



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

Valor pronóstico de la proteína C reactiva en los pacientes con infarto agudo del miocardio sometidos a intervencionismo coronario percutáneo

Prognostic value of C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention

Clara Saldarriaga, MD.^(1,2,3); Juan D. Ramírez, MD.⁽³⁾; María C. Cardona, MD.⁽³⁾; Gloria Franco, M.Sc.⁽¹⁾.

Medellín, Colombia.

INTRODUCCIÓN: la proteína C reactiva (PCR) es un predictor de eventos cardiovasculares, cuya relación con la muerte, el reinfarto o la revascularización luego del implante de *stent* en pacientes con síndrome coronario agudo, es un tema de investigación actual.

OBJETIVO: evaluar el valor pronóstico de la proteína C reactiva (PCR) en pacientes con síndrome coronario agudo que se llevaron a intervencionismo percutáneo.

METODOLOGÍA: estudio retrospectivo en el que se comparó muerte, reinfarto o revascularización en 1, 6 y 12 meses después del intervencionismo percutáneo en el grupo de PCR baja (menor a 5 mg/L) vs. PCR alta (mayor o igual a 5). Se aplicaron pruebas paramétricas para la comparación de dos medias (T de student) y Chi-cuadrado de Pearson.

RESULTADOS: se incluyeron 103 pacientes con síndrome coronario agudo, 60,2% con infarto sin elevación del ST y 41 con infarto con elevación del ST; la edad promedio fue 65, 4 ± 12,4 años y el valor promedio de la PCR de 7,7 ± 8,7 mg/L. No se encontraron diferencias respecto al MACE 1, 6 y 12 meses; se observó una tendencia no significativa a mayor muerte e infarto a seis meses y a revascularización e infarto a los doce meses en el grupo de PCR alta.

CONCLUSIÓN: los resultados sugieren una tendencia no significativa al aumento de los desenlaces cardiovasculares adversos en los pacientes con implante de *stent* por síndrome coronario agudo que tenían PCR alta.

PALABRAS CLAVE: proteína C-reativa, infarto del miocardio, pronóstico, muerte, revascularización miocárdica.

INTRODUCTION: C-reactive protein (CRP) is a predictor of cardiovascular events, whose relationship with death, reinfarction or revascularization after stent implantation in patients with acute coronary syndrome, is a topic of current research.

OBJECTIVE: to evaluate the prognostic value of C-reactive protein (CRP) in patients with acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary intervention.

Clínica Cardiovascular Santa María, Universidad de Antioquia. Sección de Cardiología.
Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín-Colombia.

(1) Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín, Colombia.

(2) Sección de Cardiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

(3) Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dra. Clara Saldarriaga, Clínica Cardiovascular Santa María. Calle 78B No. 75-21. Teléfono: (57-4) 4 45 40 00. Correo electrónico: clarais@une.net.co

Recibido: 24/01/2011. Aceptado: 19/08/2011.

METHODS: retrospective study, comparing death, reinfarction or revascularization at 1, 6 and 12 months after percutaneous coronary intervention in the group of low CRP (below 5 mg / L) vs. High CRP (greater than or equal to 5). Parametric tests were applied for comparing two means (Student t test) and Pearson Chi-square.

RESULTS: we included 103 patients with acute coronary syndrome, 60.2% with myocardial infarction with non-ST-elevation and 41 with myocardial infarction with ST elevation; mean age was 65, 4 ± 12.4 years and the average value of the PCR was 7.7 ± 8.7 mg / L. There were no differences regarding MACE 1, 6 and 12 months; we observed a nonsignificant trend toward higher death and infarction at six months and toward revascularization and myocardial infarction at twelve months in the high CRP group.

CONCLUSION: the results suggest a nonsignificant trend to increased adverse cardiovascular outcomes in patients with stent implantation for acute coronary syndrome who had high CRP.

KEYWORDS: C-reactive protein, myocardial infarction, prognosis, death, myocardial revascularization.

(Rev Colomb Cardiol 2011; 18: 268-272)

