

Interacción entre el valor pronóstico de la proteína C reactiva y el uso previo de aspirina en pacientes con angina inestable en fase hospitalaria

JAVIER N. GUETTA*, JUAN J. FUSELLI, CARLOS P. BOISSONNET*, VIVIANA CORREA, KARINA CROTTO, CARLOS BARRERO*, GUSTAVO COQUI, JUAN GAGLIARDI*, ALFREDO PIOMBO*. GRUPO DIC

RESUMEN

Objetivo

Evaluar el significado clínico de la relación entre aspirina previa (AASp) y proteína C reactiva (PCR) en pacientes con angina inestable (AI).

Material y métodos

Se analizaron 243 pacientes consecutivos en un registro multicéntrico, admitidos en Unidad Coronaria por angina inestable. Se evaluaron variables clínicas, PCR y TnT entre las 8 y las 24 horas del último dolor. El punto final combinado (PFc) fue muerte, infarto y/o angina refractaria intrahospitalaria.

Resultados

La edad media de los pacientes fue de 63 ± 11 años, la mayoría de ellos hombres (68,3%), desnivel ST ≥ 1 mm (ST) 32,1%, TnT+ 37,4% y AASp 55,1%. Se consideró PCR elevada $\geq 1,0$ mg/dl (tercer tercio). La tasa intrahospitalaria de PFc fue del 11,1%. Los pacientes con AASp tuvieron valores de PCR similares a aquellos sin AASp y su incidencia de PFc fue mayor (15,7% versus 5,5%; $p < 0,05$, OR 3,2, IC 95% 1,2-8,2). No hubo asociación entre PCR y PFc (pacientes con PFc: PCR $1,46 \pm 3,1$, pacientes sin PFc: PCR: $1,29 \pm 3,01$, $p = ns$). El OR para PFc de AASp fue de 1,5 (IC 95% 0,4-6,5) en pacientes con PCR+ y en pacientes con PCR- fue de 5,0 (IC 95% 1,4-18,0; $p < 0,01$). En pacientes con PCR, la AASp fue el único predictor independiente de PFc en el análisis multivariado ajustado por edad, IAM o CRM previa, diabetes, ST y elevación de TnT (OR para AASp 4,7, IC 95% 1,3-17,0, $p = 0,02$).

Conclusiones

El valor pronóstico independiente de la AASp se limita a los pacientes con valores de PCR más bajos.

REV ARGENT CARDIOL 2003; 71: 75-82

Recibido: 18/10/2001

Aceptado: 5/01/2001

Dirección para separatas:

Javier N. Guetta, Unidad Coronaria, CEMIC. Las Heras 2900 - 1er. Piso. (1425) Buenos Aires, Argentina

Tel.: 54-11-4808-8165 -

Fax: 54-11-4808-8125 -

e-mail: jguetta2000@yahoo.com.ar

Palabras clave

> Aspirina - Proteína C reactiva - Inflamación - Angina inestable

INTRODUCCION

En los últimos años se ha acumulado suficiente evidencia sobre el papel que desempeña la inflamación en la génesis de la aterosclerosis y sus complicaciones. (1) La atención se ha puesto sobre los marcadores de inflamación y en especial si éstos son capaces de proveer información adicional para mejorar la predicción de eventos cardíacos. Estos marcadores incluyen la proteína C reactiva (PCR), la proteína sérica amiloide A, la interleuquina 6, la *heat shock protein 65* y moléculas de adhesión intercelular tipo 1, de los cuales la PCR es la que mejor se ha estudiado y la que ha demostrado consistentemente tener valor pre-

dictivo de eventos cardíacos en angina inestable (AI) (2-5), así como en personas sanas (6-9) y en coronarios crónicos. (10, 11)

Se ha demostrado ampliamente en distintas poblaciones que la aspirina (AAS) es altamente eficaz en la prevención de eventos coronarios, tanto en prevención primaria como secundaria. (12-14) En personas normales con factores de riesgo coronario, la reducción de la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) se concentró en los pacientes con mayor elevación de PCR, (8) lo cual indica la existencia de una interacción entre aspirina e inflamación en la enfermedad coronaria y ha generado la hipótesis de que la eficacia de la aspirina en la prevención de even-

tos puede explicarse por un efecto antiinflamatorio. (12, 15)

Por otra parte, existe un grupo de pacientes en los cuales se desarrolla un síndrome isquémico agudo a pesar del tratamiento crónico con aspirina. Dichos pacientes tendrían un patrón diferencial de presentación y evolución, con formas de presentación menos severas (16) pero con evolución menos favorable, aunque los datos no son concluyentes en este sentido y su estudio ha despertado especial interés. En un trabajo reciente de pacientes con síndromes coronarios agudos (17) se ha observado que el valor pronóstico de la elevación de la PCR se limitó a los pacientes que no recibían aspirina previamente, por lo que los autores postulan un efecto atenuante de la aspirina a través de la reducción de la lesión miocárdica y la respuesta inflamatoria de fase aguda.

