

Inflamación y enfermedad carotídea: compromiso sistémico en los síndromes isquémicos agudos y su relación entre progresión de enfermedad y marcadores de inflamación

SILVIA C. NOTTA¹, JOSE J. SANTOPINTO*^{#2}, GUSTAVO R. PIÑERO³, GERARDO BOZOVICH⁴, PATRICIA BARBERIO⁵, DIANA FERNANDEZ⁶

RESUMEN

Introducción

Los pacientes con síndromes isquémicos agudos (SIA) presentan elevación de marcadores de inflamación y esto se relaciona con evolución desfavorable.

Objetivos

1) Determinar si los pacientes con SIA presentan diferencias con un grupo sin enfermedad vascular en niveles de proteína C reactiva (PCR) y leucocitos (LC) y número de placas carotídeas. 2) Evaluar si la PCR y los LC elevados se asocian con progresión de la enfermedad carotídea (EC) a los 6 meses.

Material y métodos

Se estudiaron 55 pacientes con SIA y 55 sin enfermedad vascular, que constituyeron el grupo control (GC), con ecografía carotídea basal y a los 6 meses. Las placas se clasificaron en vulnerables (V) y estables (E).

Resultados

La PCR se encontró elevada en los pacientes con SIA al inicio (54% versus 9%); se asoció con presencia de EC ($p = 0,008$) pero no con extensión. El 43,5% de los pacientes presentaron leucocitosis basal y el 4,8% a los 6 meses, en tanto que no se observó en ningún paciente del grupo control ($p < 0,0001$). El número y el tipo V de placas fue mayor en el grupo SIA que en el grupo control. La leucocitosis no guardó relación con el número de placas totales, aunque sí con la progresión a los 6 meses ($3,1 \pm 2,1$ versus $1,7 \pm 1,4$) ($p = 0,03$).

Conclusiones

La extensión de la enfermedad ateromatosa carotídea es mayor en pacientes con SIA. La PCR elevada se asocia con presencia de EC pero no con su extensión. Los pacientes con leucocitosis basal presentan a los 6 meses progresión en el número de placas inestables.

REV ARGENT CARDIOL 2003; 71: 164-170

Recibido: 10/2002

Aceptado: 2/2003

Dirección para separatas:

Dra. Silvia Cristina Notta - Alsina

741 - (8000) Bahía Blanca -

Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (0291)- 4543542 -

E-mail: snotta@infovia.com.ar

Palabras clave

> Proteína C reactiva - Arteriosclerosis - Arterias carótidas - Inflamación - Enfermedad carotídea - Enfermedad coronaria

INTRODUCCIÓN

Estudios recientes han establecido el papel que cumple el mecanismo inflamatorio en los estadios de inestabilidad y progresión de la enfermedad arteriosclerótica. En una variedad de modelos en animales, los signos de inflamación ocurren paralelamente a la incipiente acumulación de lípidos en la pared arterial. (1) Estudios clínicos prospectivos demostraron que los

pacientes con síndromes isquémicos agudos (SIA) presentaban elevación de distintos marcadores inflamatorios, en particular de la proteína C reactiva (PCR), los cuales se han relacionado con evolución desfavorable independientemente de la severidad y la extensión de la enfermedad ateromatosa. (1-4)

La inestabilidad de la placa arteriosclerótica es determinada particularmente por factores locales y factores sistémicos, como infecciones, autoinmunidad

Servicio de Terapia Intensiva y Unidad Coronaria Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leonidas Lucero". Bahía Blanca - Provincia de Buenos Aires, Argentina

* Miembro Titular SAC

FACC

¹ Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leonidas Lucero". Bahía Blanca - Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Jefe del Servicio de Terapia Intensiva y Unidad Coronaria, Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leonidas Lucero". Bahía Blanca - Provincia de Buenos Aires, Argentina

³ Médico del Staff del Servicio de Terapia Intensiva y Unidad Coronaria, Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leonidas Lucero". Bahía Blanca - Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁴ Médico del Departamento de Epidemiología de la Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, Estados Unidos

⁵ Subjefe del Servicio de Laboratorio Central, Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leonidas Lucero". Bahía Blanca - Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁶ Jefe del Servicio de Laboratorio Central, Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leonidas Lucero". Bahía Blanca - Provincia de Buenos Aires, Argentina

e inflamación. Los pacientes con SIA presentan un número mayor de placas inestables en territorios coronarios no responsables del cuadro clínico de hospitalización y en otros territorios arteriales como el carotídeo. (5)

