
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"



**“NIVELES SÉRICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA Y
SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD
INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDIACA COMPENSADA
SINTOMÁTICA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN
LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGÍA

PRESENTA

DRA. ATALA JUDITH LÓPEZ SOTO

ASESOR DE TESIS

DRA. MARIA ALEXANDRA ARIAS MENDOZA



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.

A mi padre

Por tu fuerza, empuje y ejemplo, por ser guía y maestro, por cuidarme y quererme tanto, por enseñarme lo que es importante en esta vida, por el cariño a tus pacientes, por el respeto y el infinito amor a tu esposa y a tus hijos.

Te quiero papá.

A mi madre

Mujer ejemplar dedicada a su profesión y a su familia, llena de bondad y amor incondicional, de gran visión y previsor, de palabras fuertes y reconfortantes abrazos, de detalles, de dualidad impredecible, de cercanía y lejanía, de fortaleza.

Te quiero mamá.

A mi hermano

Por ser una persona única y maravillosa, de hermosas cualidades, de gran dedicación y perseverancia, de paciencia inagotable, de gracia y talento inalcanzables, de gran humanidad. Sin tu amistad me habría sido difícil llegar hasta este punto.

Te quiero mucho hermanito.

Agradecimientos

A Dios por tomar en cuenta el sacrificio y el sufrimiento, por iluminarme con sus manos para sanar a sus enfermos.

A mis grandes ausentes: Cristina, Victorio y Leticia, por darme estos maravillosos padres.

A Celia y Efrén por dejarnos vivir en su casa y por todo el apoyo brindado en los años mas necesitados.

A Elena y Julián, por su cariño y su preocupación constante.

A Elvia y Javier, por tenernos siempre en su corazón.

A mi tía Patricia por su cariño y simpatía inigualables

Al Dr. José Fernando Guadalajara Boo por darme la oportunidad de aprender cardiología en el INCICH y por escribir el libro que inspiró mi vida.

A la Dra. María Alexandra Arias Mendoza por su amistad y por la oportunidad de hacer este gran trabajo.

Al Dr. Héctor González Pacheco por su tiempo dedicado para la realización de este trabajo.

A los Cardiólogos Dr. Juan Molerés, Dr. Arturo Méndez, Dr. Patricio Ortiz, Dr. Mauricio López Meneses, Dr. Celso Mendoza, Dr. Ramón Cué, Dr. Alfonso Buendía y al Dr. Juan Calderón, por compartir su experiencia y todas sus enseñanzas.

A las Doctoras Laura Rodríguez, Nilda Espinola, María del Carmen Lacy, Nidia Ávila, Aloha Meave, Emilia Patiño, Ana Berni y Sandra Nagay por ser un ejemplo para el género.

A mis amigos del INCICH: Héctor Alcaráz, Victor Amador, Luis Alvarez, Gustavo López, Gerardo Morales y Alejandro Leos por compartir horas de trabajo y gratos momentos. Con especial reconocimiento a Sergio Fausto, Pablo Basagoitia y Ariel Argüello por sacrificar lo más importante de la vida para después darles lo mejor.

A mis amigas Tere y Claudia por su amistad y buenos consejos.

A mi vida, a mi suerte, a mi destino: por hacerme cardióloga ...

II. INDICE

| | |
|-------------------------------|-----------|
| I. Título | 1 |
| II. Índice..... | 5 |
| III. Introducción..... | 6 |
| IV. Marco teórico..... | 17 |
| V. Justificación..... | 28 |
| VI. Objetivo..... | 29 |
| VII. Hipótesis..... | 30 |
| VIII. Métodos..... | 31 |
| IX. Resultados..... | 34 |
| X. Discusión..... | 48 |
| XI. Conclusiones..... | 56 |
| XII. Bibliografía..... | 57 |

III. INTRODUCCION

El problema de la insuficiencia cardiaca ha aumentado principalmente como resultado del envejecimiento de la población y la mayor supervivencia de los pacientes que sufren alguna de las formas de cardiopatía. Esto último como consecuencia de las nuevas técnicas de diagnóstico y variadas opciones de tratamiento desarrollados en los diez años recientes, lo cual se relaciona de manera directa con la supervivencia de los pacientes con cardiopatías que culminen en insuficiencia cardiaca.