El objetivo del presente estudio fue el de evaluar el significado clínico de la relación entre aspirina previa y las concentraciones de PCR en una cohorte prospectiva de pacientes con angina inestable.

MATERIAL Y METODOS

Población

Se analizó una cohorte de 243 pacientes consecutivos admitidos en Unidad Coronaria con diagnóstico de angina inestable en un registro multicéntrico.

Criterios de inclusión

- Angina de pecho clase funcional III-IV que comenzó en los 2 meses previos o angina estable previa que se agravó en frecuencia, duración o umbral de aparición.
- Presencia de al menos un episodio de dolor de más de 10 minutos de duración en las últimas 48 horas.
- El dolor que motivó la consulta debió ser considerado por el médico tratante de origen anginoso sobre la base de la presencia de cambios electrocardiográficos isquémicos, cardiopatía isquémica documentada (angioplastia coronaria, cirugía de revascularización miocárdica, cinecoronariografía con lesiones significativas o prueba evocadora de isquemia positiva) o características clínicas de dolor anginoso típico según la clasificación de Diamond y Forrester (18) o del estudio CASS. (19)

Criterios de exclusión

- Angina secundaria (clase A de la clasificación de Braunwald). (20)
- Angina pos-IAM (clase C de la clasificación de Braunwald). (20)
- Infarto agudo de miocardio definido por la elevación de la creatinfosfoquinasa (CK) al doble del valor máximo normal con una fracción MB mayor o igual al 5% del valor de CK total.
- Bloqueo completo de rama izquierda.
- Elevación del segmento ST considerada de origen isquémico de duración mayor o igual a 30 minutos o que hubiera generado la indicación de terapéutica de reperfusión coronaria.
- Otras enfermedades cardiovasculares significativas: valvulopatías, miocardiopatías, pericardiopatías, aortopatías, etc.
- Pacientes derivados para estrategia invasiva programada.

ABREVIATURAS

AASp	Aspirina previa
AI	Angina inestable
ATC	Angioplastia transluminal coronaria
ATCp	Angioplastia transluminal coronaria previa
CRM	Cirugía de revascularización miocárdica
CRMp	Cirugía de revascularización miocárdica previa
DE	Desvío estándar
ECG	Electrocardiograma
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IAMp	Infarto agudo de miocardio previo
PCR	Proteína C reactiva
PCR-	Proteína C reactiva negativa
PCR+	Proteína C reactiva positiva
PFc	Punto final combinado
TnT	Troponina T
TnT+	Troponina T positiva

- Angioplastia coronaria dentro de los últimos seis meses.
- Cirugía de revascularización miocárdica dentro de los últimos seis meses.
- Enfermedades inflamatorias crónicas.
- Cáncer.
- Insuficiencia hepática aguda o crónica.

Diseño del estudio

Se registraron al ingreso los datos de la historia clínica, del examen físico y del electrocardiograma.

Luego del ingreso en Unidad Coronaria se evaluó a los pacientes de la siguiente manera:

- Electrocardiograma de ingreso: se consideró cambio del ST la elevación o la depresión de éste de 1 mm o más medido a 80 mseg del punto J en al menos dos derivaciones contiguas.
- Dosaje de troponina T cuantitativa a 8-24 horas del último episodio de dolor anginoso de reposo.
- Determinación de PCR cuantitativa a 8-24 horas del último episodio de dolor anginoso de reposo.
- Medición de CK total y fracción MB cada 6 horas durante las primeras 24 horas posadmisión.
- Se definió tratamiento previo con aspirina (AASp) a la toma de este fármaco en los últimos 7 días.