Estos hallazgos son la base para generar la hipótesis de la existencia de asociación entre marcadores inflamatorios, inestabilidad de placa y progresión de la enfermedad ateromatosa en el territorio carotídeo en pacientes con SIA. Nuestro estudio estuvo dirigido a: 1) valorar los niveles de PCR y recuento de LC en un grupo de pacientes con SIA en comparación con un grupo control (GC) libre de enfermedad vascular aguda, 2) analizar si los pacientes con SIA presentan un número mayor de placas carotídeas al compararlos con el GC basal y a seis meses de seguimiento (SIA 6 meses) y 3) evaluar si los niveles de PCR y LC elevados se asocian con progresión de la enfermedad carotídea en el seguimiento a 6 meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

El período de inclusión de pacientes comenzó en enero de 1999 y finalizó en diciembre del mismo año en el servicio de Terapia Intensiva del Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leonidas Lucero" de la ciudad de Bahía Blanca. Se incluyeron 55 pacientes consecutivos internados con diagnóstico de SIA (angina IIIb de la clasificación de Braunwald, infarto agudo de miocardio [IAM] con supradesnivel del ST e infarto con infradesnivel del ST) con correlación angiográfica, habiéndose definido enfermedad coronaria a la presencia de una obstrucción de por lo menos el 50% en la arteria responsable, y 55 controles libres de enfermedad vascular aguda con examen físico, ECG y ergometría normales según protocolo de Bruce. Se midieron PCR y LC a la admisión y a los seis meses del seguimiento y se realizó una ecografía carotídea con los mismos intervalos.

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio pacientes con SIA. Se definió angor inestable IIIb de Braunwald a la presencia de cambios en el ECG con dolor anginoso típico de reposo en las últimas 48 horas de la admisión; IAM tipo supradesnivel del segmento ST a la presencia de dolor típico prolongado con elevación enzimática (2 DE del valor máximo normal), supradesnivel del ST en dos o más derivaciones contiguas de 1 mV en estándar o dos mV en precordiales y aparición de nuevas ondas "Q" patológicas en dos o más derivaciones contiguas o la presencia de nuevo bloqueo de rama izquierda; infarto tipo infradesnivel del segmento ST a la presencia de dolor típico prolongado con infradesnivel del ST, rectificado mayor de 1,5 mV en dos derivaciones contiguas y elevación enzimática del doble del basal para la CK total y MB y/o troponina cuantitativa mayor de 0,1 mg%. El GC estuvo constituido por personas sin antecedentes de enfermedad vascular, con la presencia de dos o más factores de riesgo, ECG normal y ergometría máxima normal de acuerdo con el protocolo de Bruce. El estudio fue aprobado por el Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leonidas Lucero". Previa a la inclusión, los pacientes fueron informados del estudio y se obtuvo la firma del consentimiento.

ABREVIATURAS

AI	Angina inestable
AINE	Agentes antiinflamatorios no esteroideos
AIT	Accidente isquémico transitorio
CK	Creatinquinasa
DE	Desvío estándar
E	Estable
EC	Enfermedad carotídea
ECG	Electrocardiograma
ET1	Endotelina 1
GC	Grupo control
IAM	Infarto agudo de miocardio
LC	Leucocitos
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
PCR	Proteína C reactiva
SIA	Síndromes isquémicos agudos
V	Vulnerables

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión comprendieron enfermedad crónica inflamatoria conocida, edad menor de 21 años, embarazo, traumatismo grave reciente, neoplasia, cirugía mayor dentro de los seis meses, accidente cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria en los 6 meses previos, procedimientos intervencionistas (angioplastia coronaria en los 6 meses previos) y cirugía de revascularización en el año previo, IAM en los 6 meses previos, uso de aspirina, estatinas o AINE de más de una semana inmediatamente antes de la internación.

