

Proteína C reactiva y enfermedad vascular. Qué indica en la cardiopatía isquémica aguda

CARLOS D. TAJER

La investigación de mecanismos fisiopatológicos relacionados con la enfermedad aterosclerótica ha reorientado el enfoque en los últimos años hacia la actividad inflamatoria endotelial y la identificación de sus agentes "causales". La proteína C reactiva es un marcador inespecífico de actividad inflamatoria y sus niveles guardan relación con una serie de aspectos evolutivos de la enfermedad vascular.

Etapa quiescente

1. La prevención primaria con aspirina en el estudio de los médicos estadounidenses se concentra en los pacientes con niveles elevados de PCR. (1)

2. Los niveles de PCR en personas carentes de patología cardiovascular se asocian en ambos sexos con la aparición a lo largo de los años de infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular. (2-4)

3. La acción preventiva secundaria del pravastatin posinfarto es mucho mayor en pacientes con niveles elevados de PCR. (5)

Conceptualmente, los niveles más elevados de PCR en etapas en apariencia quiescentes de la enfermedad (asintomáticos o posinfarto) se asocian con mayor tendencia a progresión de la enfermedad vascular. Esto podría indicar un estado inflamatorio crónico del endotelio por la acción de diferentes noxas o una forma particular de reaccionar con inflamación a las agresiones. Las noxas pueden ser muy variadas, desde el tabaquismo que se asocia fuertemente con los niveles de PCR a la hipótesis aún no comprobada de un papel de la infección crónica por diferentes gérmenes (*Chlamydia*, *Helicobacter*).

Cardiopatía isquémica aguda

En la angina inestable, estudios inicialmente con un número reducido de pacientes (6, 7) y luego confirmado en series más amplias (8) han asociado niveles elevados de PCR con una evolución más complicada durante el período agudo y alejado. Existen diferentes posibilidades conceptuales para explicar esta asociación. Niveles mayores de PCR indicarían:

1. Mayor agresión a nivel vascular, es decir, un

accidente de placa de mayor magnitud en términos de disrupción local.

2. La presencia de un agente proinflamatorio (¿infección?) más agresivo, que si no es erradicado contribuiría a complicar la evolución. Este enfoque es el que fundamenta el intento de tratamiento antibiótico de la fase aguda de la angina inestable.

3. Un estado de mayor respuesta inflamatoria a toda noxa que se oriente a los vasos, de mecanismo desconocido. Este estado proinflamatorio ha sido confirmado en un estudio reciente, en el que se observó elevación de la PCR luego de un cateterismo sin angioplastia sólo en los pacientes con PCR elevada previa al estudio y su ausencia en pacientes con PCR normal. (9)

4. Un estado inflamatorio del miocardio secundario a una agresión mayor de los episodios, semejando a la troponina T. En efecto, los niveles de PCR se asocian con la elevación de TnT al ingreso en los síndromes isquémicos agudos. (10)

El estudio publicado en este número de la RAC por E. Ferreirós y colaboradores, "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", se orienta a evaluar esta última hipótesis. De tal manera, los objetivos del trabajo fueron correlacionar los niveles de proteína C reactiva al ingreso en pacientes con angina inestable con la actividad isquémica inicial evaluada por Holter y la disfunción miocárdica isquémica de las primeras horas de la evolución evaluada por ecocardiografía bidimensional. Con ese fin excluyeron correctamente a los pacientes en los que se confirmaba en las primeras 24 horas elevación de la CPK, por la alternativa de que la PCR fuera un indicador reactivo a la necrosis miocárdica, y a aquellos con infarto previo para concentrar la atención en disfunciones agudas. Los hallazgos confirmaron que esta cuarta hipótesis no es la explicación más plausible de la elevación de la PCR en la angina inestable. Los autores no encontraron correlación entre los niveles de PCR y la magnitud de la disfunción miocárdica o los indicadores de isquemia (presencia, duración y severidad de los cambios del segmen-

to ST en el Holter). Como bien señalan en la discusión, la falta de dosaje de troponina T no les permite excluir ciertos niveles de agresión miocárdica no detectables por la CPK como causa o asociación con la PCR. El aporte fundamental de esta investigación es la contribución a consolidar las hipótesis alternativas del papel de la PCR para descartar que sea sólo un marcador de agresión miocárdica. En coincidencia con el enfoque de los autores, hemos observado que, aun en ausencia de TnT elevada, niveles mayores de PCR marcan más posibilidad de recurrencia isquémica y complicaciones evolutivas. (10)

Implicaciones clínicas y papel del dosaje de PCR en los síndromes isquémicos agudos

Este subestudio fisiopatológico no se puede tomar como un cuestionamiento a la importancia clínica de la medición de PCR en la angina inestable. La introducción de tratamientos muy activos en la angina inestable (nitroglicerina, aspirina, betabloqueantes, heparina no fraccionada y de bajo peso molecular) ha contribuido a reducir el número de eventos intrahospitalarios, pero en los días y semanas siguientes se suma una cantidad de recurrencias y complicaciones significativas, por lo que la interpretación del papel clínico de los marcadores plasmáticos (troponina T, proteína C reactiva y quizás el dímero D) se debe tomar en una perspectiva de un período de seguimiento mayor, sin duda superior a las primeras 24 horas seleccionadas. En el trabajo de E. Ferreirós y colaboradores no hay referencias a la prevalencia de angina recurrente, refractaria, o complicaciones evolutivas durante la internación y el seguimiento, sino sólo a la actividad isquémica en el Holter de las 24 horas iniciales, que si bien es reconocido como un marcador pronóstico no contiene toda la información clínica de los pacientes y de hecho no se utiliza en la práctica clínica cotidiana. Un dato mayor en el sentido de restringir el valor de los hallazgos al marco fisiopatológico inicial, además de la experiencia coincidente en la literatura, es que el estudio central del cual se deriva el actual, publicado recientemente, (11) estableció claramente que los niveles de PCR al alta fueron en esta serie el principal parámetro de predicción de mala evolución alejada y que los niveles de PCR al alta guardan fuerte correlación con los niveles al ingreso.

