

Valor del BNP y de la proteína C reactiva en el diagnóstico diferencial entre angina primaria y secundaria por hipertensión arterial

ENRIQUE P. GURFINKEL^{MTSAC, 1}, JUAN G. BARRA², ERNESTO DURONTO^{1, 1}, ANA MARÍA QUERALT¹, BRANCO MAUTNER^{MTSAC, 1}

Recibido: 12/04/06

Aceptado: 04/07/06

Dirección para separatas:

Enrique P. Gurfinkel
Jefe de las Unidades Coronaria y
Dolor Torácico
Fundación Favaloro
Av. Belgrano 1746 - (1093),
Buenos Aires, Argentina
Tel. 11-4378-1357
Fax: 11-4378-1239
e-mail: epgurfinkel@favaloro.org

RESUMEN

Introducción

A los episodios de inestabilidad anginosa precipitados por causas secundarias que, no infrecuentemente, no pueden discernirse de razones primarias se les concede poca atención. El presente trabajo intenta responder si algunos biomarcadores pueden contribuir a identificar a aquellos individuos con angina IIIb de los conocidos como anginosos IIIa de la clasificación de Braunwald.

Material y métodos

En total, participaron del ensayo 64 pacientes seleccionados. De éstos, 33 tuvieron diagnóstico final de angina inestable secundaria a hipertensión arterial y 21 de angina primaria, en tanto que 10 enfermos anginosos estables, referidos para la práctica de un estudio angiográfico diagnóstico, sirvieron de control. En todos ellos, en el momento de la admisión se obtuvieron alicuotas de sangre venosa para la determinación del péptido natriurético auricular tipo B (BNP) y de proteína C reactiva ultrasensible (hs-CRP), y luego se realizó un estudio angiográfico invasivo a fin de analizar la carga aterosclerótica con puntajes (*scores*) angiográficos.

Resultados

Los pacientes con angina primaria tuvieron una extensión aterosclerótica mayor en la angiografía ($p < 0,025$), más vasos comprometidos ($p = 0,029$) y un porcentaje mayor de estenosis ($p < 0,001$) que los anginosos secundarios. Los pacientes controles presentaron valores de BNP de 133 pg/mL (41; 224) [mediana (percentiles 25 y 75)] y de 1,6 mg/L (0,4; 3,6) de hs-CRP. Los anginosos primarios no difirieron de los controles: 129 (95; 231) y 4,0 (2,0; 5,6) para BNP y hs-CRP, respectivamente. Los anginosos secundarios tuvieron valores de 73 (19; 325) y de 4,5 (2,2; 9,0), respectivamente. No hubo diferencias significativas entre ambos cuadros anginosos: $p = 0,458$ para BNP y $p = 0,552$ para hs-CRP.

Conclusiones

Independientemente de la carga aterosclerótica elevada en los anginosos primarios, el BNP y la hs-CRP no reconocieron con precisión la inestabilidad clínica inducida por un accidente de placa de la inducida por una situación secundaria.

REV ARGENT CARDIOL 2006;74:268-275.

Palabras clave > Aterosclerosis - Hipertensión - Angina inestable

Abreviaturas > BNP Péptido natriurético auricular tipo B | hs-CRP Proteína C reactiva ultrasensible

INTRODUCCIÓN

La historia de un cuadro anginoso es las más de las veces fragmentaria, en particular en la situación de inestabilidad, ya que la preexistencia o no de enfermedad aterosclerótica puede no ser claramente identificable en el momento de la consulta, más aún cuando el dolor torácico se asocia con posibles causas precipitantes.

Esta compleja superposición de síntomas, duración temporal de la isquemia y el concurso de otros rasgos clínicos ha permitido generar clasificaciones diagnósticas refinadas y algoritmos de trabajo aceptados internacionalmente y aplicados a diario. (1, 2)

El rápido reconocimiento del diagnóstico en el contexto de la isquemia, en particular de cómo ésta se precipita, facilita el mejor entendimiento del riesgo

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

² Departamento de Fisiología de la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina

al cual eventualmente se expone el paciente en la gran mayoría de los casos.

Esta circunstancia es particularmente notoria cuando el profesional busca una situación médica cuyo origen conlleve una elevada probabilidad de un accidente coronario mayor.

La premura, de todos modos, radica en la habilidad y el entrenamiento del médico tratante, que por lo tanto varía el diagnóstico las más de las veces y obliga a reducir la tendenciosidad de quien asiste este tipo de circunstancias con estudios complementarios tales como marcadores solubles de necrosis, (3) estudios de estrés físico y análisis de reactantes bioquímicos de fase aguda, algunos de los cuales han resultado tener un valor altamente predictivo en ciertas poblaciones estudiadas, aún más allá de la fase hospitalaria, como es el caso de la proteína C reactiva (hs-CRP). (4)

Sin embargo, no se ha puesto demasiada atención en los pacientes que experimentan un episodio de inestabilidad clínica, atribuible a situaciones conocidas como secundarias, como por ejemplo la hipertensión arterial, entidad médica más que frecuente en la población y capaz de intensificar la isquemia miocárdica en pacientes con aterosclerosis.

