

Proteína C reactiva y lesiones coronarias: una lección de anatomía

EDUARDO R. PERNA

En el síndrome coronario agudo (SCA), el sustrato fisiopatológico resulta de la interacción de diferentes mecanismos como trombosis sobre placas ateroscleróticas preexistentes, vasoespasmo, obstrucción mecánica, inflamación y otros desencadenantes de angina secundaria. De ellos, la causa más común es el trombo no oclusivo localizado sobre una placa complicada, lo cual puede identificarse sólo en uno a dos tercios de individuos con angina inestable, principalmente en casos refractarios, y con dependencia del empleo de angioscopia coronaria, con mayor sensibilidad para su visualización. (1) De allí la importancia de considerar fenómenos alternativos, dinámicos que puedan reducir transitoriamente el flujo, como la vasoconstricción en la zona de estenosis y a nivel de la microcirculación coronaria.

La inflamación es un fenómeno claramente vinculado con la aterosclerosis. (2) En el SCA existe un amplio espectro de alteraciones en la placa que incluyen fisura, erosión, ulceración y ruptura, lo cual genera el terreno apropiado para la trombosis sobreimpuesta. Entre los responsables del cambio de un estado estable a inestable en una placa vulnerable, el proceso inflamatorio se ha vinculado a través de numerosa evidencia; pero si es un factor desencadenante o consecuencia de él permanece en discusión. (1) En pacientes que fallecen con un SCA se ha comunicado la presencia de macrófagos, linfocitos y mastocitos activados en placas complicadas, los cuales pueden liberar citocinas, histamina y sustancias vasoconstrictoras, lo cual indica que esta inflamación activa localizada desempeña algún papel en su desestabilización. (1) También se ha demostrado la presencia de componentes celulares circulantes en el SCA, lo cual puede generar interacción con células endoteliales, así como activar otros mediadores como complemento, complejos inmunes y la cascada de la coagulación. (1) Uno de los aspectos más atractivos de la relación entre inflamación y SCA es la posibilidad de emplear marcadores bioquímicos para identificarla y monitorizarla. De los múltiples biomarcadores disponibles, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR), representa la herramienta más ampliamente investigada. La PCR elevada es un factor de riesgo para desarrollar un primer evento cardiovascular en sujetos sin enfermedad aterosclerótica, (3) así como su presencia en pacientes con SCA se ha convertido en un indicador de alto riesgo, con un incremento en la incidencia de infarto y muerte. (4, 5)

De esta forma, surge la relevancia de establecer un nexo entre un indicador de inflamación, como la

hs-PCR y la severidad de las lesiones anatómicas observadas en el árbol coronario de pacientes con SCA. En este número de la *Revista* de la Sociedad Argentina de Cardiología, Navarro Estrada y colaboradores reportan los resultados del subestudio angiográfico del Estudio PACS. (6) Este trabajo representa un aporte importante desde múltiples puntos de vista. En primer lugar forma parte de un diseño prospectivo y multicéntrico, cuidadosamente conducido. La lectura centralizada y a través de un protocolo preespecificado permitió unificar el análisis angiográfico. Finalmente, debe destacarse que un trabajo de esta magnitud y calidad fue planeado y llevado a cabo por investigadores de nuestro país. El principal hallazgo fue que niveles de PCR ≤ 3 y ≤ 15 mg/L no se asociaron con una anatomía coronaria compleja. ¿Estos resultados pueden verse como contrapuestos al concepto que liga la inflamación con la fisiopatología y el pronóstico del SCA? Para tratar de responder a esta cuestión, es necesario analizar algunos tópicos relacionados.

VALIDEZ DE LOS HALLAZGOS

Más allá de un diseño metodológicamente adecuado, existen algunas consideraciones que podrían limitar la validez del presente estudio. La restricción de incluir sólo algunos centros podría seleccionar instituciones de mayor complejidad, las cuales manejan pacientes de mayor gravedad. Más aún, las cinecoronariografías se indicaron por una situación clínica; esto se refleja en una población de mayor riesgo, por lo tanto es esperable una incidencia mayor de lesiones coronarias complicadas. Esto podría subvalorar la utilidad de la PCR y los resultados no podrían extrapolarse a poblaciones menos seleccionadas. Sin embargo, el tamaño importante de la muestra y la proporción de casos con troponina elevada (54,9%) así como de PCR positiva (60%) es similar a otros estudios y esto hace que la población sea representativa de los SCA. Otra limitación potencial es que para la cuantificación de las lesiones no se utilizaron métodos intraluminales con mayor sensibilidad para detectar lesiones complejas. Finalmente, el análisis se realizó con el empleo de una variable cuantitativa dicotomizada en positiva y negativa, lo cual excluye el potencial valor de diferentes niveles del biomarcador en cada subgrupo.

A pesar de estas observaciones, los datos comunicados por Navarro Estrada y colaboradores son coincidentes con la mayoría de los trabajos publicados. En

pacientes con angina crónica estable, el nivel de hs-PCR no se relacionó con la extensión o la presencia de aterosclerosis coronaria, ni con la historia de infarto o clase funcional. (7) En mujeres derivadas para angiografía, la hs-PCR fue un predictor independiente de evolución adversa pero no se asoció con lesiones coronarias; sólo la proteína amiloidea A mostró una correlación moderada con la anatomía. (8) En pacientes con angina inestable, los niveles de PCR, la incidencia de eventos y la severidad de la anatomía fueron mayores que en aquellos con angina crónica, pero sin correlación entre PCR y lesiones coronarias. (9) Los niveles de PCR y otros marcadores inflamatorios no tuvieron correlación con la extensión de la enfermedad coronaria en pacientes con angina inestable, a pesar de su asociación con severidad clínica, progresión a infarto de miocardio y morfología de las lesiones. (10)

¿SE PUEDE DESCARTAR UNA RELACIÓN ENTRE PCR Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA SUBYACENTE?