Análisis bioquímicos

Proteína C reactiva cuantitativa

Las muestras de sangre obtenidas se almacenaron a -80°C para su procesamiento en un laboratorio central por inmunoturbidimetría (Tina - quant CRP - Roche). El rango de detección de PCR del ensayo utilizado corresponde a valores de 0,1 a 48 mg/dl, con un coeficiente de variación interensayo menor del 5% (valor normal $< 0,5$ mg/dl). Todas las muestras fueron analizadas por personal no vinculado a la atención directa del paciente y en ausencia de conocimiento de sus datos clínicos correspondientes. Los análisis se calibraron de acuerdo con CRM 470. La PCR se analizó en tercillos, con comparación del tercillo mayor contra los dos menores a los fines del análisis estadístico. Los resultados se expresan en mg/dl.

Troponina T cuantitativa

Los niveles de troponina T cuantitativa se determinaron por inmunoensayo de tercera generación STAT (Elecsys 2010, Roche Diagnostics Corp.). El límite menor de detección fue de 0,01 ng/ml, el umbral diagnóstico $< 0,01$ ng/ml y la preci-

sión fue del 5,4% a 0,18 ng/ml y del 5,7% a 5,7 ng/ml. Se consideró positivo un valor $\geq 0,1$ ng/ml.

Puntos finales

- Relación entre tratamiento previo con AAS y niveles séricos de PCR.
- Determinar el valor pronóstico del tratamiento previo con aspirina según los niveles de PCR para un triple punto final intrahospitalario compuesto por muerte, IAM y/o angina refractaria.

Los eventos que compusieron los puntos finales se definieron de la siguiente manera:

Muerte: se registraron las muertes de todas las causas.

Infarto agudo de miocardio: definido por la presencia de dos de tres criterios: dolor isquémico ≥ 20 minutos de duración, nuevas ondas Q en dos o más derivaciones contiguas y duplicación del valor máximo normal de CK con fracción MB $\geq 5\%$. A su vez, se consideró infarto un episodio de dolor isquémico recurrente con una duración ≥ 20 minutos asociado con elevación persistente del ST ≥ 1 mm que motivara la reperfusión de emergencia, con aparición o no de nuevas ondas Q o elevación enzimática posterior. Se consideró infarto periangioplastia la elevación de CK MB por encima del triple del límite superior de la normalidad, con descenso posterior y curva típica e infarto pericirugía de revascularización miocárdica la aparición de nuevas ondas Q de duración mayor o igual a 40 mseg en al menos dos derivaciones contiguas.

Angina refractaria: definida por la aparición de uno o más episodios de angor ≥ 20 minutos con cambios electrocardiográficos o al menos dos episodios sin estos cambios estando el paciente tratado con AAS, betabloqueantes o antagonistas del calcio y heparina en dosis adecuadas.

Análisis de los resultados

Las variables discretas se expresan en porcentajes. Las variables continuas se describen como media aritmética \pm desvío estándar para las variables de distribución gaussiana y como mediana con rango intercuartilo 25-75 para las variables de distribución no gaussiana.

La comparación estadística univariada de las características basales con los eventos clínicos intrahospitalarios se realizó con las pruebas de chi cuadrado o exacta de Fisher para las

variables dicotómicas y la prueba de la t para datos no apareados para las variables continuas. Aquellas variables continuas cuya distribución mostró un sesgo positivo se sometieron a transformación logarítmica para su análisis estadístico.

El análisis multivariado se efectuó por regresión logística múltiple escalonado anterógrado (*forward-stepwise*) para evaluar el valor pronóstico de variables analizadas en el univariado, para lo cual se realizaron dos modelos: 1) en toda la población y 2) en pacientes con PCR terciles 1 y 2.

Todas las comparaciones estadísticas fueron a dos colas y valores de p menores de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Para los análisis estadísticos se utilizó el *software* SPSS System 9.0 (Statistical Package for the Social Sciences, 1999).

RESULTADOS

Características basales

La población del estudio comprendió 243 pacientes ingresados en Unidades Coronarias con diagnóstico de angina inestable.

La edad media de la población fue de $63,3 \pm 11,2$ años, la mayoría de sexo masculino (68,3%), hipertensión arterial 67,1%, diabetes 22,2%, dislipidemia 66,3%, tabaquismo 47,7%, angina crónica estable previa 39,1%, IAM previo 30,9%, angioplastia previa 11,1%, cirugía coronaria previa 10,3%. El 32,1% presentó infradesnivel o supradesnivel ST ≥ 1 mm (ST) y el 55,1% de los pacientes recibían AAS previa (AASp).

La mediana de PCR fue 0,5 mg/dl, rango intercuartilo 0,2-1,3 mg/dl; la troponina T fue $\geq 0,1$ ng/ml (TnT+) en el 23,6%.

