

11205



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

118

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA

INFLAMACION Y ENFERMEDAD ARTERIAL
CORONARIA. VALOR PRONOSTICO DE LA
PROTEINA C REACTIVA EN PACIENTES CON
ANGINA INESTABLE

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGIA

P R E S E N T A :
DR. RUBEN SOLORIO LARA

ASESOR DE TESIS: DR. JUAN CARLOS NECOECHA ALVA
DR. VICTOR BERNAL DOLORES



IMSS

MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

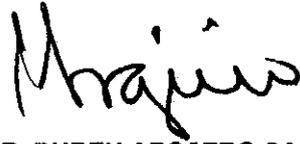


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

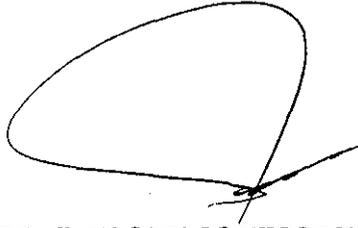
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

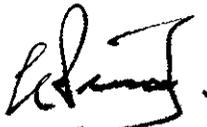
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. RUBEN ARGÜERO SANCHEZ
Director del Hospital de Cardiología
CMN SXXI



DR. JUAN CARLOS NECOECHEA ALVA
Jefe de la división de Enseñanza e Investigación Médica
Hospital de Cardiología CMN SXXI



DR. ALONSO PEÑA GONZALEZ
Subjefe de la División de Enseñanza e Investigación Médica
Hospital de Cardiología CMN SXXI



DR. RODOLFO CASTAÑO GUERRA
Profesor Titular del Curso de Cardiología

DEDICATORIA:

A mis padres:

Elvira y J. Reyes, que con cariño y esfuerzo forjaron en mí el carácter para vencer en la vida.

A mis Hermanos:

Que con su cariño y entusiasmo, dan a mi vida el deseo de superación.

A todas las personas que han influido en mi preparación, pilares fundamentales de mi vida profesional.

A todos y cada uno de los enfermos, libros abiertos al aprendizaje.

Y muy en especial:

A Ali y Hazel, que representan la fuerza de mi existencia.

INDICE:

	Pag
RESUMEN	5
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
OBJETIVO	11
MATERIAL Y METODOS	12
Tipo de estudio	12
Universo	12
Criterios de inclusión	12
Criterios de no inclusión	12
Determinación de PCR	13
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	18
CUADRO: características generales de los pacientes	19
GRAFICO I : clase de angina	20
GRAFICO II: distribución de las variables de desenlace	21
BIBLIOGRAFIA	22

RESUMEN

Diversos estudios han mencionado el papel de la proteína C reactiva como factor pronóstico independiente para resultados adversos en pacientes con síndromes coronarios agudos (13), sin embargo hasta el momento existe discrepancia en sus resultados. El presente estudio, tiene como objetivo determinar si los niveles de proteína C reactiva (PCR) elevados en pacientes con angina inestable, clases II,III de Braunwald(15), están en relación a futuros eventos coronarios.

MATERIAL Y METODOS: pacientes con angina inestable II,III de Braunwald, admitidos al servicio de urgencias del HC CMN SXXI, se les realizó determinaciones séricas de PCR a su ingreso, a las 24 horas y a los 7 días. Para tal efecto, se tomaron como rangos normales de PCR menores de 0.8mg/dl. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 10.0, se aplicaron medias de tendencia central y de dispersión a los datos demográficos de los pacientes.

RESULTADOS: un total de 46 pacientes :26 hombres y 20 mujeres, fueron ingresados al estudio. La edad varió de 39 a 86 años (media de 62.5 años). De acuerdo a la clasificación de Braunwald 34(74%) correspondieron a la clase II, y 12(26%) a la clase III. Del total de pacientes, 19 presentaron niveles altos de PCR, de los cuales 13 , (68.4%) presentaron eventos adversos, 3 con angina recurrente y 10 con infarto agudo del miocardio.27 pacientes presentaron valores normales de PCR, de los cuales 11 (40.7%), presentaron eventos adversos, 8 con angina recurrente y 1 con IAM, 1 bloqueo AV completo. Se encontró mayor probabilidad de IAM en pacientes con PCR elevada(53 vs 4% $p<0.05$).