La insuficiencia cardiaca ha tenido cambios en su definición, desde la forma de designación, reconocimiento y tratamiento; pero ha sido hasta recientemente que el mejor conocimiento de su fisiopatología, posibilidades diagnósticas y terapéuticas han permitido que los médicos ofrezcan estrategias de prevención y tratamiento que modifiquen en forma favorable la historia natural de las cardiopatías subyacentes.

La insuficiencia cardiaca habitualmente se manifiesta en alguna de sus formas en las fases avanzadas de las cardiopatías y frecuentemente es el evento final; en algunos casos de afección aguda al corazón, como en el infarto agudo del miocardio o en las miocarditis, se puede presentar desde el inicio de la cardiopatía. En la población adulta produce tantas o más muertes que las causadas por los tumores malignos en general.

En México, las cardiopatías son las causas más frecuentes de mortalidad en el adulto y la isquémica a la cabeza de ellas. De acuerdo con el reporte elaborado a

partir de la base de datos de defunciones del INEGI y la Dirección General de Información en Salud de la SSA en el año 2001, para la población activa en la república mexicana entre los 15 y los 64 años, las cardiopatías ocupan el tercer lugar por arriba de las enfermedades neoplásicas, pero después de los 64 años de edad son la causa principal, que aunadas a las enfermedades hipertensivas constituyen casi el 20% del total de defunciones ¹.

Basados en el estudio de seguimiento durante 44 años del Instituto del Corazón, Pulmón y Sangre de los Estados Unidos, una vez diagnosticada la insuficiencia el pronóstico es peor en los hombres que en las mujeres.

De los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca 80% de los hombres y 70% de las mujeres menores de 65 años morirán en los siguientes ocho años; en el año 2001 la mortalidad global fue de 18.7%; 19.6% para los hombres y 18.8% para las mujeres. La mortalidad anual es de 1 de cada 5; la muerte súbita se presenta 6 a 9 veces más que en la población general.

En el reporte estadístico de la Asociación Americana de Cardiología del año 2004, se informa de 64 millones de personas de los Estados Unidos padecen alguna forma de cardiopatía, de ellos más de 25 millones son mayores de 65 años y 5 millones tienen insuficiencia cardiaca. La insuficiencia cardiaca alcanza el 10 por cada 1000 de la población mayor de los 65 años. Confirma que 75% de los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen el antecedente de hipertensión arterial. De las personas que tuvieron un infarto del miocardio, en las mujeres 22% y en

los hombres 46% en los siguientes 6 años presentaran algún grado de incapacidad por insuficiencia cardiaca ².

Los egresos hospitalarios registrados en el año 2001 para la población general en México fueron 1 490 000, de los cuales 2.9% fueron atribuidos a enfermedades del sistema circulatorio. En la población general las infecciones de las vías digestivas y respiratorias y las alteraciones gineco-obstétricas fueron las causas más frecuentes de internamiento, pero conforme aumenta la edad los ingresos por afecciones del aparato circulatorio se hacen más frecuentes, para edades entre los 14 y 44 años fue 20.1%, de los 45 a 64 años el 33% y alcanza 43% para los mayores de 65. Además es importante tener en cuenta que las enfermedades del aparato circulatorio por su naturaleza son motivo de ingresos más prolongados y costosos, de manera que la repercusión social y económica es significativa ³.

En Estados Unidos, hubo 1 093 000 egresos hospitalarios con el diagnóstico primario de insuficiencia cardiaca en el año 2003, representando un incremento del 173% en comparación con las cifras obtenidas de 1979, y aproximadamente 3 millones de hospitalizaciones con falla cardiaca. En Europa se estima que 10 millones de personas, dentro de su población de 900 millones de habitantes padecen insuficiencia cardiaca ⁴.

Basados en el reporte del Instituto de Corazón, Pulmón y Sangre de los Estados Unidos se calcula que aproximadamente 10 de cada 100 personas después de los 65 años presentan insuficiencia cardiaca y que 75% por ciento de los casos de insuficiencia cardiaca tienen antecedentes de hipertensión arterial ⁵.