Introducción

La enfermedad cardiaca isquémica continúa siendo la principal causa de muerte en el mundo y en Colombia (1), ya que de acuerdo con el Ministerio de la Protección Social, la tasa atribuible a la enfermedad coronaria fue de 107,3 por 100.000 habitantes en personas de 45 años a 64 años y de 867,1 por 100.000 en personas mayores (1). No obstante, los grandes avances en intervencionismo permiten que cada vez sean más los pacientes que se llevan a angioplastia más implantación de *stent* en el contexto de un síndrome coronario agudo en el cual existe un componente de respuesta inflamatoria individual que se plantea en la literatura como un posible factor relacionado con desenlaces cardiovasculares adversos (2, 3). En tal sentido, la proteína C reactiva (PCR), es un reactante de fase aguda producido por los hepatocitos en respuesta a la estimulación por citoquinas, principalmente interleukina 6, que se encuentra elevado en múltiples estados proinflamatorios, entre ellos en el infarto agudo del miocardio, y se ha indentificado como un elemento que predice eventos cardiovasculares en pacientes con y sin enfermedad coronaria (4, 5). Por tal motivo, su relación con la aparición de muerte, reinfarto o revascularización luego de la implantación de *stent* en pacientes con síndrome coronario agudo, es un tema de investigación actual (6-8). Hasta la fecha la mayoría de estudios se enfocan en valorar el riesgo de restenosis intra-*stent* y unos pocos valoran el riesgo de muerte, infarto o revascularización (MACE) después de un infarto agudo del miocardio.

El estudio que se presenta tiene como objetivo evaluar el valor pronóstico de la PCR en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervencionismo percutáneo.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo llevados a angioplastia e implantación de *stent* coronario desde enero de 2006 a noviembre de 2009 y que tuvieran una medición de PCR por el método de inmunofrecuencia a punto final *vitro s crp*[®](9) durante las primeras 48 horas del procedimiento intervencionista.

Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos con antecedentes de enfermedades inflamatorias como lupus, artritis reumatoidea o enfermedad inflamatoria intestinal por su efecto sobre los valores de PCR, el tratamiento con esteroides al momento de la intervención y la incapacidad de obtener información respecto a los desenlaces cardiovasculares durante los doce meses posteriores al procedimiento.

Metodología

Estudio retrospectivo, descriptivo, en el que se compararon dos poblaciones con infarto agudo del miocardio diferenciándolas según el valor de la PCR. Se contactaron por medio de llamadas telefónicas y se revisaron las respectivas historias clínicas de la institución. Los pacientes se clasificaron en dos grupos según si el resultado de la proteína C reactiva era menor vs. mayor o igual a 5 mg/L (PCR baja, PCR alta respectivamente).

El objetivo principal fue describir los valores de la proteína C reactiva de la población con síndrome coronario agudo que se llevó a intervencionismo y describir la ocurrencia de MACE (muerte, reinfarto o

revascularización repetida) uno, seis y doce meses después del intervencionismo percutáneo en el grupo de PCR baja vs. PCR alta; así mismo, se evaluaron cada uno de los desenlaces por separado.

Se realizó muestreo por conveniencia y por esta razón no se calculó el tamaño de muestra ni el poder estadístico. Se aplicaron pruebas paramétricas para comparación de dos medias (T de student) y Chi-cuadrado de Pearson para medir la asociación entre variables categóricas. Se consideró como significancia estadística el valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 103 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo; 60,2% con infarto sin elevación del ST y 41 con infarto con elevación del ST. La edad promedio fue de 65, $4 \pm 12,4$ años, 62% eran de género masculino y 30,1% tenía antecedente previo de enfermedad coronaria. 62,1% tenía antecedente de hipertensión arterial, 27,2% de diabetes, 45,6% de dislipidemia y 45,6 correspondía a fumadores activos (Tabla 1). No se encontraron diferencias significativas en los factores de riesgo cardiovasculares entre los dos grupos, a excepción del antecedente de dislipidemia que fue más frecuente en el grupo con PCR baja (Tabla 1). 40% de los pacientes con infarto con elevación del ST se ubicaban en clasificación I de Killip y Kimball, 5,8% en II - III y 8% en IV (10).

El valor promedio de la PCR fue $7,7 \pm 8,7$ mg/L; al clasificar tomando como punto de corte menor a 5 mg/dL o mayor o igual a 5 (en baja y alta respectivamente) se encontró que 48,5% tenía PCR menor a 5 mg/dL y 51,5% mayor o igual a 5 mg/dL. El MACE a uno, seis y doce meses para el grupo de PCR baja vs. alta fue 11,3% vs. 8% ($p < 0,56$), 15,1% vs. 14% ($p < 0,87$) y 22% vs. 20% ($p < 0,7$) sin diferencias significativas entre los grupos (Tabla 2).

