

Empleo de la proteína C reactiva en la estratificación de riesgo de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST: ¿medición cuantitativa al ingreso, al alta o determinaciones seriadas?

ERNESTO FERREIROS

La teoría inflamatoria acerca del desarrollo y la progresión de la enfermedad vascular aterosclerótica no es nueva, sino que fue postulada por Virchow en el siglo XIX. (1) Como muchas ideas, el "retorno" de ellas suele ser motivado por nuevos hallazgos dentro de sus postulados. (2, 3) En la aterosclerosis estamos descubriendo (¿o en realidad redescubriendo?) que el accionar de los factores de riesgo coronario tradicionales y de otros tal vez no tan tradicionales (léase nuevos factores o marcadores de riesgo) para generar el desarrollo y la progresión de la enfermedad aterosclerótica, se ejerce a través de mecanismos que implican reacciones inflamatorias localizadas a nivel de la pared vascular, la luz vascular y también a nivel de la circulación sistémica. (4, 5) Es por ello que actualmente y de acuerdo con la elegante definición del profesor R. Ross, la aterosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria. (6)

~Cual es el sentido de emplear mediciones de proteína C reactiva (PCR) en la enfermedad aterosclerótica? La PCR es un reactante de fase aguda que constituye un marcador inespecífico de la existencia de inflamación en el organismo. Existe evidencia proveniente de estudios prospectivos de cohortes de que la medición de niveles elevados de este marcador en ausencia de todo otro posible mecanismo responsable de su elevación parecería que se correlaciona con el riesgo de desarrollo y progresión de la enfermedad aterosclerótica coronaria y periférica. (7) La progresión de la aterosclerosis coronaria subyacente al cuadro clínico del paciente es el principal factor responsable del desarrollo de los eventos isquémicos recurrentes que presentan los pacientes durante la fase subaguda de los síndromes coronarios agudos. (8) Con la finalidad de identificar un marcador de actividad inflamatoria que resultara de

utilidad para identificar pacientes en mayor riesgo de presentar eventos isquémicos recurrentes se han evaluado la PCR y otros marcadores de actividad inflamatoria en estudios clínicos. La PCR ha recibido preferencia sobre otros marcadores de actividad inflamatoria debido a su mayor "utilidad y disponibilidad clínica". La PCR puede medirse con mayor facilidad y confiabilidad que otros marcadores por su mayor vida media, los métodos para su medición se encuentran validados y frecuentemente están disponibles en los centros médicos; asimismo, su determinación es de menor costo respecto de otros marcadores de inflamación. (7)

~Por qué estudiar el empleo de nuevos marcadores en pacientes con síndromes coronarios agudos?

Numerosos trabajos y revisiones de publicación reciente nos han demostrado y han resaltado la heterogeneidad fisiopatológica existente entre los pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. (9) Se ha objetivado la existencia de diferentes mecanismos fisiopatológicos (no mutuamente excluyentes) como responsables del desarrollo clínico de síndromes coronarios inestables:

1. Oclusión trombótica coronaria aguda o subaguda asociada o no con embolización distal de fragmentos del trombo mayor (el mecanismo más frecuentemente involucrado, ya sea en forma aislada o en combinación).
2. Vasoespasmo coronario ("oclusión dinámica" asociada con disfunción del endotelio).
3. Oclusión vascular mecánica progresiva total o subtotal, asociada o no con circulación colateral.
4. Inflamación de la pared vascular que generaría en las placas ateroscleróticas una vulnerabilidad mayor y la propensión a la erosión, fisura o ruptura. Acerca del origen de la infla-

macion se ha planteado la hipotesis de la existencia de varios mecanismos diferentes, que no serfan excluyentes:

- a) Inflamacion secundaria al accionar de los factores de riesgo que tradicionalmente son responsables del desarrollo de la aterosclerosis (actuarian a traves de la genesis de disfuncion endotelial como mecanismo primario).
 - b) Infecciones crónicas que actuarian como mecanismo de potenciacion de las reacciones inflamatorias desencadenadas por los factores de riesgo tradicionales o que generarian *per se* reacciones inflamatorias en placas ateroscleróticas preexistentes.
 - c) Fenomenos intrinsecos de autoinmunidad asociados con determinados genotipos y/o con determinadas exposiciones.
5. Incremento del consumo de oxigeno miocardico en territorios irrigados por arterias coronarias con lesiones fijas significativas subyacentes (angina inestable secundaria).

