

Proteína C reactiva y estratificación de riesgo prealta en la angina inestable

HORACIO POMES IPARRAGUIRRE

La angina inestable es una entidad que comprende un amplio espectro de pacientes con diferentes niveles de riesgo de padecer eventos cardiovasculares graves, como la muerte o la evolución al infarto de miocardio. En los últimos años se ha identificado un proceso fisiopatológico común a los síndromes isquémicos agudos, constituido por una reducción primaria del flujo coronario debida a la disrupción o accidente de placa con trombosis y vasoconstricción asociados. (1) Por otro lado, este mecanismo fisiopatológico ha sido vinculado a las diferentes presentaciones clínicas y se ha tenido en cuenta para intentar diversas clasificaciones que permitan categorizar el riesgo y seleccionar el tratamiento más adecuado.

En este sentido, aunque la función ventricular izquierda y la extensión y la morfología de la enfermedad coronaria son los principales determinantes del pronóstico alejado, (2) la identificación de variables clínicas y marcadores séricos de evolución desfavorable constituye una herramienta importante para seleccionar la estrategia terapéutica. Es así como se ha hecho evidente que algunos parámetros de laboratorio, como las troponinas y la proteína C reactiva (PCR), además de constituir una expresión de diferentes fenómenos asociados (lesión tisular miocárdica, inflamación), representan indicadores confiables de mayor riesgo en pacientes con angina inestable. (3)

Se supone que la PCR se vincula solo en forma indirecta a la enfermedad cardiovascular, dado que la PCR circulante es meramente el reflejo de la extensión de la reacción inflamatoria aguda en respuesta a estímulos inespecíficos, como los factores de riesgo, la aterosclerosis, la lesión vascular, la isquemia y la necrosis. (4) Sin embargo, se han esgrimido varios argumentos para cuestionar el concepto de que los niveles plasmáticos elevados de PCR constituyen meramente un epifenómeno de la reacción inflamatoria aguda. En primer lugar, se ha postulado que algunas infecciones crónicas, que también causan un aumento de la PCR circulante, se asocian con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. (5-7) Por otro lado, la PCR ha demostrado que es un pre-

dictor de riesgo cardiovascular independiente aun luego de haber sido corregido su impacto para otros factores de riesgo. (4)

La producción de reactantes de fase aguda es inducida por las citoquinas liberadas por el tejido amenazado. (8, 9) Estas citoquinas estimulan la síntesis hepática de reactantes proteicos de fase aguda como la PCR. (10) Los niveles plasmáticos de PCR aumentan marcadamente durante la reacción de fase aguda aunque su papel fisiológico todavía se desconoce. *In vitro*, la PCR posee tanto efecto antiinflamatorio como proinflamatorio. (11, 12) Este último incluye su capacidad de activar el sistema del complemento. (12)

En los pacientes con angina inestable, los niveles elevados de PCR se asocian con mayor incidencia de eventos isquémicos recurrentes, tanto durante la fase aguda como luego del alta hospitalaria. (13) Este tema es analizado por Ferreirós y colaboradores en su trabajo "Comparación de la prueba evocadora de isquemia con la proteína C reactiva para la estratificación de riesgo no invasiva prealta en la angina inestable" que se publica en este número de la Revista Argentina de Cardiología. El objetivo del estudio fue el de comparar el valor pronóstico independiente y combinado de las pruebas evocadoras de isquemia (PEI) y la determinación de PCR al alta hospitalaria en pacientes con angina inestable que presentaron buena respuesta al tratamiento médico inicial. Se incluyeron 104 pacientes con angina de clase IIIB de Braunwald (episodio anginoso de reposo de duración \geq 20 minutos o 2 episodios de duración \geq 5 minutos en las últimas 24 horas) acompañada de cambios electrocardiográficos isquémicos o antecedentes de cardiopatía isquémica documentada (angioplastia coronaria, cirugía de revascularización miocárdica o angiografía con lesiones coronarias significativas).

Se determinaron los niveles de PCR cuantitativa al momento del alta hospitalaria y se realizaron PEI previamente al alta o en la semana inmediata posterior (ergometría en 73 casos y ecocardiograma con dobutamina en los 31 restantes). Los pacientes fueron seguidos durante 90 días para determinar la in-

cidencia del punto final combinado de muerte y/o infarto y/o angina refractaria. Cabe destacar que los eventos fueron corroborados por un comité independiente, designado para tal fin, cuyos miembros desconocían los resultados de los parámetros evaluados (PCR y PEI), lo cual refuerza la corrección de la metodología empleada al eliminar el sesgo implícito que representaría la evaluación de los eventos por los propios investigadores. Finalmente, se estableció un valor de 1,5 mg/dl como punto de corte entre los niveles normales y elevados de PCR, de acuerdo con los resultados de un estudio previo del mismo grupo. (14)

La evolución clínica de los pacientes en el seguimiento a 90 días demostró una incidencia de angina refractaria del 29,8%, de infarto agudo de miocardio del 13,5% y de mortalidad del 6,6%. Si bien tanto los niveles de PCR > 1,5 mg/dl como la PEI positiva se asociaron con la ocurrencia de eventos en el análisis univariado, el análisis multivariado mediante un modelo de regresión de Cox demostró que la PCR elevada prealta era el predictor independiente más potente de evolución adversa en el seguimiento. Por otro lado, las curvas de Kaplan-Meier demostraron una supervivencia libre de eventos significativamente mayor en los pacientes con PCR < 1,5 mg/dl ($p < 0,0001$). Aunque los pacientes con PEI negativa también demostraron una supervivencia libre de eventos significativamente mejor, la PEI positiva no resultó un predictor independiente de peor evolución cuando se incorporaron todas las variables en el análisis multivariado.