CONCLUSIONES: El estudio no mostró diferencias significativas en ambos grupos, sin embargo consideramos que debe continuarse dicho protocolo para incrementar el tamaño de la muestra y establecer el valor de PCR como factor pronóstico.

ANTECEDENTES:

La angina inestable persistente o el empeoramiento de los síntomas y signos de isquemia miocárdica a pesar de tratamiento médico completo indican un mal pronóstico (1,2,3), sin embargo, al momento de su admisión al hospital, no es aún posible predecir si la angina inestable va a remitir o bien progresará a infarto agudo del miocardio (IAM); esto es debido a que las causas de inestabilidad de la placa aterosclerosa y/o los mecanismos subyacentes de dicha inestabilidad, no son aún del todo conocidos.

Se ha sugerido un papel fundamental al proceso inflamatorio como mecanismo subyacente en estudios histológicos de inestabilidad de la placa coronaria en pacientes con angina inestable (4).

Dinerman y col., encontraron un incremento en niveles séricos de elastasa derivada de Neutrófilos (5); Biasucci y col., encontraron una reducción en la peroxidación intracelular de los Neutrófilos (6); ambas situaciones son indicadores de activación de dicha célula en pacientes con angina inestable o IAM, comparado con pacientes portadores de angina estable crónica, en los cuales no se hacen evidentes estos mecanismos.

Mazzone y col., demostraron un incremento en la expresión de moléculas de adhesión CD11b/18 sobre la superficie de monocitos y granulocitos tomados del seno coronario en pacientes con angina inestable comparado con pacientes portadores de angina estable (7). Otros autores como Piera, Kenneth y col., han

investigado los mecanismos hemostáticos en la angina inestable y el IAM (8); demostrando en este estudio que durante la fase aguda de la angina inestable y el IAM, los pacientes exhiben un incremento en la actividad sistémica de la coagulación. Para tal efecto, encontraron un incremento significativo de las concentraciones plasmáticas del fragmento 1+2 (F1+2) de la protrombina, así como del fibrinopéptido A (FpA) en estos pacientes, comparado con pacientes con angina estable, reflejando la actividad del factor X y la trombina que puede persistir después de varios meses.

Berk y col., encontraron niveles séricos incrementados de PCR en pacientes con angina inestable comparado con aquellos de angina estable. Esto es de notar, que la PCR es el prototipo de los reactantes de fase aguda de la inflamación y es sintetizada por el hígado después de la estimulación por la interleucina 6, que es producida principalmente por monocitos activados (9). El término PCR hace referencia a que en 1930 Tillet y Francis observaron que esta proteína reaccionaba con el polisacárido somático C de *Streptococcus pneumoniae*. Aunque no se conoce con detalle el papel de la PCR en el proceso inflamatorio, se ha sugerido que esta molécula tiene un papel importante, ya que reacciona con receptores de la superficie celular, facilitando la opsonización y fagocitosis. Asimismo, activa la vía clásica del complemento, se liga a fragmentos de cromatina, inhibe el crecimiento de células tumorales y su diseminación metastásica modulando así mismo las funciones de los polimorfonucleares.

Finalmente Liuzzo y col., encontraron un incremento de niveles séricos de PCR en pacientes con IAM, admitidos dentro de las 6 hrs. del inicio de los síntomas; por lo

tanto el aumento en los niveles de PCR, puede no ser secundario a necrosis miocárdica (10).

Aún hay controversia con respecto a si la activación de células inflamatorias puede ser secundaria a isquemia-reperusión. En pacientes con angina vasospástica documentada angiográficamente, Liuzzo y col, encontraron niveles séricos de PCR persistentemente normales a pesar de frecuentes episodios de elevación del segmento ST transitorios (11). Por lo tanto, la isquemia-reperusión per se, es poco probable que cause un incremento detectable en los niveles de PCR, aunque es probable que cause marginación intramiocárdica de células blancas.