Sobre la base de estos estudios angiográficos, parecía que esta pregunta tiene una respuesta obvia. Sin embargo, la interrelación inflamación y anatomía coronaria puede analizarse desde otra óptica. El colesterol LDL se considera un factor de riesgo importante para la aterosclerosis desde etapas tempranas de la enfermedad. (2) También se ha demostrado el vínculo entre el colesterol LDL e inflamación en las lesiones ateroscleróticas. (2) Además del valor demostrado de las estatinas en la reducción del riesgo en prevención primaria y secundaria, recientemente se ha informado que el uso precoz de atorvastatina y en dosis altas redujo la incidencia de eventos cardiovasculares en el SCA en comparación con pravastatina. (11) Contribuyendo con su impacto clínico, hubo una reducción en los niveles de marcadores inflamatorios a las 16 semanas del inicio de un SCA. (12) Recientemente se ha reportado que la reducción de la PCR, así como de los niveles lipídicos, puede observarse antes del alta y a los 30 días. (13) En el último eslabón, el estudio REVERSAL demostró que la reducción del nivel lipídico con dosis altas de atorvastatina en comparación con un régimen más moderado con pravastatina disminuyó la progresión de las lesiones coronarias ateroscleróticas evaluadas por ultrasonido intravascular, asociándose además con reducción en los niveles de PCR. (14)

MECANISMOS ALTERNATIVOS A LA ANATOMÍA QUE JUSTIFICAN EL VALOR PRONÓSTICO DE LA PCR

Como procesos alternativos al meramente anatómico, se ha citado el compromiso de la microvasculatura por una reacción inflamatoria inmune en enfermos con angina inestable, (15) la detección de complicaciones en la placa, más bien que extensión de la enfermedad y la presencia de placas vulnerables. (16)

CONCLUSIONES

La relación entre inflamación y severidad de las lesiones coronarias ha enseñado hasta el presente una lección que va más allá de lo anatómico. Un estudio argentino ha aportado una experiencia invaluable a este conocimiento. Es indudable que existen aspectos de difícil caracterización en la práctica habitual, pero que avalan irrefutablemente la relación entre aterosclerosis, lípidos, inflamación y SCA. Por ello, la mejor estrategia terapéutica puede parecer difícil de entender y requiere el uso de una droga hipolipemiente para controlar la inflamación y de esta manera frenar una progresión de lesiones anatómicas habitualmente no detectables.

BIBLIOGRAFÍA

- Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002;87:201-4.
- Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60.
- Ferreirós ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958-63.
- Navarro Estrada JL, Guzmán LA, Gabay JM, Álvarez J, Szejfman C, Rojas Matas C y col. La proteína C reactiva no predice hallazgos coronarios de alto riesgo en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST. *Rev Argent Cardiol* 2004;72: 180-185.
- Veselka J, Prochazkova S, Duchonova R, Bolomova I, Urbanova T, Tesar D, et al. Relationship of C-reactive protein to presence and severity of coronary atherosclerosis in patients with stable angina pectoris or a pathological exercise test. *Coron Artery Dis* 2002;13:151-4.
- Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, Ridker PM, Kelsey SF, Shaw LJ, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:726-32.
- Li JJ, Jiang H, Huang CX, Fang CH, Tang QZ, Xia H, et al. Elevated level of plasma C-reactive protein in patients with unstable angina: its relations with coronary stenosis and lipid profile. *Angiology* 2002;53:265-72.
- Gokce M, Erdol C, Orem C, Tekelioglu Y, Durmus I, Kasap H. Inflammation and immune system response against unstable angina and its relationship with coronary angiographic findings. *Jpn Heart J* 2002;43:593-605.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108:1560-6.
- Macin SM, Perna ER, Farias EF, Franciosi V, Cialzeta JR, Brizuela

M, et al. Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2003;108(Suppl IV):579 (Abstract 2636).

14. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 1071-80.

15. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy

on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.

16. Neri Serneri GG, Boddi M, Modesti PA, Cecioni I, Coppo M, Papa ML, et al. Immunomediated and ischemia-independent inflammation of coronary microvessels in unstable angina. *Circ Res* 2003;92:1359-66.

17. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, Malcom GT, Zieske A, Kutys R, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002;105:2019-23.

NUEVA SECCIÓN

“ IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA ”

Durante el año 2003 implementamos la sección «Imágenes en Cardiología», la cual permite publicar una imagen original. Esta imagen puede abarcar desde un trazado electrocardiográfico hasta imágenes de métodos complementarios complejos. Este año deseamos invitarlo a participar en esta sección. El envío del material puede realizarse vía e-mail (revista@sac.org.ar), o en otros soportes electrónicos (diskettes, CD's, etc.) a la *Secretaría de la Revista* y debe ir encabezado por un título y acompañado de un breve comentario que no supere los diez renglones. Si la imagen es dinámica y Ud. tiene interés en editarla, se evaluará la posibilidad de hacerlo en la página web de la Sociedad.