagulación en pacientes con angina inestable en el periodo de admisión hospitalaria. (17, 18, 21) Estos marcadores se vincularon al pronóstico a corto tiempo en pacientes con angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q. (17) Investigaciones llevadas a cabo en poblaciones no seleccionadas de pacientes con angina inestable demostraron, sin embargo, que el valor predictivo para eventos in-

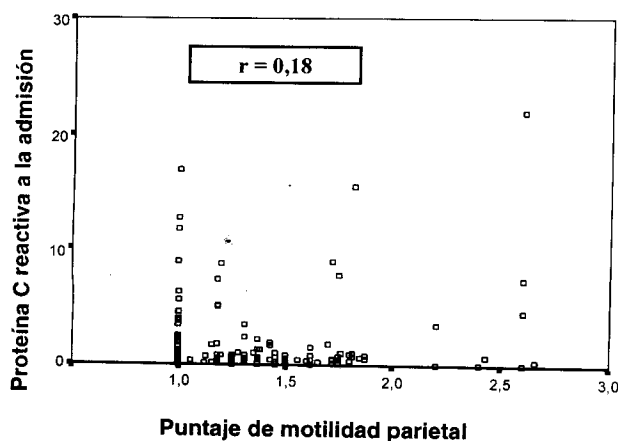


Gráfico 7. Correlación entre proteína C reactiva y puntaje de motilidad parietal.

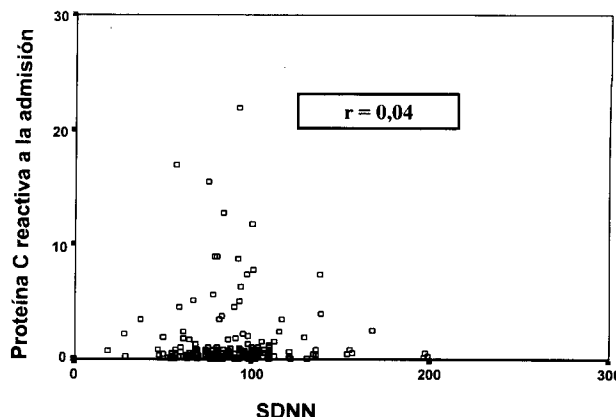


Gráfico 6. Correlación entre proteína C reactiva y SDNN.

trahospitalarios de los niveles elevados de reactantes de fase aguda a la admisión dista de estar establecido. En estas comunicaciones, la proteína C reactiva en valores superiores a 0,3 mg/dl no se asoció con mayor complejidad de la lesión coronaria responsable identificada por cinecoronariografía, y tampoco con el número de episodios isquémicos sintomáticos o silentes desarrollados por los pacientes en las 48 horas iniciales. (23, 24) En pacientes con infarto agudo de miocardio, los niveles elevados de proteína C reactiva demostraron asociación con el desarrollo de expansión ventricular, remodelación inadecuada y evolución posterior a la insuficiencia cardíaca congestiva. Este hecho permitió inferir que los niveles elevados de proteína C reactiva en la fase aguda del infarto agudo de miocardio constituyen un marcador pronóstico vinculado al compromiso de la función ventricular. (36) Sin embargo, en la literatura no existen informes de su correlación con la función ventricular en pacientes con angina inestable.

El presente subestudio se llevó a cabo con la finalidad de esclarecer la correlación entre los niveles de admisión de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno) con la amenaza isquémica inicial, la severidad de la actividad isquémica en las 24 horas iniciales y las mediciones ecocardiográficas de la función ventricular.

En nuestra experiencia observamos ausencia de correlación entre los niveles iniciales de proteína C reactiva y la amenaza isquémica, considerada al ingreso así como durante las primeras 24 horas, y con la presencia de compromiso de la función ventricular izquierda. Las mediciones de la función ventricular no demostraron asociación con los niveles de proteína C reactiva en esta población de pacientes con angina inestable sin evidencia de necrosis miocárdica antigua o reciente. Se comunicó que la elevación de la proteína C reactiva durante la fase aguda del infarto agudo de miocardio está vinculada a la reacción inflamatoria y cicatrizal del área necro-

sada; sin embargo, en la angina inestable esta elevación parece reflejar inflamación de la placa aterosclerótica, de la pared vascular, del trombo superpuesto y/o de la circulación sistémica. Se puede establecer la hipótesis de que éste es el motivo de la ausencia de correlación con el compromiso de la función ventricular observada en nuestro estudio, a diferencia de los trabajos desarrollados en la fase aguda del infarto.