Ecografía carotídea

En el grupo de pacientes con SIA se efectuó un eco-Doppler carotídeo dentro de las 48 horas de la admisión y en el seguimiento a los 6 meses del evento. Se utilizó un equipo Diasonic Sinergy con transductor de 7.5 MHz y los estudios fueron realizados por el mismo operador con desconocimiento de la clínica del paciente y grabados en cintas VHF. Se exploraron ambas carótidas desde su origen hasta el punto más alejado posible de la bifurcación en los planos longitudinal y transversal. Se tomaron en cuenta las características morfológicas y los números de placas. Las placas se dividieron morfológicamente de acuerdo con la clasificación de Steffen, (6) la cual tiene en consideración la composición y la morfología de la placa, en: Tipo I: predominantemente ecolúcida. Tipo II: ecolúcida con pequeñas áreas ecogénicas. Tipo III: predominantemente ecogénica con áreas ecolúcidas. Tipo IV: uniformemente ecogénicas. Se consideraron "vulnerables" las placas tipos I y II y "estables" las placas tipos III y IV dado que el autor en su publicación demuestra que estas últimas estaban presentes en el 86% de los pacientes asintomáticos mientras que las placas tipos I y II se observaron en el 67% de los sintomáticos.

Estudios de laboratorio

Las muestras para la valoración de PCR y LC se tomaron en la admisión y a los seis meses del evento. La extracción de sangre se realizó por punción de la vena antecubital, con el manguito de compresión colocado por no más de 60 segundos y evitando contaminación tisular. Para la recolección de la muestra para PCR se utilizó suero recogido en tubo plástico y se descartaron las muestras hemolizadas o lipémicas. Se determinó:

- PCR: por aglutinación de partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-PCR humana. La aglutinación de

las partículas de látex es proporcional a la concentración de PCR y se cuantificó por turbidimetría a 37°C en autoanalizador Monarch Plus. El valor de corte de los kits utilizados fue de 6 mg/L. Se utilizaron kits Byo-systems con linealidad hasta 150 mg/L. La técnica no presenta fenómeno de zona ni interferencia por factores reumatoideos superiores a 200 UI/ml.

- Leucocitos: se usó un autoanalizador hematológico Coulter T-890 que cuenta los leucocitos como partículas mayores de 35 fl (fentolitros) en suspensión y después de lisar los eritrocitos se promediaron tres lecturas con errores coincidentes de acuerdo con factores de calibración. Se predefinió un valor de corte mayor de 11.000 leucocitos por mm³ de acuerdo con estudios previos. (7, 8)

Análisis estadístico

El procesamiento de datos se realizó con programa EpiInfo 6.04. Las variables de tipo continuas se expresan en media y desvío estándar (DE) y las variables nominales en porcentajes. Se utilizó estadística no paramétrica para datos apareados o no apareados según correspondiese (prueba de Mann-Whitney, suma de rangos de Wilcoxon, McNemar, chi cuadrado). Se preestableció un valor de alfa de 0,05 para significación estadística.

RESULTADOS

Las características basales se encontraron balanceadas para ambos grupos (Tabla 1). El grupo SIA estuvo constituido por 17 pacientes que presentaron AI y 38 con IAM. La PCR se encontró elevada (> 6 mg/L) en el 54% de los pacientes con SIA versus el 9% en el GC (p < 0,0001) y en el 26% en los pacientes SIA 6 meses en comparación con SIA basales (p < 0,0001) (Tabla 2). A los 6 meses, 13 pacientes del grupo SIA habían fallecido por lo que se evaluaron 42; de ellos 11 (26%) presentaban valores elevados de PCR. Entre los pacientes que presentaron PCR elevada a la admisión en el grupo SIA y que fueron evaluados a los 6 meses (21), sólo 11 (47,6%) de ellos habían descendido sus valores por debajo del la referencia normal. En el análisis por subgrupo, los pacientes con IAM, tanto en la determinación basal como a los 6 meses, presentaron valores más elevados de PCR que aquellos con AI, 66%

Tabla 1
Características basales

Características	Grupo SIA (n = 55)	Grupo control (n = 55)	p
Edad	63,4 ± 13,4	60,2 ± 13,2	0,18
Sexo masculino	32 (58,2)	24 (43,6)	0,12
Peso (kg)	73,2 ± 15,4	73,3 ± 8,8	0,78
Altura (m)	1,74 ± 0,5	1,67 ± 0,07	0,70
TAS (mm Hg)	134,4 ± 24,7	137,2 ± 11,3	0,33
HTA	38 (69,1)	42 (74,4)	0,39
TBQ	25 (45,5)	22 (40)	0,56
DLP	29 (52,7)	35 (63,6)	0,24
DBT	10 (18,2)	8 (14,5)	0,60
AIT/Stroke	1 (1,8)	1 (1,8)	1

Medias ± DE y n (%). HTA: hipertensión arterial. TBQ: tabaquismo. DLP: dispilidemia. DBT: diabetes.