Definición

Insuficiencia cardiaca⁶

Es una condición en la que el daño estructural funcional difuso de la miofibrilla (necrosis, apoptosis, isquemia o inflamación) o bien una sobrecarga hemodinámica excesiva, provoca disminución de la fuerza contráctil del corazón y de la fracción de expulsión; y consecuentemente aumentan los volúmenes ventriculares con o sin disminución del gasto cardiaco.

Insuficiencia cardiaca descompensada⁶

Es la incapacidad del corazón para expulsar una cantidad de sangre que permita mantener una presión arterial adecuada para perfundir de oxígeno a los tejidos del organismo.

Esta incapacidad es debida a la contracción miocárdica ineficiente o por una sobrecarga hemodinámica excesiva.

Insuficiencia cardiaca compensada

Es el estado patológico en el cual la función cardiaca se encuentra deprimida, pero el gasto cardiaco se mantiene a expensas de la utilización de mecanismos compensadores.

Mecanismos compensadores de la insuficiencia cardiaca ⁶

Son todos aquellos cambios anatómicos, funcionales y humorales que intentan normalizar el gasto cardiaco ante una disminución patológica de la función sistólica (fracción de expulsión).

1. Factor natriurético auricular

Cuando se utiliza el mecanismo de Frank-Starling, el aumento del estrés diastólico consecutivo al aumento del volumen diastólico tiene dos efectos importantes: por un lado, incrementa la presión diastólica ventricular y por el otro normaliza el gasto cardiaco. El aumento de la presión diastólica intraventricular trae consigo a su vez, aumento de la presión de la aurícula izquierda y ello condiciona aumento del estrés de la pared auricular, lo cual activa la secreción de péptido natriurético, el cual promueve la diuresis evita la congestión venosa pulmonar y sistémica, con la peculiar característica de bloquear la secreción de renina.

Las consecuencias finales son:

- a) Aumento del gasto cardiaco
- b) Sin congestión venosa

2. Mecanismo adrenérgico

Cuando el gasto cardiaco disminuye, inmediatamente se estimula la secreción adrenérgica, y aumenta el gasto cardiaco por tres mecanismos:

- a) Efecto cronotrópico
- b) Efecto inotrópico positivo directo (reserva sistólica)
- c) Efecto inotrópico positivo indirecto (efecto Bowditch)

3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

La activación del eje renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con insuficiencia cardíaca favorece una compensación hemodinámica por tres mecanismos:

- a) Aumenta las resistencias periféricas y con ello mantiene la presión de perfusión tisular
- b) Produce redistribución del flujo sanguíneo desviando la perfusión del sistema esplácnico y renal para preservar la perfusión de órganos vitales (cerebro y corazón) y con ello la vida.
- c) A través de retener agua y sodio aumenta el volumen circulante, el retorno venoso y la precarga, con lo que aumenta el gasto cardíaco.

4. Hipertrofia miocárdica.⁷

La función compensadora de la hipertrofia consiste en la normalización del estrés diastólico cuando el volumen diastólico está aumentado o la normalización del estrés sistólico (poscarga) cuando está aumentada (como en la hipertensión arterial o estenosis aórtica). Cuando el estrés diastólico y/o sistólico son normalizados por la hipertrofia se denomina: hipertrofia adecuada. Cuando la hipertrofia es incapaz de normalizar el estrés diastólico y/o sistólico se denomina: hipertrofia inadecuada y ésta caracteriza a la insuficiencia cardíaca.

Por el contrario, cuando la hipertrofia es excesiva como acontece con las sobrecargas de presión (como en la estenosis aórtica o hipertensión arterial sistémica) el estrés diastólico se encuentra normal o disminuido, por lo que

la función ventricular (fracción de expulsión) también es normal a pesar de la sobrecarga hemodinámica. Sin embargo en estos casos la hipertrofia es excesiva por lo que se le denomina hipertrofia inapropiada ya que a pesar de permitir una función sistólica normal tiene importantes consecuencias en la función ventricular: relajación incompleta y/o lenta, disminución de la distensibilidad ventricular y con ello se eleva la presión diastólica ventricular; así mismo, se pierde la relación masa miocárdica/red coronaria, lo cual condiciona isquemia miocárdica efecto que se potencia con la disminución de la reserva vasodilatadora coronaria y con la reducción del gradiente diastólico aorta ventrículo izquierdo que finalmente también reduce la perfusión coronaria.