Otra hipótesis explicativa de la ausencia de correlación de las determinaciones indirectas de actividad inflamatoria y la actividad isquémica inicial fue postulada por Valentín Fuster. (37) Enuncia que existen dos mecanismos diferentes que son responsables de la disrupción de la placa aterosclerótica: "activos" y "pasivos". La reacción inflamatoria inicial (PCR de las 24 horas iniciales) constituiría "solamente" un marcador del tipo de mecanismo involucrado en la ruptura de la placa. La persistencia del fenómeno de reacción inflamatoria en la placa y la pared vascular y/o su instalación en una placa con disrupción "pasiva" constituiría el marcador de riesgo de eventos isquémicos recurrentes (PCR posterior a las 24 horas iniciales como marcador de inestabilidad de placa "subclínica" o "refractoriedad humoral").

Tampoco observamos correlación entre el número o la duración de los episodios isquémicos con la elevación de la proteína C reactiva a la admisión. Se pueden postular dos hipótesis explicativas para esta falta de correlación.

El nivel inicial de actividad inflamatoria no está vinculado a la magnitud de la obstrucción coronaria, lo cual fue demostrado en el estudio de Patel y colaboradores. (23) Este hecho sugiere que la elevación de los reactantes de fase aguda en el período inicial del desencadenamiento de los síndromes coronarios agudos constituye con mayor probabilidad una respuesta inespecífica a la agresión que una expresión de la severidad del compromiso isquémico. (24)

En un trabajo reciente, publicado por Morrow y colaboradores, los niveles de proteína C reactiva presentaron correlación positiva con los de troponina T. (38) Los pacientes con niveles elevados de ambos marcadores presentaron la mayor tasa de eventos a los 14 días. Una limitación de nuestro trabajo está constituida por el hecho de no haber realizado dosaje de marcadores de mayor sensibilidad para la detección de necrosis miocárdica, como las troponinas, por ejemplo. El ascenso de los niveles de proteína C reactiva en la fase inicial podría estar vinculado a necrosis miocárdica mínima, explicándose de esta manera su correlación positiva con los niveles de troponina observada en el subestudio del TIMI 11A. Es posible postular, por lo tanto, que los niveles iniciales de reactantes de fase aguda podrían ser reflejo de necrosis miocárdica mínima o microem-

bolización coronaria distal, sin estar en ese caso vinculados a la inflamación de la placa accidentada o el trombo superpuesto.

Otra limitación de nuestro trabajo es la no determinación de los niveles de proteína C reactiva en forma seriada durante las primeras 24 horas; es improbable que este hecho haya reducido la posibilidad de observar una correlación positiva con la actividad isquémica debido a que este reactante de fase aguda tiene una vida media prolongada que facilita su dosaje.

La correlación positiva observada con el fibrinógeno está vinculada probablemente a que ambas proteínas se sintetizan en el hígado como reactantes de fase aguda. (21, 39)

CONCLUSIONES

El grado de actividad inflamatoria de admisión no predice la severidad de la actividad isquémica inicial. No se encuentra correlacionada con el compromiso de la función ventricular izquierda en esta población de pacientes con angina inestable sin evidencia de necrosis miocárdica antigua o reciente.

SUMMARY

THE LEVEL OF C-REACTIVE PROTEIN AT ADMISSION DOES NOT CORRELATE WITH THE SEVERITY OF ISCHEMIC ACTIVITY OR LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION IN UNSTABLE ANGINA

Objective

To explore the hypothesis that in patients with unstable angina admitted to the coronary care unit, the levels of inflammatory activity correlate with the severity of ischemic activity and left ventricular function.

Methods

One hundred and ninety-four consecutive patients with unstable angina without prior myocardial infarction or total CK elevation post-admission were included. Measurement of C-reactive protein (CRP) level and fibrinogen were performed at admission. Patients were also submitted to Holter monitoring and a 2-D-echocardiogram during the initial 24 hours.

Results

Mean age of the patients was 66.0 ± 11.1 years, 62.4% were male and 41.2% had ST segment depression on admission ECG. Prevalence of silent ischemia and of acute left ventricular wall motion abnormalities were 25.8% and 43.8%, respectively. CRP levels at admission were associated neither to the severity of the initial ischemic burden nor

to the number or severity of ischemic episodes during the 24-hour Holter recordings. There was also absence of correlation between CRP levels and the degree of left ventricular dysfunction. CPR levels at admission were positively correlated with fibrinogen.