Estos mismos autores, no encontraron un incremento de PCR después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en pacientes estables (12); por lo tanto, la disrupción de la placa causada por el balón de la angioplastia per se, es insuficiente para causar signos sistémicos detectables de inflamación. Contrario a esto, pacientes con angina inestable y niveles séricos altos de PCR previa a la ACTP, mostraron un incremento notable de niveles séricos de PCR con un pico máximo a las 24 horas después del procedimiento y un regreso a valores normales basales dentro de las 72 hrs. Estas observaciones sugieren que un estímulo proinflamatorio esta presente en la placa aterosclerosa responsable, pudiendo ser liberado por el traumatismo del propio balón, resultando en una respuesta sistémica (12).

Recientemente se ha encontrado que la magnitud sérica de PCR después de la implantación del Stent, es un predictor importante de re-estenosis a 6 meses. Estos hallazgos son explicados muy probablemente por el factor de que el determinante principal de re-estenosis intrastent es la hiperplasia de la neoíntima

que es profundamente influida por las citocinas liberadas por la acción local de las células inflamatorias (13). A pesar de lo anterior, hay aún controversia sobre el valor pronóstico de la PCR en pacientes con angina inestable. Hakim y col. hicieron en forma prospectiva una comparación entre troponina y niveles séricos de PCR y la relación de éstas con la complejidad del vaso responsable demostrada angiográficamente en pacientes con angina inestable y enfermedad arterial coronaria (14). En su estudio, concluyeron que los niveles séricos elevados de troponina I (TnI) dentro de las 12 horas después de su admisión, fueron asociados a características de alto riesgo de la lesión coronaria responsable, definida por angiografía; sin embargo, los niveles séricos altos de PCR, no fueron de utilidad en definir anatomía coronaria de alto riesgo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

Diversos estudios, han demostrado que las concentraciones elevadas de proteína C reactiva es un factor pronóstico independiente para resultados adversos durante la estancia hospitalaria o en el seguimiento a corto plazo en pacientes con síndrome coronario agudo(13), sin embargo, hasta el momento se ha observado discrepancia en sus resultados en el intento de poder establecer el papel pronóstico real de la PCR en la aterosclerosis. Se ha diseñado este estudio para evaluar la relación entre los valores de la PCR medidos al ingreso al estudio y la evolución del paciente durante su estancia hospitalaria y a 6 meses de seguimiento.

OBJETIVO:

Determinar si los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) elevados en pacientes con angina inestable, están en relación a futuros eventos coronarios.

MATERIAL Y METODOS:**TIPO DE ESTUDIO:**

Prospectivo, transversal comparativo.

UNIVERSO:

Pacientes portadores de angina inestable clase II-III de Braunwald (15), admitidos al servicio de urgencias e ingresados a los diferentes servicios del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, que cumplieron con los siguientes criterios de selección.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes con angina inestable clases II-III de Braunwald.
2. Que aceptaron ingresar al estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

1. Enfermedad inflamatoria intercurrente.
2. Infarto del miocardio dos meses previos.
3. Cirugía mayor, menor de dos semanas.
4. Enfermedad maligna conocida.
5. Proceso séptico intercurrente.
6. Falla ventricular significativa
7. Uso de esteroides y/o inmunosupresores

MÉTODOS

A todos los pacientes admitidos al estudio, se le extrajeron 3 ml. de sangre venosa periférica, las cuales fueron analizadas en las siguientes 3 hrs. como mínimo; a las muestras se les realizó determinaciones séricas de proteína C reactiva al momento de su ingreso (tiempo cero), a las 24 horas y a los 7 días. Todos los pacientes fueron seguidos a 180 días desde su ingreso o hasta que presentaron alguna variable de desenlace.