Tabla 2
Valores de PCR y leucocitos

Marcadores (1)	Grupo SIA N = 55 (%)	Grupo control N = 55 (%)	P
PCR > 6 mg/L	30 (54)	5 (9)	< 0,0001
Leucocitos > 11.000 mm ³	24 (43,5)	0 (0)	< 0,0001

Marcadores (2)	Grupo SIA n = 55 (%)	Grupo SIA 6 m n = 42 (%)	p
PCR > 6 mg/L	30 (54)	11 (26)	< 0,0001
Leucocitos > 11.000 mm ³	24 (43,5)	2 (4,8)	< 0,0001

(1) SIA basal versus control. (2) SIA basal y 6 meses.

versus 29% basal (p < 0,001) y 44% versus 0% a los 6 meses (p 0,01). Se observaron LC elevados en 24 (43,5%) de los pacientes con SIA versus ninguno en el GC (p < 0,0001) y en 2 (4,8%) de los SIA a los 6 meses en comparación con SIA basal (p < 0,0001) (Tabla 2). No se observaron diferencias significativas entre los subgrupos SIA con respecto a LC.

En el examen ecográfico, 45 (81%) de los pacientes SIA presentaron lesiones carotídeas versus 27 (49%) de los pacientes del GC (p < 0,001). Se observó afectación bilateral en 30 (66,7%) y en 9 (33%) SIA y GC, respectivamente (p < 0,01) (Figura 1). El número de placas totales y el número de placas V fue mayor en el grupo SIA que en el GC, la mediana de números de placas totales en el GC fue de 0 (rango 0-5) y en el grupo SIA fue de 3 (0-12) (p < 0,0001), la mediana de placas V en el GC fue de 0 (rango 0-2) y para el grupo SIA fue de 1 (rango 0-8) (p < 0,0001). La mediana de número de placas totales en SIA 6 meses fue de 3 (rango 0-10) y de placas V fue de 1 (rango 0-6). Las variables dicotomizadas se presentan en la Tabla 3. No se observaron diferencias entre número y actividad de placa entre los subgrupos AI y IAM basal ni a los 6 meses.

En el grupo SIA, los pacientes con lesiones carotídeas presentaron niveles de PCR más elevados que aquellos con ecografía normal: 18,7 ± 21,6 versus

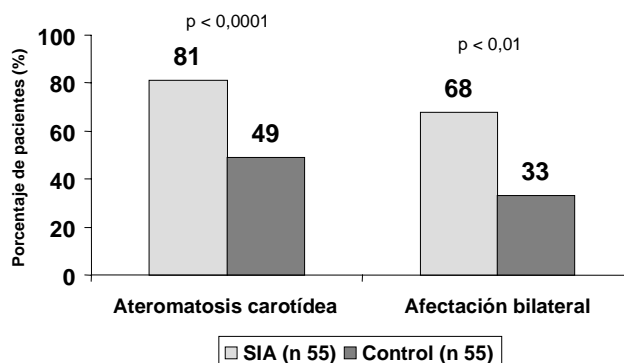


Figura 1

Tabla 3
Número de placas en pacientes con enfermedad carotídea

	Grupo SIA	Grupo control	p
> 3 placas totales	17/45 (38%)	2/27 (7,4%)	< 0,0001
> 2 placas vulnerables	17/36 (47%)	0/12 (0%)	< 0,0001

6,7 ± 10,7 (p = 0,017). El número total de placas y el número de placas V fueron similares entre los pacientes con valores elevados o bajos de PCR y la elevación de la PCR a los 6 meses no se asoció con mayor extensión de la EC.

La presencia de leucocitosis no guardó relación con el número de placas totales. Basalmente no se encontraron diferencias entre leucocitosis y número de placas V (p = 0,88), pero a los 6 meses los pacientes que presentaron LC elevados mostraron progresión de las placas cuando se compararon con el grupo SIA sin elevación de LC (3,1 ± 2,1 *versus* 1,7 ± 1,4) (p = 0,03) (Tabla 4). La diferencia en el número de placas V fue significativa al comparar el número de placas basales con el seguimiento a 6 meses en el grupo SIA con LC elevados (p = 0,038) (Figura 2).