En el grupo de pacientes cuyo valor de PCR estuvo en el tercio mayor se observó una incidencia más elevada de desnivel de segmento ST, con una tendencia no significativa a mayor antecedente de angina crónica y elevación de TnT (Tabla 1).

Tabla 1
Características basales de la población en estudio según valores de PCR

Variable n	PCR tercio 3 81	PCR tercio 1+2 162	p
Edad (media \pm DE) años	63,7 \pm 11,3	63,1 \pm 11,2	NS
Sexo masculino (%)	52 (64,2)	114 (70,4)	NS
Hipertensión arterial (%)	57 (70,4)	106 (65,4)	NS
Diabetes (%)	18 (22,2)	36 (22,2)	NS
Dislipidemia (%)	57 (70,4)	104 (64,2)	NS
Tabaquismo (%)	40 (49,4)	76 (46,99)	NS
Infarto de miocardio previo (%)	23 (28,4)	52 (32,1)	NS
AASp (%)	47 (58,0)	87 (53,7)	NS
Angina crónica estable (%)	38 (46,9)	57 (35,2)	0,08
Cirugía coronaria previa (%)	6 (7,4)	19 (11,7)	NS
Angioplastia coronaria previa (%)	8 (9,9)	19 (11,7)	NS
ECG sin cambios isquémicos (%)	25 (30,9)	75 (46,3)	NS
Inversión de ondas T (%)	19 (23,5)	42 (25,9)	NS
Desnivel ST > 1 mm (%)	37 (45,6)	45 (27,8)	0,006
Troponina T (ng/ml)*	0,010 (0,001-0,165)	0,010 (0,001-0,062)	0,07

* Valores expresados como mediana y rango intercuartilo 25-75%.

Los pacientes con AASp presentaron con mayor frecuencia antecedentes de IAM, angina crónica, revascularización coronaria o dislipidemia. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre el grupos con o AASp o sin ésta con respecto al desnivel del segmento ST, elevación de troponina T ni los valores de PCR (Tabla 2).

Evolución hospitalaria - análisis univariado

Recibieron tratamiento con aspirina el 99,2% de los pacientes, con betabloqueantes el 76,5%, con heparina

de bajo peso molecular el 49,8%, con heparina no fraccionada el 16,3% y con inhibidores de la GP IIb-IIIa el 4,5%.

Se realizó cinecoronariografía en 106 pacientes (43,6%), de los cuales el 34,0% presentaron enfermedad de tres vasos coronarios y/o tronco de coronaria izquierda, el 31,1% de dos vasos y el 33,0% de un vaso.

Presentaron muerte, IAM y/o angina refractaria durante el período hospitalario 27 pacientes (11,1%).

Las variables predictoras de evento combinado intrahospitalario en el análisis univariado fueron IAM

Tabla 2
Características basales de la población en estudio según AASp

Variable n	AASp 134	No AASp 109	p
Edad (media ± DE) (años)	64,3 ± 10,9	62,0 ± 11,6	NS
Sexo masculino (%)	98 (73,1)	68 (70,4)	NS
Hipertensión arterial (%)	91 (67,9)	72 (66,1)	NS
Diabetes (%)	35 (26,1)	19 (17,4)	NS
Dislipidemia (%)	103 (76,9)	58 (53,2)	< 0,001
Tabaquismo (%)	67 (50,0)	49 (49,0)	NS
IAMp (%)	61 (45,5)	14 (12,8)	< 0,001
Angina crónica estable (%)	60 (44,8)	35 (32,1)	< 0,05
Cirugía coronaria previa (%)	23 (17,2)	2 (1,8)	< 0,001
ATCp (%)	25 (18,7)	2 (1,8)	< 0,001
ECG normal (%)	61 (45,5)	39 (35,8)	NS
Inversión de ondas T (%)	29 (21,6)	32 (29,4)	NS
Desnivel ST > 1 mm (%)	44 (32,8)	38 (34,9)	NS
Troponina T (ng/ml) *	0,01 (0,001-0,07)	0,01 (0,001-0,11)	NS
PCR cuantitativa (mg/dl) *	0,5 (0,2-1,3)	0,5 (0,2-1,2)	NS
Troponina T > 0,1 ng/ml (%)	27 (21,4)	26 (26,3)	NS

* Valores expresados como mediana y rango intercuartilo 25-75%.