Los puntos finales a evaluar (variables de desenlace) fueron angina de pecho recurrente, infarto agudo del miocardio o muerte. Se considero angina recurrente, a todo cuadro de angina de pecho, que se presentó dentro de los 180 días de seguimiento a pesar de tratamiento con aspirina, nitratos y beta-bloqueadores; se considero infarto del miocardio cuando presentaron angina prolongada, elevación del ST de más de 0.1 mV en dos o mas derivaciones contiguas y elevación de la CK MB más de dos veces el valor normal. Estas variables fueron medidas por los médicos tratantes de cada paciente.

DETERMINACION DE PCR

La determinación de la PCR humana fue cuantitativa por el método de nefelometría cinética. Se utilizó un analizador de proteínas específicas Beckman. El método antes mencionado midió la velocidad en el incremento de la dispersión de la luz de las partículas suspendidas en la solución, resultantes de complejos formados durante la reacción antígeno-anticuerpo, en dicha reacción, un

anticuerpo contra PCR humana entra en contacto con la PCR humana de la muestra. El aumento en la dispersión de la luz, resultante de la reacción antígeno-anticuerpo, se convierte en una sola señal de pico cinética, en función de la concentración de PCR presente en la muestra. Los valores tomados como rangos normales fueron menores a 0.8 mg/dl.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 10.0(Statistical Package for Social Sciences), se aplicó medias de tendencia central y de dispersión a los datos demográficos de los pacientes, la evaluación de la asociación univariada de los resultados de la PCR con los puntos de desenfase, se realizó por medio de la X^2 , se considero con significancia estadística $p>0.05$.

RESULTADOS:

Del primero de marzo del año 2000, al 31 de agosto del mismo año, se ingresaron al estudio un total de 46 pacientes: 26 hombres (56%), 20 mujeres (44%). La edad varió de 39 a 86 años con una media de 62.5 años; de los factores de riesgo más frecuentes: 18 pacientes presentaban diabetes mellitus tipo II, 33 con hipertensión arterial sistémica, 21 con hipercolesterolemia y 26 con antecedentes de tabaquismo. Como antecedentes cardiovasculares: 20 con angina de pecho, 19 con infarto del miocardio, cinco con antecedentes de ACTP (cuatro a la DA+Stent y uno a la DA,Cx y PL) y cuatro con cirugía de revascularización miocárdica (uno a la DA de VSR, el resto: tres puentes: DA, MO, DP). De acuerdo a la clasificación de Braunwald, 34(74%), correspondieron a la clase II, y 12(26%) a la clase III. Del total de pacientes, 19(41.3%) presentaron niveles altos de proteína C reactiva (> 0.8 mg/dL), de los cuales 13(68.4%) presentaron eventos coronarios adversos, 3(16%) con angina recurrente y 10(53%) con infarto del miocardio; los restantes 27 pacientes (58.7%), presentaron valores normales de proteína C reactiva de los cuales 11(40.7%) presentaron eventos coronarios durante el seguimiento, ocho(30%) presentaron angina recurrente, un infarto agudo del miocardio(4%), un bloqueo AV completo y una defunción por choque cardiogénico en el postoperatorio de puentes aortocoronarios. Se observó mayor probabilidad e infarto agudo del miocardio en pacientes que presentan PCR elevado ($p > 0.05$); No se encontró diferencias estadísticas significativas para la presencia de otras complicaciones(angina recurrente y muerte) $p=0.9$, en el seguimiento a 6 meses.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados indican que los pacientes con angina inestable que presentan niveles por arriba de 0.8 mg/dl, en los primeros 7 días de ingreso por Síndrome coronario agudo presenta mayores probabilidades de presentar infarto agudo del miocardio (53% vs 4% $p > 0.05$). De acuerdo con lo reportado por Liuzzo y col(10), quien reporta una relación muy importante de la PCR elevado con la presencia de mayores eventos de isquemia (4.8 ± 2.5 vs 1.8 ± 2.4 $p = 0.004$), sin embargo, no establecen específicamente que tipo de evento es más frecuente (angina recurrente, infarto del miocardio o muerte), cabe mencionar, que este autor, toma como punto de cohorte para considerar PCR elevado ≥ 0.3 mgr/dl. Morrow y col, toma como punto de cohorte 1.5 mg/dl y observa una fuerte relación entre niveles altos de PCR al ingreso y mortalidad a los 14 días, sin embargo no realizó seguimiento posterior al egreso del paciente del hospital. En relación al estudio CAPTURE, donde determinan el valor predictivo de la PCR comparada contra troponina T, en pacientes con angina refractaria al tratamiento médico en seguimiento a 6 meses que son sometidos a ACTP, reportan un riesgo elevado de IAM (13.5% vs 8,4% $p = 0.16$); con tasas de mortalidad significativamente mayores (5.4% vs 1.1% $p = 0.005$); en nuestro estudio no se encontró diferencias en relación de angina recurrente o muerte. Es importante hacer notar que estas diferencias pueden deber a el punto de cohorte para ingreso de pacientes que en el estudio CAPTURE, fue de 0.10 mg/dl. De acuerdo con el análisis de nuestros