Tabla 1.
FACTORES DE RIESGO

Variable	General	PCR baja	PCR alta	Valor de p
Hipertensión arterial	62,1%	67,9%	56%	0,21
Diabetes	27,2%	30,2%	24%	0,48
Dislipidemia	45,6%	56,6%	34%	0,021
Tabaquismo	45,6%	37,7%	54%	0,098
Enfermedad coronaria previa	30,1%	35,8%	24%	0,19

Tabla 2.
PORCENTAJE DE EVENTOS A UNO, SEIS Y DOCE MESES

Desenlace	PCR baja(%)	PCR alta(%)	p
Infarto mes 1	5,7	4	0,69
Muerte mes 1	5,7	4	0,69
Revascularización mes 1	1,9	0	0,32
MACE mes 1	11,3	8	0,56
Infarto mes 6	7,5	8	0,9
Muerte mes 6	7,5	10	0,66
Revascularización mes 6	1,9	0	0,32
MACE 6	15,1	14	0,87
Infarto mes 12	7,5	8	0,9
Muerte mes 12	15,1	14	0,87
Revascularización mes 12	1,9	2	0,96
MACE mes 12	22	20	0,7

Discusión

Como bien se indicó, la PCR es un reactante de fase aguda producido por los hepatocitos en respuesta a la estimulación por citoquinas, principalmente la interleukina 6 (11), que se halla elevada en múltiples estados proinflamatorios, entre ellos el infarto agudo del miocardio (12). En este aspecto los resultados de este estudio coinciden con lo reportado previamente en la literatura dado que se encontró que el promedio del valor de la PCR fue de 7,7 mg/L. Este valor elevado de la proteína C reactiva es un indicador de severidad de la enfermedad aterosclerótica y se ha relacionado en estudios poblacionales con la presencia de factores de riesgo tradicionales para enfermedad coronaria, razón suficiente para plantear su relación con eventos cardiovasculares futuros (12, 13).

De otro lado, en la actualidad se discute su papel en la identificación de individuos en alto riesgo de presentar desenlaces adversos luego de sufrir un síndrome coronario agudo, en especial si se han sometido a intervencionismo coronario (14, 15). El meta-análisis de Ferrante y colaboradores mostró que los pacientes con PCR alta que eran sometidos a implantación de *stents* convencionales tenían mayor riesgo de restenosis (16). A su vez, Hoshida y colaboradores encontraron que los niveles de proteína C reactiva previos al procedimiento, predecían el riesgo de restenosis sólo en los pacientes con PCR alta que no recibían estatinas, planteando un posible efecto protector de estos medicamentos (17). Los autores del estudio que se presenta encontraron que en el grupo de pacientes con diagnóstico previo de dislipidemia el valor de la proteína C reactiva era menor, fenómeno que podría explicarse por el uso previo de estatinas; sin embargo, no se evaluó

el antecedente del tratamiento farmacológico como variable de confusión por tratarse de un estudio retrospectivo y con un tamaño de muestra pequeño, por lo que estos hallazgos deben confirmarse con un estudio prospectivo.

Respecto al desarrollo de MACE luego de infarto agudo del miocardio, los estudios de Walter y Gaspardone muestran relación entre los niveles altos de PCR antes del procedimiento y el desarrollo de muerte, reinfarto o revascularización (18, 19). Los resultados del presente estudio no sugieren diferencias respecto al MACE, uno, seis y doce meses después de la implantación de *stent*, pero sí se observó una tendencia no significativa a mayor revascularización, muerte e infarto a seis meses y a revascularización e infarto a los doce meses, aspecto en el que coincide con lo publicado en la literatura.

El tamaño reducido de la muestra explica por qué no fueron significativos los resultados, hecho que debe confirmarse en un estudio a mayor escala. El punto de corte escogido para clasificar a los pacientes con PCR alta y baja fue 5 mg/L que es el valor elegido por estudios como el de Walter y colaboradores en el cual se hizo una medición de PCR no ultrasensible similar a la que se llevó a cabo en el presente estudio (18). Existen además varios trabajos con medición de PCR ultrasensible para valorar el riesgo de restenosis (17, 20-22), la mayoría de los cuales han mostrado resultados que concuerdan con los reportados para la medición de PCR no ultrasensible, identificando así a una población de alto riesgo de eventos cardiovasculares adversos independiente del método de la medición de la PCR pues por ambos métodos se hace una aproximación a la cuantificación del estado pro-inflamatorio sistémico (12). Las teorías que se discuten hasta el momento en la literatura y que tratan de explicar la relación que existe entre la elevación de los niveles de PCR y el pronóstico adverso de los pacientes, incluyen la presencia de aterosclerosis más severa y mayor actividad inflamatoria de las placas que genera inestabilidad de las lesiones (23-25). Las implicaciones terapéuticas de la PCR en los pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo son promisorias, de hecho, el estudio ARMYDA demostró que la administración de dosis de carga de atorvastatina de 40 mg/día antes de la implantación del *stent*, genera menores incrementos en la PCR y su efecto es por modulación de la inflamación más que por efecto en los lípidos (26). A su vez, el estudio LIPS mostró que la administración de la dosis de carga de fluvastatina 80 mg antes del procedimiento percutáneo, originó una reducción absoluta del MACE de 5,3% (27).