DISCUSIÓN

Cada vez son más numerosas las pruebas que indican que la inflamación está fuertemente implicada en el proceso de aterotrombosis y, por ende, puede conside-

Tabla 4
Leucocitos y número de placas carotídeas grupo SIA basal y 6 meses

	Leucocitos ≤ 11.000 mm ³	Leucocitos > 11.000 mm ³	p
Placas totales			
SIA basal	3,09 ± 3,2	2,95 ± 2,0	0,65
SIA 6 meses	3,1 ± 2,5	4,33 ± 2,0	0,15
Placas vulnerables			
SIA basal	1,67 ± 2,1	1,75 ± 1,7	0,88
SIA 6 meses	1,7 ± 1,4	3,1 ± 2,1	0,03

Medias ± DE

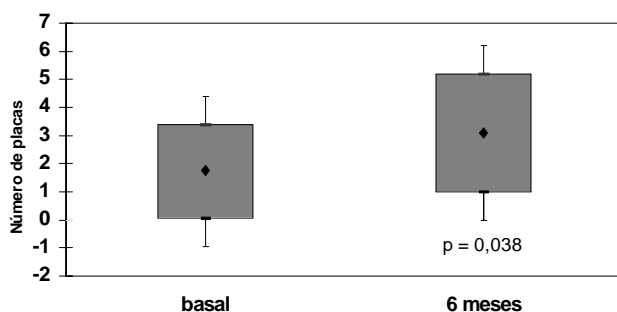


Fig. 2. Leucocitos elevados y número de placas vulnerables (grupo SIA). Media, percentilos 25% y 75% y DE.

rarse que se producen fenómenos intermitentes de inflamación-trombosis que guardan un paralelismo con los síndromes clínicos correspondientes. La inflamación se caracteriza por desplazamiento de células y líquidos desde el compartimento vascular hacia los tejidos en respuesta a estímulos nocivos. Esta respuesta es modulada por factores quimiotácticos que se producen localmente adheridos a la pared vascular (VCAM-1). (1) Paralelamente, los estímulos inflamatorios generan una reacción sistémica, conocida como “respuesta de fase aguda”. Una vez resuelto el proceso agudo, esta reacción sistémica decrece en forma gradual hasta que eventualmente desaparece. (9) Cuando esta respuesta es estimulada repetidamente o se mantiene por períodos prolongados provoca un estado de “inflamación crónica”. (10) Nuestros hallazgos muestran que la mitad de los pacientes SIA que presentaron valores elevados de PCR basal mantuvieron estos valores en el seguimiento a 6 meses. En la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica y en particular de los SIA se involucran dos procesos primordiales: “inflamación” y “trombosis”. Es universalmente aceptado que la alteración inicial desencadenante del proceso aterogénico es la disfunción endotelial. (11)

La aterogénesis es la expresión de un proceso fisiopatológico complejo, en el cual el mecanismo inflamatorio se pone de manifiesto por la producción de citoquinas e incremento de los niveles sanguíneos de reactantes de fase aguda similar a lo observado en otras enfermedades inflamatorias. (9)

Aunque el papel de la PCR en el proceso inflamatorio aún se encuentra en el campo especulativo, se ha sugerido que desempeñaría un papel primordial en el proceso de aterogénesis. (12) Recientemente se ha demostrado que la PCR de alta sensibilidad durante el estadio temprano del proceso aterosclerótico es un marcador de actividad más que de extensión de la enfermedad. (13) En nuestro estudio los pacientes con SIA que presentaron ecografías carotídeas con lesiones tuvieron niveles de PCR superiores a los de los pacientes con SIA y ecografía carotídea normal, pero dichos niveles elevados no se asociaron con mayor extensión de enfermedad o progresión de ésta. No obstante, existen comunicaciones en la literatura que han demostrado asociación entre niveles elevados de PCR y progresión de la enfermedad aterosclerótica, pero el valor predictivo de ésta disminuye después de corregir por otros factores de riesgo. La contribución relativa de la PCR como marcador, agente causal o consecuencia de la enfermedad vascular no es claro. (14)

Numerosos estudios han demostrado una asociación entre marcadores de inflamación y arteriosclerosis coronaria con exacerbación del proceso inflamatorio durante la isquemia aguda, particularmente en etapas tempranas de reperfusión. (15) También se reconoce que los factores de riesgo tradicionales no explican la presencia de arteriosclerosis coronaria en una gran proporción de pacientes. (16) La inflama-

ción es un mecanismo relevante en la génesis y la progresión, así como en la transformación de placas estables en inestables. (17) El proceso inflamatorio no sólo promueve la iniciación y la evolución del ateroma, sino que también contribuye en forma decisiva a la precipitación de complicaciones trombóticas agudas de éste. (1) Existen evidencias que indican que la elevación de marcadores séricos de inflamación como la PCR y la molécula que media la interacción de los leucocitos con las células endoteliales (ICAM-1 soluble) se correlaciona con el riesgo de padecer eventos aun en sujetos previamente sanos. (4, 16-17)