Esta heterogeneidad fisiopatologica del sindrome coronario inestable es un hecho que no debe ser olvidado y que es de primordial importancia en el momento de estratificar el riesgo de desarrollar eventos en el corto y en el largo plazo y en el momento de efectuar la toma de decisiones y la eleccion de la estrategia terapeutica para aplicar en cada paciente. (9) Es por este motivo que varios grupos de destacados investigadores han concentrado los esfuerzos en el hallazgo de marcadores no invasivos y confiables que permitan conocer el fenomeno fisiopatologico subyacente a nivel de la pared vascular injuriada en cada caso particular de sindrome coronario inestable. El objetivo de esta aproximacion es que con la identificacion de los mecanismos fisiopatológicos involucrados podríamos estar en condiciones de efectuar tratamientos individualizados de mayor eficacia terapeutica y podriamos evitar una generalizacion innecesaria de tratamientos. Varios ensayos de evaluation pronostica en pacientes con angina inestable comunicados recientemente nos han demostrado que el estudio no invasivo de los marcadores de injuria y/o necrosis miocardica minima (troponinas) y la evolution de los reactantes de fase aguda (proteina C reactiva) resultan de utilidad para interpretar y elucidar los fenomenos fisiopatológicos subyacentes en cada paciente. (10)

Como se ha expresado esto en los estudios? Los niveles elevados de troponinas constituyen marcadores de una carga mayor y/o amenaza trombotica y conllevan un riesgo mayor de desa-

rollar una oclusión coronaria total junto con microembolizaciones distales, principalmente durante la fase aguda del sindrome coronario inestable. (5, 10) En este contexto fisiopatologico pareciera apropiado intensificar el tratamiento antiplaquetario y anticoagulante para controlar y pasivizar el componente trombótico predominante en la placa injuriada. El hallazgo de que el beneficio terapeutico del tratamiento con antiagregantes y anticoagulantes potentes se concentra en aquellos pacientes con niveles elevados de troponinas apoya lo anteriormente citado. (10)

¿Cual es el significado de un nivel elevado de PCR? Los niveles de PCR parecerfa que se correlacionan con el riesgo de desarrollo y progresion de la enfermedad aterosclerótica. (4, 7) Por ello pareciera lógico razonar que un marcador de la severidad de la actividad inflamatoria en respuesta a las noxas o factores de riesgo tradicionales pueda otorgar valor predictivo adicional a la simple determinación de la existencia de dichas noxas o marcadores en el paciente. (4) Es por ello que se ha planteado la hipotesis y comprobado que el hallazgo de niveles elevados de proteina C reactiva se vincula fisiopatologicamente con la existencia de disfuncion endotelial e inflamacion de la pared vascular coronaria e incluso a nivel vascular sistémico. (4, 11, 12) Por lo tanto, seria esperable que la existencia de niveles elevados de PCR se asocien con la progresion de la enfermedad en aquellos pacientes con aterosclerosis preexistente y en forma ulterior con el desarrollo de nuevos eventos isquémicos recurrentes. (8) Esta hipotesis ha recibido sustento en los resultados de varios estudios con seguimientos de mediano y largo plazo. (13-15) En los pacientes sin antecedentes cardiovasculares, los niveles elevados podrian vincularse al desarrollo de aterosclerosis y tambien con el desarrollo ulterior de eventos isquémicos. Esta hipotesis tambien ha recibido fuerte apoyo en los trabajos de cohortes de pacientes presumiblemente "sanos". (3, 16)

¿Que nos falta conocer de la PCR para recomendar su empleo de rutina?

Los requerimientos para considerar un marcador clinico de utilidad para su empleo como indicador de riesgo se han definido por consenso: (10)

1. Que se cuente con un metodo de medicion estandarizado (medicion repetible, confiable, exacta, etc.),
2. Que la information en apoyo de su utilidad sea proveniente de estudios prospectivos y que sea consistente a lo largo de multiples estudios (validacion, extrapolación, generalization), y
3. Que su valor pronóstico y utilidad clinica demuestren que pueden incrementarse a los apor-

tados por la evaluación clínica y los marcadores de riesgo tradicionales (incremento significativo del valor predictivo en forma estadística y clínicamente relevante en comparación con el enfoque tradicional).

La PCR se encuentra en camino de alcanzar dichos criterios y la recomendación de su empleo para evaluar la propensión al desarrollo de eventos cardiovasculares por desarrollo y/o progresión de la enfermedad aterosclerótica subyacente parece estar cercana a la aceptación por parte de la comunidad médico-científica, pero aun restan algunos puntos por aclarar.