Insuficiencia cardíaca compensada y descompensada ⁷

El término insuficiencia cardíaca compensada se refiere a la normalización del gasto cardíaco en presencia de insuficiencia cardíaca, es el mecanismo que evita la caída de la presión arterial (choque cardiogénico); así, el mecanismo de Starling normaliza el gasto cardíaco pero produce cardiomegalia y congestión pulmonar; por otro lado, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona también retiene sodio y agua, aumenta el volumen circulante y con ello da lugar a la aparición de edema que incluso, puede llegar a anasarca. Finalmente, el uso de la reserva cronotrópica a través de la estimulación adrenérgica también puede normalizar el gasto cardíaco pero produce taquicardia, palidez, diaforesis y

oliguria. Así, en los casos con insuficiencia cardiaca que presentan disnea y anasarca, con taquicardia y ritmo de galope está con insuficiencia cardiaca compensada toda vez que mantiene un gasto cardiaco adecuado para mantener la perfusión tisular y con ello, la vida; en otras palabras, la utilización de los mecanismos compensadores son realmente los responsables de los síntomas y signos de la insuficiencia cardiaca compensada. Cuando, a pesar de utilizarlos en toda su magnitud no son capaces de normalizar el gasto cardiaco, aparecerá la insuficiencia cardiaca descompensada, es decir el choque cardiogénico que es realmente el cuadro clínico de insuficiencia cardiaca, o sea la incapacidad del corazón para mantener un gasto cardiaco suficiente para mantener la perfusión tisular y con ello la vida.

Insuficiencia cardiaca sintomática ⁷

La insuficiencia cardiaca puede ser completamente asintomática a pesar de utilizar los mecanismos de Frank-Starling que normaliza el gasto cardiaco, cuando el factor natriurético auricular es capaz de evitar el aumento exagerado del volumen y la presión diastólica intraventricular, y con ello la congestión pulmonar (insuficiencia cardiaca compensada sintomática) pero, si el mecanismo de Frank-Starling no permite un gasto cardiaco adecuado, se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el mecanismo adrenérgico con lo que se logra normalizar el gasto cardiaco pero las consecuencias del efecto de estas neurohormonas producen taquicardia y

la retención hídrica y en estas condiciones, la compensación (normalización del gasto cardíaco) produce síntomas de congestión pulmonar y de congestión venosa sistémica. En otras palabras, la connotación de insuficiencia cardíaca compensada no significa ausencia de síntomas sino que se encuentra vivo; significa también que realmente los síntomas son producidos por los mecanismos compensadores y no directamente por la falla contráctil. Cuando los mecanismos compensadores no logran normalizar el gasto cardíaco aparece hipoperfusión tisular y las manifestaciones de insuficiencia cardíaca: obnubilación mental, oliguria, palidez, diaforesis, que preceden a la muerte. En conclusión, el término insuficiencia cardíaca descompensada no se refiere sólo a los síntomas (disnea, fatiga, edema, etc), sino que los mecanismos compensadores no han logrado normalizar el gasto cardíaco y la perfusión tisular (choque cardiogénico). Cuando hay síntomas de insuficiencia cardíaca pero se mantiene una perfusión tisular adecuada (clases funcionales II, III ó IV) es más adecuado denominar al cuadro como insuficiencia cardíaca sintomática, ya que en estas condiciones los mecanismos adaptativos mantienen el gasto cardíaco y la perfusión tisular: insuficiencia cardíaca compensada sintomática.

Clase funcional

La clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) valora la actividad física del paciente con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), definiendo cuatro clases en base a la valoración subjetiva que hace el médico durante la anamnesis sobre la presencia y severidad de la disnea.

Clase funcional I: Actividad habitual sin síntomas. No hay limitación de la actividad física.

Clase funcional II: El paciente tolera la actividad habitual, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos.

Clase funcional III: La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la habitual, está notablemente limitado por la disnea.

Clase funcional IV: El paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo, y es incapaz de realizar cualquier actividad física.