Otros autores han comunicado que la PCR y el amiloide sérico A se encuentran elevados en la mayoría de los pacientes con AI y constituyen un fuerte predictor de mala evolución clínica y también de riesgo de muerte. (2, 5) Haverkate y colaboradores demostraron la asociación entre niveles elevados de PCR y riesgo de enfermedad coronaria. En aquellos pacientes que durante la internación tuvieron niveles de PCR superiores a 3,6 mg/L el riesgo de eventos cardiovasculares era notablemente mayor. (18)

Los pacientes con historia de enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica a menudo presentan elevación de PCR, recuento de blancos y fibrinógeno. (19) Recientemente se ha identificado que los valores de PCR al alta hospitalaria mayores de 1,5 mg/dl en pacientes ingresados por accidentes cerebrovasculares isquémicos es un indicador pronóstico de nuevos eventos hasta el año de seguimiento. (20)

La falta de correlación que observamos entre niveles de PCR y extensión de aterosclerosis pudo haber sido afectada por la imposibilidad de obtener información a los 6 meses en un 24% de los pacientes SIA que fallecieron antes de ese lapso. Asimismo, por tratarse de una población estable en el momento de corte del seguimiento pudo haberse limitado la asociación con niveles de PCR.

En el contexto de los síndromes isquémicos agudos, en un trabajo sobre marcadores de inflamación (neopterinina) se demostró que las oscilaciones se mantienen a lo largo del tiempo, hasta el sexto mes del evento calificador, (21) motivo por el cual seleccionamos seis meses como punto de corte para determinar activación/desactivación inflamatoria y correlacionarla con una nueva ecografía carotídea. Además, los cambios en el contenido de lípidos y macrófagos en la placa requieren períodos relativamente prolongados para manifestarse, al menos en modelos en animales. (22)

Estudios previos sugieren que la leucocitosis se correlaciona con la severidad y la extensión de la enfermedad coronaria y que el recuento de leucocitos en la admisión de pacientes con un IAM predice en forma independiente la frecuencia de fibrilación ventricular temprana. (23, 24) Asimismo, la presencia de linfocitosis en pacientes con AI predice su evolución desfavorable. (25) En un estudio de cohorte realizado por Elkind y colaboradores se comunicó que el recuento

elevado de LC se asoció con la presencia de aterosclerosis carotídea, pero que esta relación difería por raza. Es significativa en hispanos, intermedia en la raza negra y ausente en blancos no hispanos. Los autores sugieren que las infecciones subclínicas y la inflamación podrían explicar esta asociación. (26) Las infecciones crónicas extravasculares (gingivitis, prostatitis, bronquitis, etc.) pueden aumentar la producción extravascular de citoquinas inflamatorias que acelerarían la evolución de lesiones ateromatosas remotas. (1) Nuestro estudio muestra que la presencia de leucocitosis en la etapa aguda del SIA se asocia con progresión del número de placas vulnerables, sin modificación del número total de placas. Los macrófagos parecen tener un papel primordial en la "activación" y la ruptura de placas. (27, 28)

Un estudio realizado en Estocolmo evaluó con ecografía carotídea y femoral 558 pacientes ingresados por angina de crónica estable. Los autores concluyeron que el espesor íntima-media carotídea fue un débil predictor de eventos, no así el espesor íntima-media del territorio femoral, que predijo la necesidad de revascularización. Las placas en el territorio carotídeo se relacionaron con muerte de causa cardiovascular o IAM no fatal y las placas en la arteria femoral, con necesidad de revascularización. (29)