Conclusión

El estudio que se presenta sugiere que existe una tendencia no significativa a incrementar muerte, revascularización e infarto a seis meses, y revascularización e infarto a doce meses, en pacientes con implantación de *stent* durante un síndrome coronario agudo con valores de PCR mayores o iguales a 5 mg/L.

Bibliografía

1. Beltrán J, Herrera M, Beltrán R, Hurtado E, Caicedo V, Jaramillo M, et al. Epidemiología del síndrome coronario agudo. *Rev Colomb Cardiol* 2008; 15 (3): 145-150.
2. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (1): 224-30.
3. Kornowski R, Hong MK, Saucedo J, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, et al. Procedural results and long-term clinical outcomes following coronary stenting in perimyocardial infarction syndromes. *Am J Cardiol* 1998 15; 82 (10): 1163-7.
4. Biasucci LM, Liuzzo G, Della Bona R, Leo M, Biasillo G, Angiolillo DJ, et al. Different apparent prognostic value of hsCRP in type 2 diabetic and nondiabetic patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2009; 55 (2): 365-8.
5. 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 (20): 1557-61.
6. Zhao Y, Wang R, Ma X, Yan X, Zhang Z, He X, He J. Distribution of C-reactive protein and its association with cardiovascular risk factors in a population-based sample of Chinese. *Dis Markers* 2010; 28 (6): 333-42.
7. Montone RA, Ferrante G, Bacà M, Niccoli G. Predictive value of C-reactive protein after drug-eluting stent implantation. *Future Cardiol* 2010; 6 (2): 167-79.
8. Li JJ, Ren Y, Chen KJ, Yeung AC, Xu B, Ruan XM, et al. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis. *Tex Heart Inst J* 2010; 37 (1): 49-57.
9. Kilpatrick EL, Bunk DM. Reference measurement procedure development for C-reactive protein in human serum. *Anal Chem* 2009; 81 (20): 8610-6.
10. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20 (4): 457-64.
11. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic response to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
12. 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 (7): 855-60.
13. Li JJ, Fang GH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular disease. *Med hypotheses* 2004; 62 (4): 499-506.
14. Niccoli G, Montone RA, Ferrante G, Crea F. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (22): 1783-93.
15. Empana JP, Jouven X, Canouï-Poitrine F, Luc G, Tafflet M, Haas B, et al. C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (10): 2047-52.
16. Ferrante G, Niccoli G, Biasucci LM. Association between C reactive protein and angiographic reestenosis after bare metal stents: an update and comprehensive meta analysis of 2747 patients. *Cardiovasc Revasc Med* 2008; 9: 156-165.
17. Hoshida S, Nishino M, Takeda T, Tanouchi J, Yamada Y, Hori M. A persistent increase in C reactive protein is a risk factor for restenosis in patients with stable angina who are not receiving statins. *Atherosclerosis* 2004; 173: 285-90.
18. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schweik W, Schachinger V, Zeiher AM. Preprocedural C reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 839-46.
19. Gaspardone A, Versaci F, Tomai F et al. C reactive protein, clinical outcome and restenosis rate after implantation of different drug eluting stents. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1311-6.

20. Dibra A, Mehi Ili J, Braun S, Hadamitzky M, Braun H, Dirschinger J, Schulen H et al. Association between C reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med* 2003; 114: 715-22.
21. Hong YH, Jeong MH, Lim SY, Lee SR, Kim KH, Sohn IS, et al. Elevated preprocedural high sensitivity C reactive protein levels are associated with neointimal hyperplasia and restenosis development after successful coronary artery stenting. *Circ J* 2005; 69: 1477-83.
22. Hong YH, Jeong MH, Lim SY, Lee SR, Hong SN, Kim KH, Sohn IS, et al. Relation of soft plaque and elevated preprocedural high sensitivity C reactive protein levels to incidence of in-stent restenosis after successful coronary artery stenting. *Am J Cardiol* 2006; 98: 341-5.
23. Libby P, Crea F. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention. *Eur Heart J* 2010; 31 (7): 777-8.
24. Momiyama Y, Ohmori R, Fayad ZA, Kihara T, Tanaka N, Kato R, et al. Associations between plasma C-reactive protein levels and the severities of coronary and aortic atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (5): 460-7.
25. Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, Sutton-Tyrrell K, Cornuz J, Satterfield S, et al. Body Composition Study. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *Am J Epidemiol* 2010; 171 (5): 540-9.
26. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (12): 1272-8.
27. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a controlled trial. *JAMA* 2002; 287 (24): 3215-22.