La clasificación funcional tiene un importante valor pronóstico y se utiliza como criterio decisivo en la elección de determinadas intervenciones terapéuticas, tanto médicas como quirúrgicas. La evaluación periódica de la clase funcional permite seguir la evolución y la respuesta al tratamiento.

Es el grado de afectación a la capacidad física de una persona inducida por una enfermedad cardíaca.

La clase funcional por sí misma no define el tipo de enfermedad cardíaca, así como tampoco, el tipo de afectación anatómica o funcional del corazón.

Esta aclaración es pertinente porque en algunos estudios la clase funcional es la que define la presencia de insuficiencia cardiaca y su gravedad sin haber cuantificado necesariamente la fracción de expulsión o bien este parámetro se calificó en $>50\%$ ó $<50\%$ solamente por apreciación visual y en forma retrospectiva.

IV. MARCO TEÓRICO

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína inespecífica de fase aguda (reactante de fase aguda), que ha sido utilizada como una medida de inflamación.

Dentro del espectro de las enfermedades con participación del sistema inmune, la cuantificación de la respuesta inflamatoria permite estratificar el estado basal de la enfermedad y evaluar su respuesta al tratamiento a través del tiempo. Considerando que la respuesta inflamatoria es un fenómeno dinámico integrado por múltiples procesos distintos e interdependientes, es poco razonable esperar que una prueba de laboratorio los refleje a todos. Además, independientemente del tipo de estímulo, la respuesta inflamatoria utiliza de manera consistente mecanismos similares de acción, por lo que las pruebas de laboratorio que la cuantifican carecen de especificidad etiológica.

Los fenómenos de fase aguda comprenden cambios bioquímicos inespecíficos en respuesta a diversas formas de daño tisular por infección, inflamación o neoplasia. Muchos elementos de esta respuesta parecen representar mecanismos de defensa tempranos de la inmunidad innata que preceden a la activación de la inmunidad adaptativa. Tradicionalmente se empleó a la velocidad de sedimentación globular (VSG) como la referencia para determinar inflamación; ésta es una medida indirecta de la concentración de diferentes proteínas plasmáticas (especialmente fibrinógeno) sintetizadas en abundancia durante una respuesta inflamatoria. Estas proteínas interactúan con la membrana de los

eritrocitos, induciendo la formación de columnas eritrocitarias más pesadas que los eritrocitos individuales, por lo que tienden a sedimentarse con mayor velocidad en el fondo de una columna con sangre.

La cuantificación directa de proteínas producidas durante los fenómenos de fase aguda es un método más confiable y reproducible. De éstas, la proteína C reactiva (PCR) es la más difundida en la práctica clínica. El desarrollo de la técnica por inmunoensayo de alta sensibilidad para PCR aumentó el interés en el estudio de esta proteína, no sólo como marcador de inflamación, sino su identificación como una molécula funcionalmente clave en la respuesta de la inmunidad innata.

La PCR fue la primera proteína de fase aguda descrita y el nombre deriva de su capacidad para precipitar al polisacárido somático C del *Streptococcus pneumoniae*. La PCR forma parte de la inmunidad innata y su síntesis es inducida como respuesta al daño tisular por infecciones, inflamación o neoplasias. Es sintetizada por los hepatocitos y las células del endotelio vascular y su expresión está regulada por citocinas, particularmente por la interleucina 6 (IL-6) y, en menor grado, la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)⁸. La PCR pertenece a una familia de proteínas pentaméricas dependientes de calcio llamadas pentraxinas.

La PCR se une con gran afinidad a una amplia variedad de ligandos tanto autólogos como son: lipoproteínas plasmáticas nativas y modificadas, membranas celulares dañadas, residuos de fosfatidilcolina, histonas, cromatina,

ribonucleoproteínas pequeñas y células apoptóticas, y también a ligandos extrínsecos como: glucanos, fosfolípidos, otros componentes somáticos y capsulares de bacterias, hongos y parásitos. Cuando la PCR está unida a ligandos macromoleculares es reconocida por C1q y activa la vía clásica del complemento. La capacidad de la PCR para activar el complemento y opsonizar partículas parece ser importante en la respuesta de la inmunidad innata frente a los patógenos.