Otro estudio realizado recientemente evaluó con ecografía carotídea dos grupos de pacientes: 69 con SIA y 95 controles libres de enfermedad cardiovascular aguda. Los autores encontraron diferencias en la prevalencia de placas inestables en ambos grupos (43% en el grupo SIA *versus* 15% en el grupo control); en cuanto al número de placas inestables, el grupo SIA presentó más placas que el GC. Sus conclusiones fueron que los pacientes con SIA presentan frecuentemente un número mayor de placas V en otros territorios vasculares, como el territorio carotídeo, y postularon que la inestabilidad de placa podría reflejar un proceso sistémico. (5) Los hallazgos de nuestro estudio concuerdan parcialmente, ya que la prevalencia de EC fue mayor tanto en el grupo SIA como en el GC y, además, los autores no hallan diferencias en cuanto al número de placas totales. Cabe destacar que el estudio previamente citado no contempló entre sus objetivos la valoración de reactantes de fase aguda. Verma y colaboradores demostraron en un modelo de células endoteliales de vena safena incubadas con PCR recombinante humana durante 24 horas que la PCR causa un incremento significativo de mediadores involucrados en la trans migración leucocitaria y un aumento de la captación de LDL por parte de los macrófagos. Estos efectos proaterogénicos de la PCR son mediados en parte por la interleuquina 6 y el factor endotelina 1 (ET1). (30)

Como limitaciones de nuestro estudio debemos mencionar que si bien se trata de un estudio prospectivo y balanceado con un GC y que la ecografía carotídea fue realizada por un mismo operador que no tenía acceso a los datos clínicos del paciente, la falta

de digitalización de las imágenes carotídeas podrían inducir un error al calcular el número de placas nuevas comunicadas en el informe. Sin embargo, la caracterización morfológica de la placa no se ve alterada por este efecto. (6) Si bien el modelo de “vulnerabilidad de placa” está basado en numerosas líneas de investigación, su concepto se ha revisado recientemente y se considera que tiene limitaciones, ya que por lo menos un tercio de los trombos intracoronarios detectados en autopsias no provenían de placas ricas en lípidos, probablemente sólo placas “erosionadas”, y este porcentaje incluso podría ser mayor en mujeres y cuando los eventos clínicos no están precipitados por el ejercicio. (31) Por otra parte, al no ser ético no tratar con aspirina y estatinas al alta de un evento coronario agudo podríamos haber inducido un sesgo, ya que como se mencionó previamente estos agentes disminuyen los valores de PCR.

Nuestros resultados contribuyen al concepto de que la enfermedad aterosclerótica pasa por períodos de activación / desactivación. Los períodos de activación estarían directamente relacionados con procesos inflamatorios de diversa índole (SIA, infecciones, enfermedades autoinmunes) que actuarían como gatillo estimulando la progresión de placas estables a inestables. (32) La PCR parece ser más un marcador de presencia de enfermedad que de extensión de ésta.

CONCLUSIONES

Los niveles de PCR y de LC elevados son frecuentes en pacientes con SIA y la extensión de la enfermedad ateromatosa carotídea es mayor en pacientes con SIA que en controles libres de enfermedad vascular aguda.

Los niveles de PCR se asociaron con presencia de EC pero no con su extensión. Los pacientes con recuentos elevados de leucocitos en la fase aguda del SIA presentaron en el seguimiento a 6 meses progresión del número de placas inestables.

El papel de la inflamación en la patogénesis de la enfermedad vascular todavía está en estudio y solamente los resultados de nuevos ensayos clínicos prospectivos darán luz a este interrogante actual.

SUMMARY

Inflammation and carotid artery disease: systemic compromise in the acute ischemic syndromes and potential association between progression of disease and markers of inflammation

Background

Patients (pt) with acute ischemic syndromes (AIS) present increased serum markers of inflammation, which correlate with an impaired prognosis.

Objectives

1) To compare levels of C-reactive protein (C-rp) and leukocyte count (LC) at baseline and at 6 months (6 mo) between pt with AIS and a control group (CG). 2) To assess if C-rp

and LC are associated with progression of atherosclerosis in carotid arteries at 6 mo.

Material and methods

We included 55 pt with AIS and 55 CG. Carotid echography was done at baseline and at 6 mo and plaques were classified into unstable (U) and stable (S).

Results

C-rp was increased in AIS at baseline (54%vs 9%), and was associated with carotid atherosclerosis, but not to extension. AIS presented elevated LC at baseline and at 6 mo, but none in CG ($p < 0.0001$). AIS presented a larger number of plaques and U type. LC was not associated with the total number of plaques, but with progression at 6 months (3.1 ± 2.1 vs. 1.7 ± 1.4) ($p = 0.03$).

Conclusions

AIS present more extension and severity of disease. Elevated C-rp was associated with presence of atherosclerosis, but not with extension. A higher proportion of those with elevated LC at baseline progressed at 6 mo.