datos observamos que los pacientes que presentaron niveles elevados de PCR se mantenían persistentemente elevados y los pacientes que lo presentaban normales o bajos se mantenían dentro del mismo rango, ambos patrones no presentaron diferencias significativas en las variables de desenlace; si consideramos que los niveles de PCR reflejan el proceso inflamatorio a nivel de la placa aterosclerosa, es muy probable, que dicho valor pronóstico debería de observarse de manera consistente en nuestros resultados.

Un punto a considerar en nuestro estudio, es que presentamos un subgrupo de pacientes a los que se les realizó ACTP o colocación de puentes aorto-coronarios durante el seguimiento a 6 meses , sin embargo, no altera el resultado establecido.

Consideramos que hubiera sido relevante la determinación de CK y/o troponina T a todos los pacientes para descartar cierto grado de necrosis miocárdica que pudiera alterar dichos resultados.

Hasta el momento consideramos que nuestra limitación más importante, es el tamaño de la muestra para poder profundizar en el análisis en los diferentes subgrupos.

CONCLUSION

El síndrome coronario agudo, es un grupo heterogéneo de expresión clínica, en el cual hasta el momento contamos con muy pocas variables que permitan predecir el desenlace del paciente; por lo que consideramos que la PCR elevada al ingreso hospitalario en pacientes con angina inestable tiene mayor probabilidad de presentar infarto agudo del miocardio que en aquellos pacientes con valores normales de la misma.

CARACTERISTICAS GENERALES

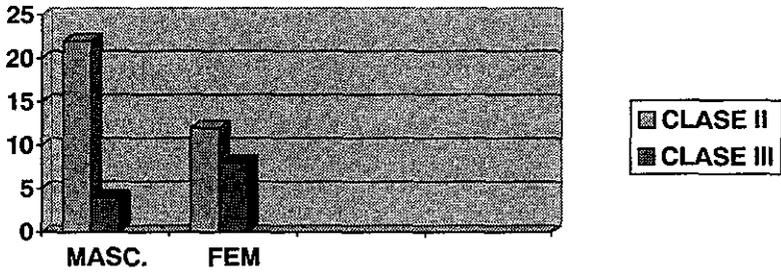
CARACTERISTICAS	46 PACIENTES	CLASE II 34	CLASE III 12
EDAD	62.5		
SEXO	MASC 26	22	4
	FEM 20	12	8
FRCV			
DM	18	16	2
HAS	33	25	8
TABAQUISMO	26	20	6
HIPERCOLESTEROLEMIA	21	15	6
HISTORIA CARDIOVASCULAR			
ANGINA	20	13	7
INFARTO DEL MIOCARD	19	14	5
ACTP	5	3	2
CIRUGIA REVASC	4	4	0