Los mecanismos propuestos que justifican esta intensidad de la isquemia y su inestabilidad clínica son un franco deterioro en el aporte de oxígeno al miocardio, así como un consumo transitorio y exagerado de él.

Dado que la rehospitalización por la recurrencia de la isquemia es en extremo frecuente en estos casos, la interpretación diagnóstica adecuada tiene indudablemente serias implicaciones.

A la luz de ello y ante la emergente utilización del BNP y la hs-CRP, decidimos analizarlos en pacientes con inestabilidad anginosa atribuible a una de las causas secundarias más comunes de angina y que no infrecuentemente se confunde con un episodio primario que culmina en la internación hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población del estudio

Sobre un total de 382 pacientes admitidos en nuestra unidad coronaria en forma consecutiva en el último trimestre de 2005, 54 pacientes calificaron de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión que se describen en los siguientes apartados. Se excluyeron 107 pacientes debido a infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST y sin éste, 101 con diagnóstico final de angina inestable y elevación de marcadores de necrosis y 120 enfermos cuya causa de dolor torácico se calificó como no cardiovascular.

Criterios de inclusión

Para su inclusión en el presente ensayo, los enfermos debían presentar todos los siguientes criterios: a) dolor precordial en reposo no prolongado (menor de 30 minutos), ocurrido por lo menos una vez en las últimas 24 horas previas a la admisión, y evidencia de enfermedad coronaria determinada por: b) cambios electrocardiográficos compatibles con isquemia miocárdica (desnivel del segmento ST de al menos 1 mV en dos derivaciones consecutivas), c) historia de infarto de miocardio, d) diagnóstico angiográfico de enferme-

dad coronaria o procedimiento de revascularización previo, angioplastia coronaria o cirugía de *bypass* coronario previos.

Criterios de exclusión

Cualquier marcador de necrosis miocárdica positiva detectado en dos muestras consecutivas, de las cuales alguna debió obtenerse luego de 6 horas de iniciados los síntomas (troponina I cuantitativa, CK-MB), individuos menores de 21 años, enfermedades autoinmunes o inflamatorias previas o actuales, antecedentes de cáncer, depuración (*clearance*) de creatinina menor de 60 ml/h, imposibilidad de realizar seguimiento a 6 meses o rechazo a firmar el consentimiento informado.

Definición de angina inestable secundaria a hipertensión

Pacientes que experimentaron un episodio de inestabilidad transitoria (2) con cambios electrocardiográficos en dos derivaciones consecutivas claramente asociados con hipertensión arterial documentada en la admisión y definida en el presente estudio como sigue: presión sistólica > 150 mm Hg y presión diastólica mayor de 90 mm Hg.

Definición de angina inestable primaria

Pacientes que experimentaron un episodio de inestabilidad transitoria, con cambios electrocardiográficos en dos derivaciones consecutivas (desnivel del segmento ST y/o cambios en la polaridad de la onda T), no asociados con alguna causa demostrable capaz de precipitar la isquemia.

Definición de los individuos controles

Pacientes consecutivos (un total de 10) derivados a angiografía coronaria debido a un estudio de estrés positivo para isquemia miocárdica dentro de los últimos 30 días, y por indicación de sus médicos de cabecera, sin episodios de inestabilidad sintomática en las últimas 2 semanas.

Seguimiento

Todos los pacientes fueron seguidos durante 6 meses a través de contactos telefónicos, mediante un cuestionario detallado y estructurado. Este seguimiento tuvo el propósito de detectar la ocurrencia de muerte de toda causa, infarto de miocardio no fatal definido como el acaecimiento de una nueva internación cuyo diagnóstico fuera por presencia de nueva onda Q y/o la aparición de enzimas cardíacas elevadas, y de la rehospitalización por isquemia, definida como la recurrencia sintomática de angina.

Análisis de las muestras sanguíneas

Inmediatamente luego de la admisión, se recolectó una muestra de sangre venosa para estudios serológicos (con un tiempo medio desde el inicio de los síntomas de 10,2 horas), de acuerdo con el protocolo, y se almacenó en tubos anticoagulados con EDTA, separándose el plasma dentro de los 30 minutos de la recolección. Se congelaron a -70 grados para su posterior análisis con reactivos para BNP (*microparticle enzyme immunoassay* [MEIA by AxSYM System], Abbott Diagnostic) y para hs-CRP (*immunoturbidimetric assay*, The Roche CRP HS assay).

El análisis fue efectuado por personal técnico del laboratorio que desconoció las características de los pacientes para su inclusión en el protocolo del estudio.