¿De qué nivel umbral estamos hablando para considerarla elevada en cada contexto? En los estudios de prevención primaria y también en los estudios efectuados en pacientes con eventos cardiovasculares (pre)existentes que se han efectuado con este marcador se han empleado diferentes métodos de medición y diferentes puntos de corte para diferenciar pacientes sanos de los enfermos, o para diferenciar pacientes de alto riesgo de los de bajo riesgo. (3, 10, 13-16) Otro aspecto por resolver es el empleo de diferentes criterios acerca de cómo establecer el mejor valor de corte para emplear. Este es uno de los principales aspectos por resolver antes de poder avanzar en la consideración del empleo de rutina de la PCR. Una limitante para la aplicación de este marcador es que aun cuando la PCR demostrara que es un factor de riesgo adicional o un marcador pronóstico incremental, su empleo debería limitarse a aquellos pacientes que no presentan ninguna otra causa posible que motivara su elevación (todas las investigaciones se han realizado considerando este criterio).

El trabajo de Fairman y colaboradores (17) constituye un análisis efectuado en 106 pacientes enrolados con diagnóstico de angina inestable e infarto sin onda Q. Los autores buscaron determinar si era mejor para identificar el pronóstico alejado una medición única al ingreso o dos mediciones seriadas de PCR efectuadas al ingreso y a las 48 horas de evolución (curva). Luego de un seguimiento de 90 días, los autores observaron que los cambios ECG, la función ventricular y la PCR eran los únicos marcadores para identificar pacientes en riesgo de desarrollar eventos, considerando una tasa de eventos acumulativa (eventos hospitalarios desarrollados luego de las 48 horas sumados a los eventos ocurridos luego del alta). De manera sorprendente, en este trabajo, los niveles elevados de troponina no identificaron pacientes en mayor riesgo de desarrollar eventos. Los autores adjudican este hecho al azar debido al reducido número de la muestra poblacional es-

tudiada y este hecho es una limitante importante que los autores reconocen y que dificulta la realización de un análisis en profundidad acerca de la existencia de un valor pronóstico incremental "real" de la curva de PCR en comparación con el empleo de los otros marcadores de reconocido valor clínico. Se ha demostrado anteriormente la correlación de los marcadores de necrosis con patrones ascendentes de PCR. (10, 13) En el trabajo de Fairman y colaboradores este hecho se manifiesta en la mayor proporción de valores de troponina positivos observados en los pacientes que presentan curva ascendente de los niveles de PCR. Por este hecho, los trabajos desarrollados sobre este tema con la finalidad de generar hipótesis, con inclusión de muestras poblacionales de tamaños reducidos, habitualmente han separado los pacientes con necrosis miocárdica de los pacientes con angina inestable "pura" para proceder a su análisis diferenciado. (2, 10, 13, 14) En el presente trabajo ambas poblaciones se han analizado en conjunto y esto constituye otro factor que dificulta el análisis. Sin embargo, la hipótesis que los autores elevan para la consideración de los lectores resulta interesante y merece que se analice con mayor detalle.

En un trabajo publicado anteriormente, que desarrollamos durante mi formación de posgrado en el Hospital Italiano de Buenos Aires, pudimos observar la existencia de variaciones en los niveles de PCR durante la fase aguda de la angina inestable "pura" (nuestro estudio excluyó los infartos sin onda Q). (14) Dichas variaciones se asociaron en forma directa con el pronóstico de los pacientes evaluados y nos permitió plantear la hipótesis acerca de la existencia de dos patrones de evolución de la PCR durante la fase aguda de la angina inestable "pura"; un "patrón benigno" constituido por niveles bajos persistentes o una evolución descendente de la PCR durante la evolución hospitalaria y un "patrón maligno o adverso" constituido por aquellos pacientes con niveles elevados de PCR en forma persistente o con una evolución ascendente durante la etapa hospitalaria. Este hecho también ha sido observado por el grupo de la Universidad Católica de Roma y en el presente trabajo por Fairman y colaboradores. (2, 13, 17)