Hasta hoy no se ha documentado la deficiencia congénita de PCR y su conservación filogenética sugieren que esta proteína debe tener gran importancia en la supervivencia de los individuos.

La síntesis *de novo* de la PCR principia a las 6 horas después de iniciado el estímulo inflamatorio y alcanza su máximo a las 24-72 horas.

Su vida media es relativamente corta (19 horas), pero su concentración plasmática es constante bajo cualquier condición y no se modifica con la ingestión de alimentos ni presenta variación circadiana, en contraste con las proteínas de la coagulación y otras de fase aguda. Una vez finalizado el estímulo de IL-6, la PCR regresa a valores normales al cabo de 7 días. Con esto, el índice de producción de la PCR es el único determinante de los niveles circulantes de la proteína, reflejando en forma directa la intensidad de los procesos patológicos que estimularon su síntesis.

La concentración media de la PCR en donadores sanos es de 0.8 mg/L, pero después de un estímulo inductor, esta proteína puede incrementar su producción más de 10,000 veces.

Los niveles séricos de PCR tienden a aumentar con la edad, probablemente como reflejo del incremento en la frecuencia de procesos inflamatorios subclínicos y de la cantidad de fenómenos apoptóticos⁹.

Se han detectado niveles séricos discretamente más elevados en mujeres que en varones, y recientemente el estudio NHANES demostró que las mujeres de raza negra y mujeres y niños mexicanos tienen niveles mas elevados de PCR que las mujeres y los niños de raza blanca^{10, 11, 12}.

La síntesis de PCR depende de la concentración de mediadores inflamatorios producidos en el sitio de daño que llegan al hígado; por lo tanto, un valor normal de PCR no necesariamente indica ausencia de inflamación.

En general, cuando la PCR es < 10 mg/L traduce procesos inflamatorios leves como gingivitis, angina o ejercicio vigoroso.

Elevaciones moderadas (10-100 mg/L) se encuentran en el infarto agudo del miocardio, la pancreatitis, las infecciones de mucosas (bronquitis, cistitis) y en la mayoría de las enfermedades reumáticas.

Una concentración mayor de 100 mg/L se encuentra en las infecciones bacterianas agudas graves (como en la sepsis), traumatismos mayores (incluyendo quemaduras extensas) o vasculitis sistémica.¹³

Es importante aclarar que frecuentemente los valores de PCR se informan en mg/dL, por lo que habrá que tener especial cuidado sobre las unidades de medición al interpretar los resultados.

El concepto de que la PCR es también un mediador directo de diversos procesos patológicos llegó al demostrarse que los niveles séricos elevados de PCR aún dentro de los parámetros considerados como normales predicen el desarrollo de eventos cardiovasculares. Así, en la práctica médica actual es indispensable un mejor conocimiento sobre los mecanismos fisiológicos y patogénicos relacionados con la PCR.

Diversos estudios epidemiológicos han reportado que los niveles séricos de PCR tienen valor predictivo para el desarrollo de síndromes coronarios agudos, eventos vasculares cerebrales, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca ¹⁴.

Después de un infarto agudo del miocardio, los niveles séricos de la PCR se elevan rápidamente, reflejando la extensión de la necrosis. Los niveles máximos alcanzados a las 48 horas del evento agudo son útiles como factor pronóstico de la evolución de estos pacientes. Aunque esta producción aumentada de PCR pudiera corresponder sólo a una respuesta de fase aguda típica a la muerte

celular y a la infiltración inflamatoria subsiguiente, se ha demostrado que la PCR se deposita conjuntamente con fracciones activadas del complemento dentro de las zonas de infarto agudo, contribuyendo ambas a la gravedad de la lesión isquémica ¹⁵.

La relación existente entre los niveles basales de PCR y el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares ha sido consistente entre estudios. En muchos de ellos, mostrando independencia de la edad y de los factores de riesgo reconocidos como son tabaquismo, niveles de colesterol, presión arterial y diabetes ^{16,17}.

Existen numerosos estudios donde se ha demostrado que al detectarse una concentración basal de PCR dentro de los cuartiles superiores, hay un riesgo relativo de desarrollar eventos cardiovasculares adversos, en comparación de las concentraciones de PCR contenidas en los cuartiles inferiores ^{18,19,20}.