El punto de corte para anomalía de BNP se acordó en 80 pg/ml, sobre la base de trabajos previos, (5, 6) y en 3,0 mg/L para hs-CRP. (7, 8)

Análisis angiográfico

Todas las angiografías coronarias de los pacientes fueron evaluadas por hemodinamistas ciegos a las condiciones del

paciente y al estudio bioquímico. Este estudio se efectuó dentro de las 36 horas posteriores a la toma de la muestra sanguínea para analizar los valores de BNP y hs-CRP.

Para la evaluación de la carga aterosclerótica se aplicaron la escala de flujo TIMI y el TIMI *frame* corregido de acuerdo con estudios previos, (9) y también el puntaje (*score*) de Sullivan. (10, 11)

La presencia de trombo se estimó mediante el examen visual, el porcentaje medio de estenosis, el grado de flujo TIMI y el número de vasos comprometidos.

Ecocardiograma transtorácico

Con esta prueba no invasiva se estimó la función ventricular izquierda y su realización estuvo a cargo de médicos certificados en ecografía ajenos a la condición del protocolo del estudio. Los volúmenes ventriculares se determinaron en forma convencional y la fracción de eyección, desde la vista de cuatro cámaras con el método de Simpson. (12)

Análisis estadístico

Las variables con datos continuos se evaluaron con la prueba de Shapiro-Wilk en los tres grupos de pacientes del presente estudio. Debido a que sólo la edad y la tensión arterial presentaron distribución normal en todos los grupos, se empleó una prueba de análisis no paramétrico (Kruskal-Wallis) para establecer las diferencias entre los tres grupos. Las diferencias entre dos grupos de pacientes se analizaron con la prueba de Mann-Whitney.

Los datos de variables continuas se informan mediante un valor medio y un rango intercuartil (percentiles 25 - 75). Las variables con datos dicotómicos se ordenaron en tablas de contingencia y se analizaron por el método estadístico de chi cuadrado. Los datos dicotómicos se presentan como porcentaje. Para todo el análisis estadístico, un valor de *p* menor de 0,05 se consideró indicativo de una diferencia significativa. Todos los cálculos se realizaron con *software* SPSS (versión 10.0, Statistical Package for the Social Sciences).

RESULTADOS

Características de los pacientes

En la Tabla 1 se detallan las características de la población en estudio. Un total de 33 pacientes tuvieron un diagnóstico final de angina inestable relacionada con hipertensión arterial y 21, de angina inestable primaria. Diez pacientes sirvieron de grupo control. Los tres grupos fueron similares en relación con la edad y con la proporción del sexo masculino. El 60% de la población tuvo por lo menos dos factores de riesgo mayores y tradicionales. Entre las causas precipitantes de angina en el grupo secundario, se identificaron hipertensión más anemia (3%), hipertensión más taquiarritmia supraventricular (8%) y sólo hipertensión en el 89% de los casos. De estos últimos, 12 pacientes alcanzaron cifras de 180 mm Hg de tensión sistólica y 5, de 190 mm Hg. Ningún enfermo entendido como primario había ingresado con tales cifras tensionales.

El tratamiento médico intrahospitalario de aspirina, tienopiridinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora y estatinas estuvo balanceado entre los grupos. Se encontraron episodios repetitivos de angina previa a la admisión más frecuentemente entre los pacientes con diagnóstico de angina inestable

primaria que en los considerados como angina inestable secundaria a hipertensión. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (90% *versus* 42%; *p* < 0,001) (Tabla 1).

Carga aterosclerótica previa

En el grupo de angina inestable relacionada con hipertensión arterial, el 36% de los pacientes tuvieron intervenciones coronarias previas: angioplastias coronarias percutáneas (36%) y *bypass* coronario (9%). En este grupo, el 21% de los pacientes tuvieron infarto de miocardio previo (Tabla 1); asimismo, se observó una fracción de eyección por debajo del 50% en el 43% de los casos.

En el grupo de pacientes con angina inestable primaria, el 33% de ellos tenían antecedentes de necrosis miocárdica previa y el 29% de alguna revascularización miocárdica: 19% cirugía de *bypass* y 14% angioplastia coronaria percutánea (Tabla 1).

Se detectó una fracción de eyección por debajo del 50% en el 33% de los casos de este grupo. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos respecto de este punto.

Biomarcadores y datos angiográficos

Los niveles de hs-CRP y BNP no difirieron significativamente entre los grupos de pacientes con angina inestable. En los pacientes que sirvieron como controles, la mediana (percentiles 25 y 75) de los niveles de BNP fue de 133 (41; 224) pg/ml, en tanto que para la CRP fue de 1,6 (0,4; 3,6) mg/L.

En el grupo de angina inestable primaria, estos valores fueron de 129 (95; 231) pg/ml de BNP y de 4,0 (2,0; 5,6) mg/L de hs-CRP. En los pacientes con angina inestable secundaria a hipertensión, estos valores fueron de 73 (19; 296) pg/ml de BNP y de 4,5 (2,2; 9,0) de hs-CRP (Tabla 2).