Tabla 3
Análisis univariado contra el punto final intrahospitalario

Variables numéricas				
N	Con evento 27	Sin evento 216	p	
Edad (años)	66,2 ± 10,3	62,9 ± 11,3	NS	
TnT ng/ml*	0,184 ± 0,287	0,088 ± 0,190	0,020	
PCR en mg/dl*	1,46 ± 3,1	1,29 ± 3,01	NS	
Variables discretas				
N	Con evento 27	Sin evento 216	OR (CI 95%)	p
Sexo masculino (%)	17 (63,0)	149 (69,0)	0,76 (0,33-1,75)	NS
HTA (%)	17 (63,0)	146 (67,6)	0,81 (0,35-1,87)	NS
Diabetes (%)	7 (25,9)	47 (21,8)	1,26 (0,50-3,15)	NS
Dislipidemia (%)	22 (81,5)	139 (64,4)	2,43 (0,88-6,69)	NS
Tabaquismo (%)	12 (44,4)	104 (48,1)	0,86 (0,38-1,92)	NS
IAMp (%)	15 (55,6)	60 (27,8)	3,25 (1,43-7,34)	0,005
CRMp (%)	7 (25,9)	18 (8,3)	3,85 (1,43-10,32)	0,013
AASp (%)	21 (77,8)	113 (52,3)	3,19 (1,23-8,21)	0,010
Desnivel ST (%)	14 (51,9)	68 (31,5)	2,3 (1,05-5,3)	0,04
TnT+ (%)	11 (42,3)	42 (21,1)	2,74 (1,17-6,40)	0,024

Los valores de las variables numéricas están expresados como media y desvío estándar.

* Para su análisis por medio de la prueba de la t, estas variables fueron sometidas a transformación logarítmica.

Tabla 4
Análisis univariado contra el punto final intrahospitalario según niveles de PCR.
Variables numéricas

N	PCR tercio 3		p	PCR tercio 1+2		p
	Con evento 9	Sin evento 72		Con evento 18	Sin evento 144	
Edad (años)	64,0 ± 12,0	63,7 ± 11,3	NS	67,3 ± 9,5	62,6 ± 11,3	NS
TnT ng/ml*	0,3 ± 0,4	0,1 ± 0,2	0,047	0,10 ± 0,15	0,07 ± 0,15	NS
PCR en mg/dl*	3,7 ± 4,7	3,2 ± 4,7	NS	0,33 ± 0,26	0,34 ± 0,23	NS
Variables discretas						
N	PCR tercio 3		p	PCR tercio 1+2		p
	Con evento 9	Sin evento 72		Con evento 18	Sin evento 144	
Sexo masculino (%)	4 (44,4)	48 (66,7)	NS	13 (72,2)	101 (70,1)	NS
HTA (%)	5 (55,6)	52 (72,2)	NS	12 (66,7)	9 (65,3)	NS
Diabetes (%)	4 (44,4)	14 (19,4)	NS	3 (16,7)	33 (22,9)	NS
Dislipidemia (%)	7 (77,8)	50 (69,4)	NS	15 (83,3)	89 (61,8)	NS
Tabaquismo (%)	4 (44,4)	36 (50,0)	NS	8 (44,4)	68 (47,2)	NS
IAMp (%)	4 (44,4)	19 (26,4)	NS	11 (61,1)	41 (28,5)	0,007
CRMp (%)	1 (11,1)	5 (6,9)	NS	6 (33,3)	13 (9,0)	0,009
AASp (%)	6 (66,7)	41 (56,9)	NS	15 (83,3)	72 (50,0)	0,005
Desnivel ST (%)	7 (77,7)	53 (73,7)	NS	7 (38,8)	38 (26,4)	NS
TnT+ (%)	5 (55,6)	19 (27,5)	NS	6 (35,3)	23 (17,7)	NS

Los valores de las variables numéricas están expresados como media y desvío estándar.

* Para su análisis por medio de la prueba de la t, estas variables fueron sometidas a transformación logarítmica.

previo, cirugía coronaria previa, AASp, desnivel del ST y TnT+ (Tabla 3).

El valor pronóstico de las distintas variables se analizó de acuerdo con el nivel de PCR. En el grupo de mayor nivel de PCR (tercilo 3), ninguna variable fue predictora de evento combinado. En los pacientes con niveles bajos de PCR (tercillos 1 y 2), el antecedente de infarto o cirugía coronaria y AASp se asociaron de un modo altamente significativo con el punto final primario (Tabla 4).