En un estudio prospectivo, Ridker y colaboradores concluyeron que la PCR es un marcador de riesgo mas potente que las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con área bajo la curva (ROC de 0.64 vs 0.60) y con un riesgo porcentual poblacional atribuible de 40 vs 1.

La PCR no muestra paralelismo con los niveles de lípidos, por lo que no es posible predecir su valor a partir de la cuantificación del colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL) o LDL. La variación de la PCR adscrita a los niveles de LDL es menor de 5%. La PCR no sustituye el valor de las LDL en la predicción de riesgo cardiovascular, pero debe ser considerada como una prueba adjunta a la

determinación de lípidos. El valor aditivo de la PCR al perfil de lípidos para la predicción de riesgo coronario ha demostrado que el presentar niveles de LDL<130 mg/dL y de PCR>3mg/dL, confiere un riesgo mayor que los niveles de LDL>160 mg/dL y PCR < 1.0 mg/dL. De la misma forma, los niveles de PCR impactan de manera significativa en todos los niveles de evaluación del riesgo de Framingham ²¹

En un meta-análisis que incluyó 22 estudios prospectivos examinando a la PCR como predictor de eventos cardiovasculares futuros, los 7068 participantes incluidos para el estudio presentaron una edad media al ingreso de 57 años y un seguimiento de 12 años. Cuando se comparó el tercil superior contra el tercil inferior, la razón de momios ajustada fue de 1.58 (con IC de 95% de 1.48 a 1.68. ²² Otros estudios similares han demostrado riesgos relativos parecidos ^{23,24}. En el Women's Health Study se encontró un riesgo relativo ajustado de 2.1, cuando se compararon a las mujeres incluidas en el 10% mas elevado de PCR en comparación con las del 10% mas bajo ²⁵. El incremento en el riesgo cardiovascular adscrito a la PCR es consistente entre estudios. Sin embargo, después de ajustar los resultados con los factores de riesgo tradicionales, éste pareciera tener un valor más bajo al informado inicialmente.

Más recientemente se sugiere que la PCR además de reflejar la extensión del daño tisular post-infarto y de servir como un marcador serológico para la predicción de eventos coronarios agudos, contribuye directamente en la patogénesis, progresión y complicación de la enfermedad aterosclerótica de

manera directa. Por su capacidad de depositarse en la íntima de las arterias, la PCR provoca disfunción del endotelio, lo que facilita la activación, migración y alojamiento de los leucocitos en el interior de la íntima arterial, contribuyendo a la formación de las lesiones vasculares básicas en el desarrollo de la aterosclerosis²⁶.

Los efectos proinflamatorios y pro-aterogénicos de la PCR sobre las células endoteliales disminuyen la producción de óxido nítrico y prostaglandina I₂, incrementan la secreción de interleucina-6, la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial y la secreción de quimiocinas, todos ellos factores fundamentales en la migración de los leucocitos hacia la íntima de las arterias.

Cuando hay hiperlipidemia, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) penetran al interior de la pared arterial y son modificadas por procesos de oxidación, la PCR se une a estas lipoproteínas y facilita su fagocitosis e internalización por los macrófagos de la íntima arterial, promueve la formación de células espumosas los cuales son macrófagos con grandes cantidades de lípidos oxidados en su interior. La acumulación de células espumosas es determinante para la evolución patogénica de una placa arterial, haciéndola mas propensa a erosionarse o romperse y liberando su contenido trombogénico. Esta propiedad protrombótica también se suma a la capacidad de la PCR para inducir la producción de factor tisular por los macrófagos activados e iniciar la cascada de la coagulación. Ante el estímulo de la PCR, estas células incrementan la producción de especies reactivas del oxígeno y la síntesis de IL-1 β , IL-6, FNT α . La PCR también

incrementa la síntesis de metaloproteasas, enzimas críticas que aceleran la degradación de diversos componentes de la matriz extracelular y causan debilitamiento de la capa fibrosa de las placas.