El puntaje angiográfico de Sullivan reveló un grado significativamente mayor de arterosclerosis coronaria en los pacientes del grupo de angina inestable primaria, como se presumía. Este grupo mostró un incremento dos veces mayor en el número de vasos afectados (*p* < 0,02), estenosis (*p* < 0,025) y extensión (*p* < 0,025) de enfermedad respecto de los controles y del grupo con angina inestable secundaria a hipertensión arterial.

El puntaje de Sullivan presentado por los pacientes del grupo de angina inestable secundaria no fue mayor que el de los controles (Tabla 2).

La distribución del puntaje TIMI angiográfico no fue homogénea. Mientras que los pacientes con angina inestable primaria tuvieron un incremento significativo en el porcentaje de enfermedad de tres vasos coronarios (*p* < 0,05 con respecto a los otros grupos) y del grado de estenosis (*p* < 0,001 respecto de los pacientes con angina secundaria), no hubo diferencias en la proporción de pacientes que presentaron flujo TIMI grado 0/1 (20%, 19% y 19% en los controles, el grupo de angina inestable primaria y secunda-

Tabla 1. Características demográficas en el momento de la admisión y durante la hospitalización

	Controles (n = 10)	Angina inestable primaria (n = 21)	Valor de p (a)	Angina inestable relacionada con hipertensión (n = 33)	Valor de p (b)	Valor de p (c)	Valor de p (d)
Edad (años)	59 (54; 67)	65 (60; 69)	0,139	64 (54; 70)	0,314	0,936	0,425
Sexo masculino (%)	70	81	0,502	70	0,986	0,362	0,641
Presión arterial sistólica (mm Hg)	125 (120; 130)	140 (130; 155)	0,045	160 (130; 190)	0,003	0,022	0,002
Presión arterial diastólica (mm Hg)	70 (70; 70)	75 (70; 84)	0,281	90 (80; 110)	0,001	0,004	< 0,001
Frecuencia cardíaca (lat/min)	70 (65; 75)	65 (54; 70)	0,062	80 (70; 100)	0,017	< 0,001	< 0,001
Características basales (porcentajes)							
Tabaquismo	50	81	0,081	36	0,445	0,002	0,006
Diabetes	20	29	0,616	12	0,534	0,133	0,324
CRM previa	0	19	0,146	9	0,329	0,293	0,257
ATC previa	10	14	0,743	36	0,116	0,080	0,096
IAM previo	20	33	0,452	21	0,935	0,326	0,564
Elevación del ST al ingreso	0	19	0,146	9	0,329	0,293	0,257
Depresión del ST al ingreso	0	10	0,321	24	0,088	0,179	0,120
Angina previa	80	90	0,424	42	0,040	< 0,001	< 0,001
Estatinas previas	30	14	0,308	15	0,296	0,931	0,509
Aspirina previa	60	71	0,531	61	0,973	0,421	0,695
Clopidogrel previo	0	5	0,490	6	0,431	0,841	0,733
Medicación hospitalaria (porcentaje)							
Aspirina	100	90	0,321	97	0,582	0,314	0,413
Clopidogrel	20	38	0,322	15	0,719	0,057	0,151
Heparina de bajo peso	0	71	< 0,001	39	0,019	0,023	< 0,001
Betabloqueantes	90	95	0,585	79	0,430	0,100	0,224
Estatinas	10	29	0,255	42	0,063	0,309	0,146
IECA	20	52	0,093	52	0,082	0,951	0,184

Valores en medianas (percentiles 25 y 75) o porcentajes.

CRM: Cirugía de revascularización miocárdica. ATC: Angioplastia transluminal percutánea.

(a) Valores de p comparando controles con angina inestable primaria.

(b) Valores de p comparando controles con angina inestable relacionada con hipertensión.

(c) Valores de p comparando angina inestable primaria y relacionada con hipertensión.

(d) Valores de p comparando los tres grupos.

ria, respectivamente), o en el conteo TIMI *frame* corregido (21, 25 y 21 en controles, grupo primario y secundario, respectivamente).

Cuando se evaluaron los marcadores bioquímicos en relación con los puntajes angiográficos, se observó una diferencia pronunciada en los controles respecto de los pacientes con angina inestable (primaria o secundaria). Los controles mostraron un coeficiente de correlación aceptable ($r > 0,5$) para todos los componentes del puntaje de Sullivan, así como para enfermedad de tres vasos, teniendo en cuenta que los controles no presentaban ninguna evidencia clínica de inestabilidad que relacionara a los marcadores bioquímicos, niveles de hs-CRP sérica, con el compromiso aterosclerótico juzgado por los diferentes puntajes (Figura 1 y Tabla 3).

Por otro lado, el nivel plasmático de hs-CRP y los puntajes angiográficos mostraron escasa asociación en

los grupos de angina inestable. La inconsistencia de los puntajes Sullivan y TIMI, respecto de los niveles de hs-CRP, se muestra en la Tabla 3.