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

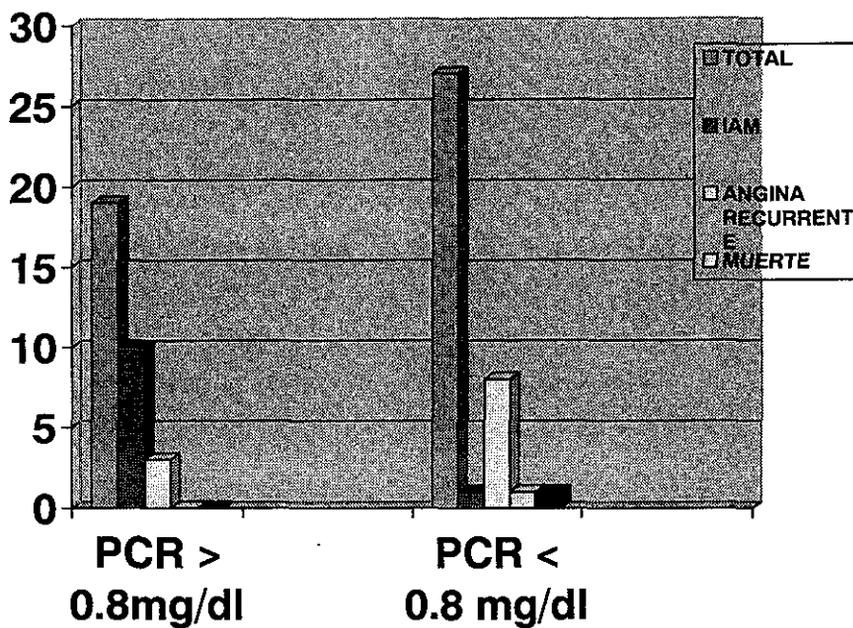
TABLA I

TIPO DE ANGINA DE ACUERDO A LA CLASIFICACION DE BRAUNWALD



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TABLA II COMPLICACIONES MAS FRECUENTES EN RELACION A
LOS NIVELES DE PCR**



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

BIBLIOGRAFIA

1. Mulcahy R, Daly L, Graham I, et al Unstable angina: natural history and determinants of prognosis *Am J. Cardiol* 1981; 48:525-8
2. Mulcahy R, Al Awadhi, AH. De Buitleur M, Natural History and prognosis of unstable angina. *Am Heart J.* 1985; 755-8
3. Gottlieb SO, Weisfeld ML, Ouyang P. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina; *N.Engl J Med* 1986;314; 1214-9
4. Kohchi K, Takebayashy S, Hiroki T, Nobuyoshi M. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy, *Circulation* 1985; 71:709-16
5. Dinerman JL, Metha JL, Saldeen TG, Emerson S Wallin. Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *J Am Coll, Cardiol*, 1990; 15:1559-63
6. Biasucci LM, D Onofrio G. Liuzzo G, Zini. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction., *J Am Coll. Cardiol*, 1996; 27:611-16
7. Mazzone A De Servi S. Ricevuti G. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation*, 1993;88;358-63

8. Piera Angelica Merlini, MD; Kenneth A. Bauer, MD; Luigi Oltrona, MD. Persistent activation of Coagulation Mechanism in Unstable Angina And Myocardial Infarction . *Circulation* 1994;90:61-8
9. Berk BC, Weintraud WS, Alexander RW, Elevation of C-reactive protein in "active" coronary disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72
10. Liuzzo G, Biousucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB. The prognostic value of C reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N. Eng. J. Med* 1994;331:417-24
11. Liuzzo G, Biousucci LM, Rebuffi AG, Gallimore JR Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996;94:2373-80
12. Liuzzo, G, Buffon A, Vittelli A. Plasma Levels of interleukin 6 predict restenosis following coronary angioplasty in patients with unstable angina. *Circulation*, 1996; 94:330-38
13. Schwarz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards WD. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J. Am. Coll. Cardiol* 1992;19:267-74.
14. Hakim Benamer, MD Philippe Gabriel Steg, MD, Joelle Benessiano, MD, Elevated cardiac troponin I predicts a high-risk angiographic anatomy of the culprit lesion in unstable angina *Am. Heart J* 1999;137:815-20
15. Braunwald E; Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989, 80:410.
16. Heeschen C., Hamm C. W, y col, Valor predictivo de la proteína C reactiva y de la troponina T en los pacientes con angina inestable; análisis comparativo *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-1542.