Key words: C-reactive protein - arterosclerosis - carotid arteries - carotid artery diseases - coronary disease - inflammation

BIBLIOGRAFÍA

- Libby P, Ridker P, Masseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallinor JR, 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.
- Morrow D, Rifai N, Antman E, Weiner D, McCabe C, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of a combination with TnT in acute coronary syndromes: A TIMI 11A Substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and others markers of inflammation in the prediction of cardiovascular diseases in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43
- Rossi A, Franceschini L, Fusaro M, Golia G, Zardini P. Carotid atherosclerosis plaque instability in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: Issue 5, Suppl A.
- Steffen CM, Gray-Wheale AC, Bearne KE, et al. Carotid atheroma: ultrasound appearance in symptomatic and asymptomatic vessels. *Aust N Z J Surg* 1989;59:529-34.
- Green SM, Vowels J, Waterman B, Rothrock SG, Kuniyoshi G. Leukocytosis: a new look at an old marker for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med* 1996;3:1034-41.
- Grover CB Jr. Hematologic diseases. Part XII. Leukocytosis and leukemoid reactions. En: Wyngarden SB, Smith LH, Bennet C. *Cecil Textbook of Medicine*. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992. p. 914-20.
- Kaski J, García-Moll X. Marcadores serológicos de inflamación y placas ateroscleróticas vulnerables. En: Esper RJ, Vilariño JO. *La placa aterosclerótica vulnerable*. Cap 8. Buenos Aires: American Marketing & Communication SRL; 2000. p. 65-73.
- Munnford R. Statins and the acute-phase response. *N Engl J Med* 2001;344:2016-18.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective from the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
- Legrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, et al. C-reactive protein as cardiovascular risk factor more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.
- Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. C-reactive protein

is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001;104:63.

14. Mosca Lori MD. C-reactive protein: to screen or not to screen? *N Engl J Med* 2002;347:1615-6.

15. Riley WA, Barnes RW, Applegate WE, Dempsey R, Hartwell T, et al. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurements of carotid atherosclerosis. *Stroke* 1992;23:1062-8.

16. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentrations of soluble intercellular adhesion molecule and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88-92.

17. Ridker P, Rifai N, Pfeffer M, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al, for the cholesterol and recurrent events (CARE) investigators. Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-44.

18. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gollimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risks of coronary events in stable and unstable angina. European concerted action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-6.

19. Grau AJ, Bugge F, Becher H, Werle E, Hacke W. The association of leukocyte count, fibrinogen and C-reactive protein with vascular risk factors and ischemic vascular disease. *Thromb Res* 1996;82:245-55.

20. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke an independent prognostic factor. *Stroke* 2001;32:917-24.

21. Gurfinkel EP, Scirica BM, Bozovich G, et al. 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;83:515-18.

22. Brown BG, Fuster V. Impact of management in stabilization of coronary disease. En: Fuster V, Ros R, Topol E, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia, Pa: Lippincot-Raven

Publishers; 1996. p. 191-205.

23. Friedman GD, Klatsky AL, Sieglaub AB. The leukocyte count as a predictor of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974;290:1275-8.

24. Lowe GD, Machado SG, Krol WF, Barton BA, Forbes CD. White blood cell count and haematocrit as predictor of coronary recurrence after myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1985;54:700-03.

25. Neri Serneri GG, Abbate R, Gori AN. Transient intermittent lymphocyte activation is responsible for the instability of angina. *Circulation* 1992;86:790-7.

26. Elkind M, Cheng J, Boden-Albala J, Paik M, Sacco R. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2001;32:842-9.

27. Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.

28. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493-503.

29. Held C, Hjemdahl P, Eriksson S, Bjorkander I, Forslund L, Rehnqvist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001;22:62-72.

30. Verma S, Hong Li S, Badiwala M, Weisel R, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890.

31. Ambrose J, Martínez E. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation* 2002;105:2000-004.

32. Gurfinkel EP, León de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Influenza Vaccine Pilot Study in Acute Coronary Syndromes and Planned Percutaneous Coronary Interventions: The FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation* 2002;105:2143-7.

FE DE ERRATA

En el artículo "Fístulas coronarias múltiples con drenaje en las cavidades ventriculares asociadas con miocardiopatía hipertrófica no obstructiva" publicado en la Revista N° 1, vol. 71 del año 2003 no debió incluirse junto al nombre del Dr. Elías G. Benchuga el asterisco para optar a Miembro Titular SAC, ya que el trabajo era un Reporte de casos y no un Trabajo original.