Los niveles de proteína C reactiva se analizaron en los grupos de pacientes de acuerdo con los cortes preespecificados y los puntajes ateroscleróticos (Tabla 4). Se halló una tendencia estadísticamente no significativa a tener alto riesgo de una carga aterosclerótica coronaria en los pacientes con niveles elevados de hs-CRP en los grupos inestables.

Eventos en el seguimiento a 6 meses

No se detectaron infartos de miocardio ni muertes en el seguimiento a 6 meses.

Hubo diferencias estadísticamente no significativas en términos de síntomas de isquemia recurrente entre los grupos de angina inestable relacionada con

Tabla 2. Puntajes angiográficos invasivos y biomarcadores según el diagnóstico final

	Controles (n = 10)	Angina inestable primaria (n = 21)	Valor de p (a)	Angina inestable relacionada con hipertensión (n = 33)	Valor de p (b)	Valor de p (c)	Valor de p (d)
hs-CRP (mg/L)	1,6 (0,4; 3,6)	4,0 (2,0; 5,6)	0,052	4,5 (2,2; 9,0)	0,009	0,552	0,033
BNP (pg/ml)	133 (41; 224)	129 (95; 231)	0,670	73 (19; 325)	0,915	0,458	0,763
Sullivan							
Número de vasos	0,5 (0,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	0,010	1,0 (0,0; 2,5)	0,616	0,005	0,006
Número de vasos	2,5 (0,0; 8,0)	9,0 (6,0; 11,0)	0,023	4,0 (0,0; 7,5)	0,940	0,001	0,003
Puntaje de extensión	30 (15; 40)	60 (40; 80)	0,008	40 (10; 75)	0,687	0,021	0,018
TIMI							
Flujo TIMI grado 0/1(%)	20	19	0,951	19	0,996	0,979	0,996
Enfermedad de tres vasos (%)	20	62	0,032	31	0,034	0,029	0,033
Flujo TIMI corregido	21 (16; 53)	25 (17; 38)	0,966	21 (19; 46)	0,894	0,778	0,971
Estenosis	60 (10; 90)	82 (80; 90)	0,126	65 (0; 80)	0,332	< 0,001	< 0,001
Trombo (%)	30	24	0,717	16	0,566	0,461	0,566

Valores en medianas (percentiles 25 y 75) o porcentajes.

hs-CRP: Proteína C reactiva de alta sensibilidad. BNP: Péptido natriurético auricular tipo B. CTFC: Cuento TIMI *frame* corregido. Puntaje de Sullivan (10) y puntaje TIMI (9) representando el riesgo arteriosclerótico angiográfico.

(a) Valores de p para la comparación entre controles y angina inestable primaria.

(b) Valores de p para la comparación entre controles y angina inestable relacionada con hipertensión.

(c) Valores de p para la comparación entre angina inestable primaria y relacionada con hipertensión.

(d) Valores de p para la comparación entre los tres grupos.