Estos datos constituyen la base para intentar una interpretación fisiopatológica particular del significado de ambos parámetros (PCR y PEI) que pueda explicar, desde un punto de vista racional, las diferencias encontradas. En este sentido, parece adecuado el desarrollo teórico realizado por los autores a lo largo de la discusión del trabajo. Es indudable que la provocación de isquemia inducida en pacientes con angina inestable estabilizados con tratamiento médico se relaciona con la presencia de obstrucciones coronarias significativas que producen una restricción al incremento del flujo coronario ante el estrés, con el consiguiente desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno miocárdicos. Es así como la positividad de la PEI implica la existencia de una reserva de flujo coronario inadecuada, con la posibilidad de producir isquemia frente a la ocurrencia de estímulos que incrementen el consumo de oxígeno miocárdico. Parece lógico, entonces, suponer que la PEI positiva sería un predictor de eventos blandos, como angina en el seguimiento, mientras que no se relacionaría necesariamente con fenómenos debidos a oclusión súbita y completa del flujo, como infarto y muerte. Esto se expresa claramente en los

datos de la Tabla 5, según los cuales no existió diferencia en la evolución de los pacientes de acuerdo con el resultado de la PEI en cuanto a la incidencia de muerte o infarto, aunque los pacientes con PEI positiva presentaron una incidencia significativamente mayor de evento combinado, a expensas de la presencia de angina.

En contraste con lo expresado hasta aquí, la evaluación de la reserva de flujo coronario ante el estrés no explora los mecanismos dinámicos, involucrados en la fisiopatología de la inestabilidad de la placa aterosclerótica, que parece ser el factor principal en el desarrollo de la angina inestable. Por otro lado, la persistencia de una actividad protrombótica e inflamatoria asociada con la vulnerabilidad de esa placa, serían los factores responsables de los accidentes isquémicos recurrentes durante el período subagudo de la angina inestable. Algunos resultados publicados en los últimos años (15) parecen indicar que este período de inestabilidad se extiende bastante más allá de los primeros días o semanas, de manera que resulta indispensable la identificación de marcadores que permitan estratificar a los pacientes frente al riesgo de recurrencias luego del alta hospitalaria. En este sentido, los niveles elevados de PCR en el momento del alta se han asociado con mayor incidencia de eventos recurrentes en el seguimiento. (13)

La relación de la PCR, como reactante de fase aguda, con el fenómeno inflamatorio asociado con la inestabilidad de la placa ha sido ampliamente reconocida en la literatura, por lo que resulta útil resumir los hallazgos de una revisión reciente de Lagrand y colaboradores (4) que postula una hipótesis para explicar la vinculación de los niveles de PCR y el proceso inflamatorio en la cardiopatía isquémica. Estos autores observaron la localización conjunta de PCR y fragmentos activados del complemento en secciones de miocardio infartado (pero no en zonas normales) de pacientes que fallecieron por IAM. Posteriormente, mediante la utilización de pruebas que detectan específicamente activación del complemento inducido por la PCR, se determinó que los pacientes con IAM presentan niveles plasmáticos aumentados de fragmentos activados de complemento inducido por la PCR. De esta manera, concluyeron que la PCR contribuye a la inflamación en el miocardio isquémico mediante la activación del complemento y, dado que ambos elementos se han encontrado en vasos coronarios humanos con aterosclerosis, la PCR podría constituir un factor de riesgo cardiovascular promoviendo la activación del complemento en el miocardio isquémico y en los vasos ateroscleróticos.

Cualquiera que fuera el mecanismo fisiopatológico involucrado, el estudio de Ferreiros y colabora-

dores aporta datos coincidentes con la literatura (13) en cuanto al valor pronostico de la determinaci6n de PCR en pacientes con angina inestable. Sin embargo, como senalan los autores, su originalidad reside en la utilizaci6n combinada de marcadores de compromiso de la reserva de flujo coronario e indicadores "dinamicos" de inestabilidad de placa, lo cual constituye una aproximacion fisiopatologica mas completa y racional para la estratificaci6n de riesgo en la etapa subaguda de la angina inestable.

BIBLIOGRAFIA

1. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1195-1206.
2. Bugiardini R, Conti CR. Unstable angina: Prognosis of the individual patient. *Clin Cardiol* 1998; 21: 706-710.
3. De Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG y col. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 240-245.
4. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT y col. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102.
5. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J y col. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996; 348: 567-572.
6. Patel P, Mendall MA, Carrington D y col. Association of helicobacter pylori and chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995; 311: 711-714.
7. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infection and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.
8. Castell JV, Andus T, Kunz D y col. Interleukin-6: The major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann NY Acad Sci* 1989; 557: 87-101.
9. Neumann F-J, Ott J, Gawaz M y col. Cardiac release of cytokines and inflammatory response in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 748-755.
10. Gauldie J, Richards C, Northermann W y col. IFNb2/BSF2/IL-6 is the monocyte-derived HSF that regulates receptor specific acute phase gene regulation in hepatocytes. *Ann NY Acad Sci* 1989; 557:46-59.
11. Heuertz RM, Piquette CA, Webster RO. Rabbits with elevated serum C-reactive induced alveolitis. *Am J Pathol* 1993; 142: 319-328.
12. Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389: 235-249.
13. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL y col. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-860.
14. Ferreir6s ER, Boissonnet CP, Pizarro R y col. La protefna C-reactiva prealta elevada en la angina inestable constituye un potente predictor independiente de eventos isquemicos a 90 dfas. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67: 19-37.
15. Kaski JC, Chester MR, Chen L y col. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995; 92: 2058-2065.