~Deben emplearse entonces determinaciones seriadas de PCR? En la práctica clínica diaria fuera del contexto de una investigación resulta muy difícil la toma de múltiples muestras para medir un solo marcador. Por este motivo es que, pese al reconocido valor que varios grupos de investigadores destacados han otorgado a la evolución de los niveles de PCR en los pacientes con angina inestable, se ha promovido arbitrariamente

to el empleo de una medición única de PCR con la finalidad de facilitar la conducta diaria y simplificar la aplicación del marcador en la cabecera del paciente. La siguiente pregunta que cabe es: ¿la medición debe ser al alta o al ingreso? En un trabajo de revisión publicado por el grupo investigador "pionero" en el tema (13) se ha concluido que la determinación al alta o en fase subaguda, que permite observar mejor el "patrón evolutivo" de PCR, pareciera que brinda mejor información pronóstica respecto de la medición al ingreso. Sin embargo, en dicho trabajo también se resalta que, debido a la tendencia creciente a la aplicación de tratamientos invasivos precoces que alteran los niveles de PCR, y a los fines de simplificar aún más el manejo médico y hacer práctico el empleo del marcador, la determinación de la PCR al ingreso, cuyo valor pronóstico también se encuentra validado, tal vez sea preferible a los fines de generalizar el empleo de la PCR, con la recomendación, en caso de que sea posible, de reevaluar el nivel plasmático durante la fase subaguda posterior.

Un aspecto que debe recordarse es que aun no se ha identificado con certeza la existencia de un tratamiento específico y efectivo para este cuadro de "inflamación" asociado con niveles elevados de PCR, aunque en análisis retrospectivos se ha demostrado que el tratamiento con aspirina y también con estatinas podrían resultar de utilidad debido a que han obtenido reducción de los niveles de PCR y de la incidencia de eventos isquémicos nuevos o recurrentes. (3, 13) Estos hallazgos aun aguardan su confirmación definitiva.

Deberán desarrollarse nuevas experiencias confirmatorias antes de concluir que estos marcadores resultaran de utilidad y que podrían constituir una "gula" adecuada para la selección de tratamientos y/o estrategias terapéuticas.

Para finalizar, deseo compartir algunos interrogantes y reflexiones:

1. ¿Cómo funcionarían los marcadores en el "mundo real" considerando *todo* el territorio de la Argentina?
2. ¿Darán los nuevos marcadores la misma utilidad en los grupos de pacientes excluidos de los estudios clínicos?
3. ¿Qué estrategias de tratamiento diferenciales serán las que deban plantearse en cada grupo de pacientes identificado Q, tratamiento médico intensivo?, ¿estrategias de manejo invasivas?, ¿Zotras?)?
4. ¿Cuáles serán los costos, la disponibilidad y la relación costo-eficacia de los marcadores para su aplicación en nuestro medio? ¿Serán una herramienta disponible y de aplicación reproducible?

La ciencia tiene por objetivo final relacionar ideas y hechos para reducir el caos y permitir el progreso en base a la aplicación de la fantasía, la innovación y la creatividad. El tiempo y nuevas experiencias científicas nos enseñarán y clarificarán progresivamente el panorama, aportándonos la información comparativa necesaria que nos permita establecer el papel que debe desempeñar cada uno de los indicadores de riesgo dentro del modelo predictivo general empleado en la práctica médica cotidiana (clínica + ECG) y cómo pueden o deben ser utilizados todos o algunos de estos marcadores en conjunto con la clínica y el ECG para mejorar la identificación de pacientes en alto riesgo de desarrollar eventos coronarios.

BIBLIOGRAFIA

1. Virchow R. Cellular pathology. London: John Churchill; 1858.
2. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR y col. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
3. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ y col. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-1014.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
5. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
6. Ross R. Atherosclerosis- An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
7. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403-411.
8. Chen L, Chester MR, Redwood S y col. Angiographic stenosis progression and coronary events in patients with "stabilized" unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 2319-2324.
9. Braunwald E. Unstable angina: An etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98:2219-2222.
10. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW y col. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina) 2002.
11. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I y col. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106: 1439-1441.
12. Verma S, Wang CH, Li SH y col. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106:913-919.
13. Biasucci LM, Liuzzo G, Colizzi C y col. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease. *Ital Heart J* 2001; 2: 164-171.
14. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R y col. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100: 1958-1963.
15. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A y col, for the FRISC study

- group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-1147.
16. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE y col. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
 17. Fairman E, Mauro V, Fuselli J y col. Valor pronostico de una curva de PCR en los sindromes isquemicos agudos sin supradesnivel del ST. *Rev Argent Cardiol* 2002; 70: 352-357.
 18. Morrow DA, Rifai N, Antman AN y col. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently or in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11 substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.