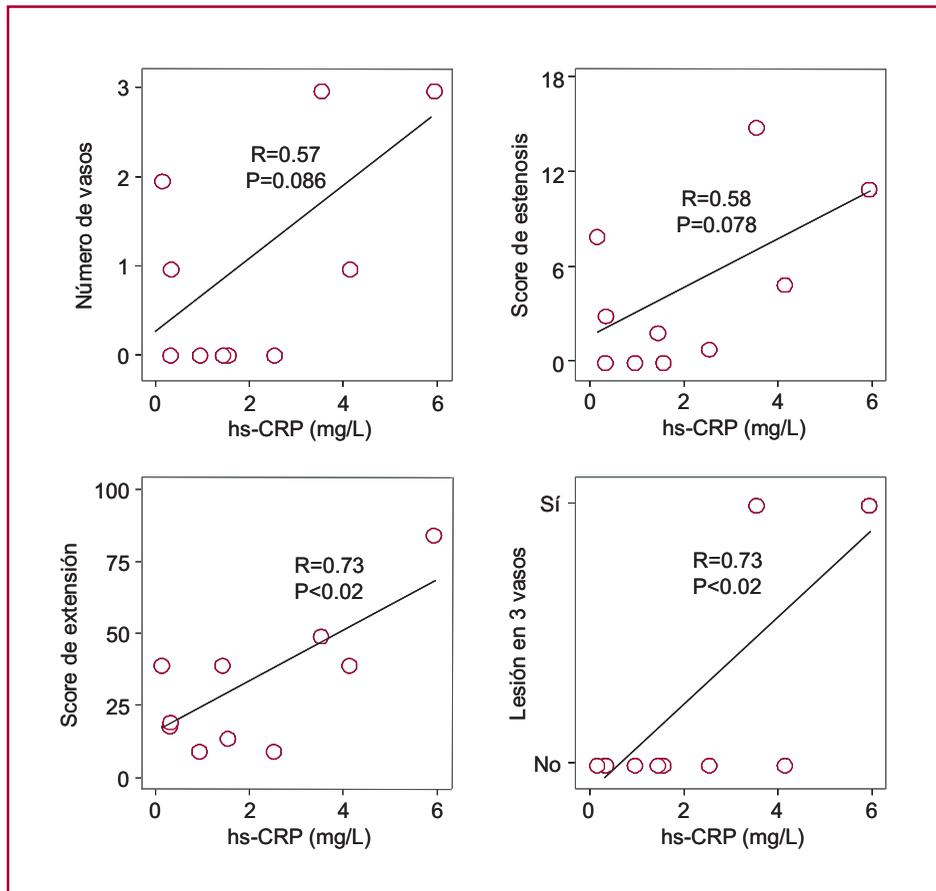


Fig. 1. Coeficiente de correlación de los componentes del puntaje de Sullivan y la enfermedad de tres vasos con hs-CRP, en los pacientes controles.

Tabla 3. Correlación entre los puntajes angiográficos y los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad

Puntajes angiográficos	Todos los pacientes (n = 64)		Controles (n = 10)		Angina inestable primaria (n = 21)		Angina inestable relacionada con hipertensión (n = 33)	
	Pearson (coeficiente)	Valor de p	Pearson (coeficiente)	Valor de p	Pearson (coeficiente)	Valor de p	Pearson (coeficiente)	Valor de p
Sullivan								
Número de vasos	0,08	(0,55)	0,57	(0,086)	-0,03	(0,89)	0,11	(0,56)
Puntaje de estenosis	0,01	(0,99)	0,58	(0,078)	-0,09	(0,70)	0,04	(0,82)
Puntaje de extensión	-0,02	(0,87)	0,73	(0,017)	-0,23	(0,31)	0,02	(0,90)
TIMI								
Flujo grado 0/1	-0,14	(0,28)	0,26	(0,47)	-0,12	(0,62)	-0,19	(0,30)
Tres vasos	-0,01	(0,96)	0,73	(0,017)	-0,25	(0,27)	0,08	(0,66)
CTFC	0,01	(0,96)	0,15	(0,67)	0,20	(0,39)	-0,09	(0,61)
Estenosis	0,02	(0,86)	0,293	(0,41)	0,12	(0,59)	0,04	(0,83)
Trombo	0,14	(0,26)	0,02	(0,96)	0,36	(0,11)	0,10	(0,57)

Los valores de los coeficientes de Pearson se tomaron entre los parámetros relacionados con la angiografía y los valores de proteína C reactiva para cada grupo.

hipertensión y el grupo de angina inestable primaria (3 pacientes [10%] *versus* 2 pacientes [10%], respectivamente).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, el BNP y la hs-CRP, determinados en el momento de la admisión hospitalaria, no se comportaron como marcadores útiles para la identificación de los anginosos inestables de origen primario respecto de los anginosos secundarios atribuidos a la hipertensión arterial. En igual sentido, al aplicar dos escalas tradicionales para el análisis de la agresividad aterosclerótica utilizando la angiografía coronaria, el BNP y la hs-CRP no pudieron asociarse con la causa final de la isquemia miocárdica. (13)

Cabe señalar que, en este ensayo, la exclusión de aquellos pacientes con niveles elevados de troponina I y de CPK-MB obedeció a que los niveles plasmáticos de cualquier marcador de inflamación pueden ascender francamente como respuesta a la necrosis miocárdica.

Es cierto que en la cascada inflamatoria participan múltiples razones más allá de la enfermedad aterosclerótica coronaria (segmentaria, por cierto). El fenómeno se entiende como sistémico y con compromiso incluso de segmentos vasculares remotos. Por lo tanto, no podemos excluir el hecho de que las magnitudes halladas de estos marcadores sean simplemente un reflejo de la enfermedad coronaria.

Dado que la amplia mayoría de los pacientes que fueron entendidos como anginosos secundarios tenían hipertensión arterial, es plausible que esta última pudo contribuir independientemente a la elevación sérica de la proteína C reactiva.

Esta circunstancia se ha documentado previamente en refinados estudios en esta área. (14)

Más aún, la detección temprana en individuos aparentemente no hipertensos de incrementos sustanciales de esta proteína se ha asociado con el futuro desarrollo clínico de hipertensión. (15)

El hecho de que los pacientes hipertensos incluidos en el grupo control investigado tuvieran niveles plasmáticos elevados de hs-CRP, como se puede apreciar en la Tabla 4, sugiere fuertemente que la condición de hipertensos conlleva la circunstancia de portar niveles altos de citocinas proinflamatorias en la sangre, no necesariamente vinculados con los episodios de isquemia. (16)

En relación con el péptido BNP tipo B, actualmente se está investigando como potencial herramienta para la estratificación de riesgo en la angina inestable. (17, 18) Esta neurohormona, sintetizada en el músculo cardíaco y liberada al torrente sanguíneo como respuesta al incremento tensional desarrollado en la pared cardíaca como consecuencia del estrés, se está ubicando apoyada por un fuerte cuerpo de evidencias como instrumento de utilidad diagnóstica en individuos con insuficiencia cardíaca (19) e infarto agudo de miocardio. (20)

Dentro de este marco conceptual de hipertensión, el BNP podría detectar químicamente la ocurrencia y el desarrollo de hipertrofia ventricular concéntrica. (21)

De todos modos, la información sobre el valor de este marcador químico en la isquemia que sigue a la hipertensión arterial aún es débil. Cheung y colaboradores (22) han sugerido que los niveles plasmáticos de BNP en sujetos hipertensos pueden atribuirse a una disfunción diastólica transitoria.