En el subgrupo con valores elevados de PCR (tercilo 3), los pacientes con AASp presentaron el 12,8% de muerte, infarto y/o angina refractaria contra el 8,8% en aquellos sin AASp (OR 1,5, IC 95% 0,4-6,5; p = 0,7). Por otro lado, en el subgrupo con PCR en tercillos 1 y 2 se observó una incidencia del triple punto final del 17,2% en aquellos pacientes con AASp y del 4,0% en el resto (OR 5,0, IC 95% 1,4-180; p = 0,005).

Análisis multivariado

Se realizó un modelo de regresión logística múltiple para la predicción del punto final primario intrahospitalario en toda la población, en el cual se incluyeron aquellas variables que fueron significativas en el análisis univariado: IAMp, cirugía coronaria previa, AASp, desnivel del ST, TnT+.

Los predictores independientes del evento combinado en dicho modelo fueron: IAMp (OR 3,3, IC 95% 1,4-7,9; p = 0,007), TnT+ (OR 2,4, IC 95% 1,0-5,9; p = 0,05) y desnivel del ST (OR 2,5, IC 95% 1,02-5,9, p

= 0,045) (Tabla 5). El tratamiento previo con aspirina no mostró valor pronóstico independiente (OR 2,1, IC 95% 0,7-6,1; p = 0,18).

En los pacientes con PCR en los tercillos 1 y 2 se efectuó un análisis similar, que incluyó las variables predictoras univariadas en este subgrupo: IAM previo, cirugía coronaria previa y AASp; la aspirina previa fue el único predictor independiente de eventos (OR 4,7, IC 95% 1,3-17,0; p = 0,02) (Tabla 6).

DISCUSION

El presente estudio demuestra que en una población de angina inestable el valor pronóstico de la aspirina previa se limita a los pacientes con los niveles de PCR más bajos y en ellos se mostró como el predictor independiente más potente de eventos hospitalarios. Estos da-

Tabla 5
Análisis multivariado para el punto final primario en etapa intrahospitalaria
Regresión logística múltiple (escalonado anterógrado)

Modelo 1			
Variable	OR	(IC 95%)	p
IAMp	3,3	(1,4-7,9)	0,007
TnT ³ 0,1 ng/ml	2,4	(1,0-5,9)	0,05
Cambios del ST	2,5	(1,02-5,9)	0,045

Tabla 6
Análisis multivariado para el punto final primario en etapa intrahospitalaria según niveles de PCR
Regresión logística múltiple (escalonado anterógrado)

Modelo 2: pacientes con PCR en terciles 1 y 2			
Variable	OR	(IC 95%)	p
AASp	4,7	(1,3-17,0)	0,02

tos refuerzan el concepto de una interrelación entre el uso de aspirina y los marcadores de inflamación.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda en el IAM y la AI. Es un marcador de inflamación y las concentraciones plasmáticas son predictoras de riesgo cardíaco, probablemente porque la inflamación está relacionada con la extensión de la necrosis. (21) Sin embargo, otros estudios demostraron que la PCR también predice riesgo en pacientes con troponina negativa, lo cual sugiere otros mecanismos no relacionados con la necrosis. (4, 22)

Una posibilidad es que la PCR prediga pronóstico porque es un marcador de un estado de inflamación crónica que lleva a la aterogénesis y predispone a la ruptura de placa. (1, 15, 23) Este mecanismo da una explicación plausible para la correlación entre PCR y riesgo cardíaco en individuos aparentemente sanos. (7, 24)

Kennon y colaboradores (17) comunicaron la existencia de asociación entre los niveles de PCR y eventos cardíacos futuros en pacientes con síndromes coronarios agudos no tratados previamente con aspirina, por lo que los autores postulan un efecto atenuante de la aspirina a través de la reducción de la lesión miocárdica y la respuesta inflamatoria de fase aguda. Por otro lado, Ridker y colaboradores (8) hallaron en individuos aparentemente sanos que la aspirina reduce eventos sólo en aquellos con PCR en el cuartilo superior. Estos hallazgos podrían ser consistentes con un efecto antiinflamatorio, pero en las dosis en que se utiliza la AAS para prevención de eventos cardíacos el beneficio más importante es la inhibición de la agregación plaquetaria, (14, 16, 25) dado que la actividad antiinflamatoria en estas dosis es insignificante.