Conclusions

The degree of baseline inflammatory activity does neither predict the severity of ischemic activity nor the alteration in left ventricular function during the initial stages of hospitalization in patients with unstable angina without evidence of recent or old MI.

Key words Unstable angina - C-reactive protein - Silent ischemia

Agradecimientos

A los médicos residentes de Cardiología, personal de enfermería y de laboratorio por la desinteresada colaboración prestada para el desarrollo de este trabajo.

A la señorita Vanesa Assales, por su colaboración en el procesamiento de los resúmenes.

Al Dr. Hernán C. Doval por su colaboración en el análisis estadístico.

BIBLIOGRAFIA

- Thérout P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-1206.
- Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363-373.
- 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: 242-250.
- Hirschson Prado A, Tajer C, Charask A y col. Alteraciones de los parámetros hemostáticos, reactantes de fase aguda y troponina T en la angina inestable: prevalencia e implicancias clínicas. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65: 21-38.
- Fuster V. Mechanisms of arterial thrombosis: Foundation for therapy. *Am Heart J* 1998; 135: S361-S366.
- Crea F, Biasucci LM, Buffon A y col. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 10E-16E.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
- Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1217-1225.
- Entman ML, Ballantyne CM. Inflammation in acute coronary syndromes. *Circulation* 1993; 88: 800-803.
- Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM y col. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
- Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyoshi M. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy. *Circulation* 1985; 71: 709-716.
- Sato T, Takebayashi S, Kohchi K. Increased subendothelial infiltration of the coronary arteries with monocytes/macrophages in patients with unstable angina: histological data on 14 autopsied patients. *Atherosclerosis* 1987; 68: 191-197.
- Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-778.
- Shah PK, Falk E, Badimon JJ y col. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995; 92: 1565-1569.
- Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G y col. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993; 22: 358-363.
- Mann JM, Kaski JC, Pereira WI y col. Histological patterns of atherosclerotic plaques in unstable angina patients vary according to clinical presentation. *Heart* 1998; 80: 19-22.
- Berck BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-172.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR y col. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Buffon A y col. Elevated C-reactive protein at discharge and at three months after waning of symptoms in unstable angina is associated with recurrence of instability during 12 months follow up. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: I-250 A.
- Summaria F, Liuzzo G, Petrone E y col. Increased levels of C-reactive protein and serum amyloid A protein are related to a raised risk of new coronary events within one year in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 270A.
- Toss H, Lindahl B, Siegbahn A y col. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-4210.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuffi AG y col. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996; 94: 2373-2380.
- Patel DJ, Knight CJ, Chronos NA y col. C-reactive protein in unstable angina: lack of association with ischemic activity or complex lesion morphology. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 307A.
- Oltrona L, Ardissino D, Merlini P y col. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1002-1006.
- Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
- US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, National Heart, Lung, and Blood Institute. Unstable angina. Diagnosis and management. Clinical Practice Guidelines, Number 10, 1994. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 613-622.
- Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M y col. Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Invest* 1980; 65: 1210-1211.
- WHO Expert Committee on Biological Standardization Thirty-Seventh Report. *World Health Organ. Tech Rep Ser* 1987; 760: 21-22.
- Clauss A. Gerimungsphysiologische schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haematol (Basel)* 1957; 17: 237-246.
- Geffken D, Keating F, Kennedy M y col. The measurement of fibrinogen in population-based research: Studies on instrumentation and methodology. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 1106-1109.
- Knoebel SB, Crawford MH, Dunn MI y col. Guidelines for ambulatory electrocardiography. A Report of the ACC/AHA Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. Subcommittee on ambulatory electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 249.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.

- Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
33. American Society of Echocardiography Committee of Standards. Subcommittee on quantification of two-dimensional echocardiograms. Schiller NB, Shah PM, Crawford M y col. Recommendation for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 5: 358-367.
 34. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
 35. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc* 1972; 34 B: 187-220.
 36. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H y col. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778-784.
 37. Fuster V, Fayat ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999; 353 (Suppl II): 5-9.
 38. Morrow DA, Rifai N, Antman E y col. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.
 39. Becker RC, Cannon CP, Bovill EG y col. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI III B Trial). *Am J Cardiol* 1996; 78: 142-147.