Considerando que se trata de una imagen ecográfica habitual hallada durante la isquemia, nuestro

Tabla 4. Proteína C reactiva. Concentraciones más bajas y más altas que 3 mg/L en cada grupo de pacientes

	Controles			Angina inestable primaria			Angina inestable relacionada con hipertensión		
	hs-CRP < 3 mg/L (n = 7)	hs-CRP ≥ 3 mg/L (n = 3)	Valor de p	hs-CRP < 3 mg/L (n = 8)	hs-CRP ≥ 3 mg/L (n = 13)	Valor de p	hs-CRP < 3 mg/L (n = 14)	hs-CRP ≥ 3 mg/L (n = 19)	Valor de p
hs-CRP (mg/L)	1,0 (0,4; 1,6)	4,2 (3,9; 5,1)	0,016	1,6 (0,9; 2,6)	5,6 (4,6; 14,8)	< 0,001	2,0 (1,5; 2,5)	8,8 (7,0; 27,0)	< 0,001
BNP (pg/ml)	132 (69; 196)	133 (105; 161)	1,000	95 (79; 107)	231 (185; 297)	0,050	35 (16; 73)	384 (210; 658)	0,028
Sullivan									
Número de vasos	0,0 (0,0; 0,5)	3,0 (2,0; 3,0)	0,028	2,0 (1,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	0,454	0,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,780
Puntaje de estenosis	1,0 (0,0; 2,5)	11,0 (8,0; 13,0)	0,028	8,0 (4,0; 13,0)	9,0 (7,5; 11,0)	0,397	2,0 (0,5; 7,0)	6,0 (0,0; 8,0)	0,773
Puntaje de extensión	20 (13; 30)	50 (45; 68)	0,027	57 (35; 75)	70 (60; 80)	0,135	25 (20; 63)	40 (0; 75)	0,774
TIMI									
Grado 0/1 (%)	14	33	0,513	25	15	0,918	21	17	0,967
Tres vasos (%)	0	67	0,022	50	85	0,296	36	28	0,814
CTFC	22 (20; 49)	16 (15; 50)	0,424	26 (17; 30)	25 (18; 51)	0,418	20 (18; 26)	25 (20; 62)	0,556
Estenosis	20 (10; 70)	85 (78; 88)	0,252	80 (70; 90)	85 (80; 88)	0,668	30 (0; 80)	70 (0; 76)	0,923
Trombos (%)	29	33	0,886	13	31	0,167	7	22	0,197
Edad (años)	55 (50; 59)	67 (64; 72)	0,086	60 (55; 70)	66 (63; 68)	0,823	59 (46; 68)	67 (63; 72)	0,062
Sexo masculino (%)	71	67	0,880	75	85	0,586	79	63	0,341
PAS (mm Hg)	120 (120; 125)	140 (135; 145)	0,024	140 (130; 156)	135 (127; 153)	0,832	140 (130; 160)	185 (158; 200)	0,004
PAD (mm Hg)	70 (70; 70)	70 (65; 75)	0,674	80 (70; 90)	70 (69; 78)	0,163	90 (80; 90)	100 (84; 120)	0,060
Frecuencia cardíaca (lat/min)	70 (65; 73)	70 (70; 74)	0,344	63 (50; 71)	67 (58; 69)	0,503	80 (72; 98)	80 (70; 100)	0,899

Valores en medianas (percentiles 25 y 75) o porcentajes.

hs-CRP: Proteína C reactiva de alta sensibilidad.

BNP: Péptido natriurético auricular tipo B.

CTFC: Conteo TIMI *frame* corregido. Puntaje de Sullivan (10) y puntaje TIMI (9) representando el riesgo arteriosclerótico.

PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica.

estudio podría sumar más información sobre el papel del BNP en el marco de los episodios anginosos.

De todos modos, somos conscientes de que la vulnerabilidad del sistema vascular está mayormente representada por la preexistencia de un daño ventricular previo, así como de una carga aterosclerótica excesiva.

Sin embargo, en estos pacientes vimos, curiosamente, que la fracción de eyección ventricular fue equivalente y similar entre ambos grupos estudiados.

Limitaciones

El presente trabajo debe analizarse con la cautela del entendimiento de que la hipertensión arterial puede acompañar a un episodio primario y que, por lo tanto, hace difícil considerarla la razón de un accidente anginoso secundario; asimismo, debe tenerse en cuenta el eventual número limitado de pacientes.