En este sentido, se han realizado tres estudios prospectivos que han examinado si dosis bajas de AAS reducen los niveles séricos de PCR. (26-28) Ikonomidis y colaboradores (26) administraron 300 mg de AAS diarios durante 3 semanas o placebo a 40 hombres con enfermedad coronaria. Los niveles de PCR fueron significativamente menores luego del tratamiento con AAS. Feng y colaboradores (27) trataron 32 hombres sanos con 325 mg u 81 mg de AAS diarios durante 7 días, sin hallar efectos de ambas dosis sobre los niveles de PCR.

Feldman y colaboradores (28) trataron 57 pacientes aparentemente sanos con 81 mg o 325 mg diarios,

81 mg o 40 mg cada 3 días, durante 31 días y observaron disminución de la concentración de tromboxano B2, pero no de la PCR.

Más allá de la falta de evidencia consistente respecto de un posible efecto antiinflamatorio de la AAS, es claro que existe una interacción entre éste y los niveles de PCR, dado que el uso previo de AAS posee la capacidad de interferir con el valor predictivo de la PCR en el ya citado estudio (17). Por otro lado, en nuestro estudio observamos que el valor pronóstico del tratamiento previo con AAS se concentró en pacientes con PCR en rangos más bajos.

Una explicación alternativa es que los pacientes tratados previamente con AAS que se presentan con un síndrome coronario agudo constituyan un grupo seleccionado en los cuales el accidente de placa posea diferentes características cualitativas. En el estudio de García Dorado y colaboradores (16) se observó una progresión hacia formas más leves de presentación de los síndromes coronarios agudos con el uso previo de aspirina y en la serie de Kennon y colaboradores (17) se observó una elevación menor de la troponina en los pacientes con aspirina previa, lo cual sugiere que el fracaso del agente en algunos pacientes es sólo parcial y que la aspirina podría tener la capacidad de atenuar la severidad del proceso trombótico subyacente. Sin embargo, en nuestra población no observamos dicha asociación.

Se ha demostrado que este grupo de pacientes tiene peor pronóstico en el corto y el mediano plazos a pesar una probable presentación inicial menos severa (25, 29) y esto sugiere la existencia de elementos fisiopatológicos adicionales que marcan pronóstico. Los resultados de nuestro trabajo refuerzan esta línea de hipótesis, por lo que es posible que en los pacientes con AASp y PCR en rango bajo la progresión del accidente de placa hacia un evento coronario se deba a otros componentes cualitativos de la placa diferentes de la inflamación, o que la progresión del proceso inflamatorio finalmente ocurra pero en un lapso posterior a raíz de la atenuación por la aspirina.

Limitaciones del estudio

La utilización del dosaje de PCR entre las 8 y las 24 horas y el hecho de no contar con dosajes previos al alta nos impidió identificar a más pacientes que pudieran elevar este marcador luego del síndrome coronario agudo como expresión de actividad inflamatoria. (5)

La ausencia de seguimiento no nos permitió analizar la interacción entre aspirina previa y niveles de PCR en el mediano y el largo plazos.

No se realizó análisis de regresión logística múltiple en el tercio 3 de PCR, dada la baja incidencia de evento combinado.

CONCLUSIONES

Existe una interacción entre los niveles de PCR y el tratamiento previo con aspirina. El valor pronóstico

independiente del tratamiento previo con aspirina se limita a los pacientes con valores de PCR más bajos. Por el contrario, no hubo relación entre los valores de TnT y el tratamiento previo con aspirina.

SUMMARY

Prognostic value of prior aspirine use is modified by c-reactive protein but not by troponin t levels in unstable angina patients

Objective

To evaluate the association between CRP / TnT levels and prior aspirin administration in patients (pts) with unstable angina (UA).

Methods

In a multicentre study 243 consecutive patients admitted to Coronary Unit with UA were included. Blood samples were obtained for CRP and TnT measurements 8-24 hours after the last painful episode. CRP values when ≥ 1.0 mg/dl (third tercile) were considered elevated (CRP+). Endpoint (EP) was the in-hospital incidence of death, myocardial infarction and/or refractory angina.