Es difícil establecer el papel clínico del dosaje de PCR en los síndromes isquémicos agudos que requerirá estudios de mayor número de pacientes, y la dificultad y los años no serán menores que los que ha tomado la introducción de la evaluación de la troponina T en un síndrome con una heterogeneidad clínica, fisiopatológica y no menor de conductas por parte de los médicos tratantes.

Quizá como ejercicio para comprender mejor el

papel de la PCR convendría modificar la pregunta. En lugar de interrogarnos sobre qué nos dice la proteína C reactiva en la angina inestable podemos preguntarnos qué querríamos que la PCR nos informe, para el mejor manejo de la angina inestable.

1. Identificar pacientes con mayor o menor riesgo inicial, con el fin de seleccionarlos para:

a) Alta precoz. La presencia de niveles elevados de PCR como de troponina T o I marcan un riesgo evolutivo mayor, por lo que podrían ser utilizados en caso de que fueran normales para excluir alto riesgo, como se lleva a cabo en las unidades de dolor cardíaco.

b) Conductas más intervencionistas. La posibilidad de que niveles elevados orienten a conductas intervencionistas se deberá fundamentar en estudios que lo evalúen prospectivamente y obviamente contemplar la excelencia del procedimiento que será aplicado.

2. Identificar mecanismos fisiopatológicos que nos orienten a una diferente selección terapéutica o a la prolongación de un tratamiento.

a) ¿La elevación de la PCR puede indicar la necesidad de un tratamiento diferente? Por el momento, el tratamiento farmacológico de la angina inestable se aplica a todos los pacientes y se estratifica por riesgo inicial y no por la identificación de un mecanismo predominante. No existen estrategias fisiopatológicas salvo en casos puntuales (bloqueantes cálcicos en pacientes con espasmo sospechable por los cambios electrocardiográficos). En un estudio de marcadores observamos la gran heterogeneidad de hallazgos en la angina inestable: pacientes con PCR elevada y TnT normal, dímero D elevado con otros marcadores normales, PAI aumentado como indicador de disfunción endotelial sin relación con la TnT y la PCR, etcétera. (10) Aunque resulta tentador como concepto pensar en pacientes con mecanismos fuertemente predominantes (trombóticos, vasoespásticos, inflamatorios, estenóticos), el valor fisiopatológico de los marcadores en el caso individual es restringido y aun más la posibilidad de individualizar la estrategia. En el caso de la PCR, podríamos pensar que el grupo con niveles elevados sería el ideal para evaluar antibióticos o antiinflamatorios, pero el beneficio eventual en caso de existir puede extenderse a pacientes con PCR normal, dado que la PCR es sólo un marcador de inflamación y niveles normales no descartan actividad inflamatoria.

b) ¿La PCR podría ser un marcador que indique la necesidad de prolongar el tratamiento anticoagulante o la restricción de actividad por un período mayor? La utilidad de prolongar la heparina de bajo peso molecular más allá de los primeros días de la angina inestable no se ha demostrado en forma confiable, pero no cabe duda de que muchos pacien-

tes siguen activos. Es probable que esta información se pueda obtener de los estudios prospectivos que han guardado muestras de los pacientes y evaluado heparinas en la fase subaguda.

Aunque estas preguntas aún carecen de respuestas definitivas y serán sin duda motivo de exploración en los años próximos, es mi impresión que en el momento actual el dosaje de PCR en el paciente individual en riesgo de eventos cardiovasculares o con síndrome isquémico agudo constituye un aporte para una mejor comprensión del problema individual, y se debería dosar en la medida en que no se pretenda como "el parámetro" que guíe la conducta.

BIBLIOGRAFIA

1. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ y col. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-733.
2. 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.
3. Ridker PM, Cushman M, Stampfer M y col. Plasma concentration of C reactive protein and risk of development peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-428.
4. Koenig W, Sund W, Frohlich y col. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-242.
5. Ridker PM, Buring JE, Shih y col. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839-844.
6. Liuzzo G, Biassucci LM, Gallimore JR y col. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
7. Toss H, Lindahl B, Siegbahn y col. Prognostic influence of increased fibrinogen and C reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-4210.
8. Morrow D, Rifai N, Antman E, Weiner D 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 11 a Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.
9. Liuzzo G, Buffon A, Biassucci L y col. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 2370-2376.
10. 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.
11. Ferreirós ER, Boissonnet CP, Pizarro R y col. La proteína C reactiva prealta elevada en la angina inestable constituye un potente predictor independiente de eventos isquémicos a 90 días. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67: 19-37.