CONCLUSIONES

La angina puede ocurrir inesperadamente durante el reposo o el esfuerzo cotidiano. Mientras que la angina estable resulta la expresión habitual de una anatomía coronaria con lesiones fijas y severamente

estenóticas capaces de limitar el flujo sanguíneo, que induce una isquemia miocárdica transitoria a ello, (23) los episodios de inestabilidad podrían interpretarse como la obvia expresión final de una franca reducción del flujo y caída del umbral de dolor más allá de la circunstancia física precipitante del proceso, o incluso en ausencia de causas o fenómenos no coronarios.

En el presente trabajo, a pesar de que la causa primaria, como pareció ocurrir *a priori*, tuvo una escala aterosclerótica severa, los marcadores de inflamación no permitieron discernir las causas primarias o secundarias de la precipitación de la isquemia miocárdica.

SUMMARY

Value of BNP and C Reactive Protein Testing in the Differential Diagnosis between Primary Angina and Hypertension-Related Angina

Background

Insufficient attention is devoted to patients who experience episodes of unstable angina, precipitated by secondary conditions, but not always easily distinguished from primary

angina. In this study, we explore whether certain biomarkers can help to distinguish patients with type III A angina from patients with type III B angina, as defined by Braunwald's classification.

Material and Methods

A total of 64 patients were included in the study. Of them, 33 patients had a diagnosis of unstable angina secondary to hypertension, and 21 had primary angina, whereas 10 patients who had stable angina and had been referred for a scheduled coronary angiography served as controls. Serum levels of type B-atrial natriuretic peptide (BNP) and high-sensitivity C Reactive Protein (hs-CRP) were measured in all patients at admission. Subsequently, angiography was performed in order to assess the atherosclerotic burden with angiographic scores.

Results

At angiography, patients with primary angina had higher atherosclerotic burden scores ($P < 0.025$), more vessels involved ($P = 0.029$) and higher percentage of stenosis ($P < 0.001$) than patients with secondary angina. The BNP and hs-CRP values in control patients were 133 pg/mL (41, 224) [median (25th and 75th percentiles)] and 1.6 mg/L (0.4, 3.6), respectively. In patients with primary angina, such values did not differ from those of controls: 129 (95, 231) and 4.0 (2.0, 5.6) for BNP and hs-CRP respectively. In patients with hypertension-related angina, values were 73 (19, 325) and 4.5 (2.2, 9.0), respectively. Differences in BNP and hs-CRP levels between patients with primary and secondary angina were not significant ($p = 0.458$ for BNP and $p = 0.552$ for hs-CRP).

Conclusions

Irrespective of the high atherosclerotic burden in patients with primary angina, serum BNP and hs-CRP levels could not accurately distinguish clinical instability caused by a plaque accident from that triggered by a secondary cause. Whether these biomarkers should be used to recognize a precise diagnosis or guide to therapy is still a matter of discussion.

Key words > Atherosclerosis - Hypertension - Angina, unstable

BIBLIOGRAFÍA

1. Maseri A. Ischaemic heart disease. En: Maseri A, editor. A rational basis for clinical research. New York: Churchill Livingstone; 1995. Chapter 19, p. 545-6.
2. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80:410-4.
3. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-50.
4. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331:417-24.
5. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1264-72.
6. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014-21.

7. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
8. Roberts WL; CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: laboratory tests available to assess inflammation—performance and standardization: a background paper. *Circulation* 2004;110:e572-6.
9. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88.
10. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990;119: 1262-7.
11. Gurfinkel EP, Scirica BM, Bozovich G, Macchia A, Manos E, Mautner B. Serum neopterin levels and the angiographic extent of coronary arterial narrowing in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:515-8.
12. Feigenbaum H. Heart Disease. En: Braunwald. Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Pensilvania:WB Saunders; 1997. Chapter III, p. 53-97.
13. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL; Inter-mountain Heart Collaboration Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:632-7.
14. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290:2945-51.
15. Tsioufis C, Stougiannos P, Kakkavas A, Toutouza M, Mariolis A, Vlasseros I, et al. Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2005;96:252-6.
16. Manabe S, Lkura T, Watanabe S, Higaki J. Association between carotid haemodynamics and inflammation in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; doi: 10.1038/sj.jhh.1001898.
17. Pfister R, Schneider CA. Natriuretic peptides BNP and NT-pro-BNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives? *Clin Chim Acta* 2004;349:25-38.
18. Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H, et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996;132:101-7.
19. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-85.
20. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1921-9.
21. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996;28:22-30.
22. Cheung BM. Plasma concentration of brain natriuretic peptide is related to diastolic function in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:966-8.
23. Schwartz RS, Bayes-Genis A, Lesser JR, Sangiorgi M, Henry TD, Conover CA. Detecting vulnerable plaque using peripheral blood: inflammatory and cellular markers. *J Interv Cardiol* 2003;16:231-42.