Results

Mean age 63.0 ± 11.0 years, 68.3% male patients, ST-segment deviation (STd) 32.1%, TnT + 37.4%, pASA 55.1%, EP 11.1%. CRP levels were similar in pts with or without pASA. The pASA patients had higher EP rate (15.7% vs. 5.5%; $p < 0.05$, OR 3.2, IC 95% 1.2-8.2), but this difference was not significant after adjusting for TnT, STd, age and prior MI. OR for EP of pASA was 1.5 (CI 95% 0.4-6.5) in CRP+ pts, and 5.0 (CI 95% 1.4-18.0; $p < 0.01$) in CRP- pts. In the second group of pts, pASA was the only independent predictor of EP in a logistic regression model after adjusting for age, prior MI, prior CABG, diabetes, STd, and TnT elevation (OR for pASA 4.7, CI 95% 1.3-17.0, $p = 0.02$). No association was observed between CRP values and EP (pts with EP: CRP 1.46 ± 3.1 mg/dl, pts without EP: CRP 1.29 ± 3.01 mg/dl, $p = ns$).

Conclusion

The prognostic value of pASA is modified by CRP values: pASA is independently associated to a worse prognosis only in patients with lower CRP values at presentation.

Key words: aspirin, C Reactive Protein, inflammation, unstable angina

Agradecimientos

Agradecemos especialmente a la Dra. Silvia Quiroga por su colaboración en la realización de las determinaciones bioquímicas y a la Srta. Angeles Zanotti por su contribución en la realización de los manuscritos.

BIBLIOGRAFIA

- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
- Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. Circulation* 1997;96:4204-10.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuszi 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.

- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.

- Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuszi 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.

- Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061-5.

- Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.

- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.

- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.

- García-Moll X, Zouridakis E, Cole D, Kaski JC. C-reactive protein in patients with chronic stable angina: differences in baseline serum concentration between women and men. *Eur Heart J* 2000;21:1598-1606.

- Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.

- No authors listed. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.

- No authors listed. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ* 1994;308:81-106.

- No authors listed. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.

- Danesh J, Wincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.

- García-Dorado D, Theroux P, Tornos P, Sambola A, Oliveras J, Santos M, et al. Previous aspirin use may attenuate the severity of the manifestation of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1995;92:1743-8.

- Kennon S, Price CP, Mills PG, Ranjadayalan K, Cooper J, Clarke H, et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1266-70.

- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-8.

- Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Kennedy JW, Schloss M, Tristani F, et al. Exercise stress testing. Correlations among history of angina, ST-segment response and prevalence of coronary-artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *N Engl J Med* 1979;301:230-5.

- Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410-4.

- Rebuszi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with

unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:715-9.

22. de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999;42:240-5.

23. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.

24. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.

25. Tajer C, Hirschson Prado A, Castagnino J, Altman R, Barrero C, Salzberg S y col. ¿Fracaso antiinflamatorio, antitrombótico o sesgo clínico? Aspirina previa y evolución en la angina inestable: estudio

fisiopatológico. *Rev Argent Cardiol* 1999;67:137-47.

26. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999;100:793-8.

27. Feng D, Tracy RP, Lipinska I, Murillo J, McKenna C, Tofler GH. Effect of short-term aspirin use on C-reactive protein. *J Thromb Thrombolysis* 2000;9:37-41.

28. Feldman M, Jialal I, Devaraj S, Cryer B. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2036-41.

29. Santopinto J, Gurfinkel EP, Torres V, Marcos E, Bozovich GE, Mautner B, et al. Prior aspirin users with acute non-ST-elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparin. *Am Heart J* 2001;141:566-72.

APENDICE

Listado de centros de e investigadores Grupo DIC (Desarrollo e Investigación en Cardiología)

CEMIC: J. Fuselli, J. Guetta, C. Boissonnet.
Hospital Argerich: G. Marambio, G. Cestari, A. Piombo.
Hospital Fernández: K. Crotto, S. Salzberg.
Clínica Bazterrica: C. Barrero, E. Fairman.
Clínica del Sol: J. Gagliardi.

ICB.: A. Alves de Lima, R. Guglielmone.
Clínica Suizo-Argentina: M. Bruno, C. Bruno.
Policlínico Bancario: A. Larraburu, G. Coqui.
Centro Gallego: A. Marinisco.
Hospital Rivadavia: E. Dominé, A. Hirschson.

PAGINA WEB DE LA SOCIEDAD

Visite la página web de la Sociedad Argentina de Cardiología www.sac.or.ar

Información Institucional. Congresos. Actividades Científicas. Consejos y Distritos Regionales. Actualizaciones. Cursos a distancia. Revista Argentina de Cardiología (formato .pdf)

La SAC emite quincenalmente un boletín de novedades por correo electrónico, con resúmenes y comentarios bibliográficos y noticias institucionales. Para recibir este servicio Ud. puede actualizar su dirección de e-mail enviando un mensaje al Area de Recursos Institucionales ari@sac.org.ar