Todos estos factores desestabilizan la placa de ateroma, haciéndola más vulnerable a la ruptura. Hay evidencia que sugiere acciones directas de la PCR en la inducción de apoptosis en las células del músculo liso de las arterias coronarias humanas, lo que favorece aún más la vulnerabilidad de la placa. Por lo tanto, es posible que las alteraciones en la concentración de la PCR sérica, además de reflejar la vulnerabilidad de las lesiones aterosclerosas, participen directamente en su formación y ruptura. Por lo tanto, La proteína C reactiva tiene múltiples efectos proinflamatorios y exacerba el daño tisular en diferentes patologías, llevando a una enfermedad más grave ²⁷.

Hay diversas publicaciones de cardiopatía isquémica, en donde se ha demostrado la utilidad de medir la PCR en pacientes con síndromes coronarios agudos. Liuzzo y colaboradores demostraron en 31 pacientes con angina inestable de alto riesgo y sin evidencia de necrosis miocárdica demostrada con ausencia de troponina T, las concentraciones de PCR de alta sensibilidad >3 mg/dL medida al ingreso hospitalario se asoció con una incidencia de angina recurrente, cirugía de revascularización coronaria, infarto del miocardio y muerte asociada a causas cardiovasculares ²⁸. Así mismo Ferreiros en un estudio de angina inestable demostraron que la determinación de los niveles séricos de PCR al momento del egreso hospitalario predecían de mejor manera eventos adversos en comparación

con los niveles determinados al ingreso y predecían muerte, rehospitalización y complicaciones cardiovasculares a los 90 días del egreso, además de demostrar ser un factor pronóstico independiente más fuerte de mortalidad en un análisis multivariado²⁹.

Adicionalmente, algunos estudios prospectivos han demostrado que la PCR de alta sensibilidad es un predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular en individuos que han presentado enfermedad cardiovascular previa. Algunos resultados obtenidos de del estudio ECAT que incluyó a 2121 hombres y mujeres con angina estable e inestable demostraron que cada incremento por arriba de la desviación estándar se asoció con un aumento de 45% el riesgo para infarto del miocardio no fatal y muerte súbita de origen cardíaco³⁰. De manera similar en el estudio CARE la proteína C reactiva demostró ser un marcador independiente de recurrencia de eventos coronarios en hombres y mujeres quienes previamente habían sufrido un infarto del miocardio^{31, 32}.

La buena correlación de la concentración circulante de PCR con la gravedad, extensión y progresión de muchas patologías es congruente con la idea de que esta proteína no es sólo un marcador sistémico de inflamación, sino que es un contribuyente directo en la patogénesis de diferentes enfermedades en las que participa la respuesta inmune innata. Tanto para entender los mecanismos patogénicos reflejados en un valor elevado de PCR como para modificar el curso natural de sus potenciales complicaciones, es imperativo un nivel de

conocimientos adecuados sobre esta proteína de fase aguda . Es razonable considerarlo un marcador y un factor de riesgo cardiovascular.

La medición de marcadores bioquímicos en el contexto de una insuficiencia cardiaca está dirigida a identificar posibles causas o precipitantes de insuficiencia cardiaca y a estimar la severidad de la insuficiencia cardiaca y su progresión.

En la última década, los péptidos natriuréticos, particularmente el BNP y su co-metabolito amino-terminal NT-proBNP han demostrado ser particularmente útiles para confirmar o refutar el diagnóstico de falla cardiaca y así mismo para estratificar a los pacientes de alto riesgo.

Otros marcadores de la insuficiencia cardiaca de tipo metabólicos, neurohormonas, e inflamatorios han surgido, tales como la norepinefrina, epinefrina, renina, angiotensina, aldosterona, vasopresina, el péptido natriurético auricular tipo C, endotelina-1, troponinas cardiacas, la proteína C reactiva, apelina, galectina-3, factor de necrosis tumoral, interleucina-6, leptina, adiponectina, miotrofina, urotensina-II, adrenomedulina, cardiotrofina-1, urocortina, mieloperoxidasa, coceptina, y muchos otros marcadores se han asociado con la insuficiencia cardiaca, sin embargo su utilidad todavía está en estudio ³³.

V. JUSTIFICACIÓN

En nuestro país el número de pacientes que desarrollan insuficiencia cardiaca cada día se incrementa más y con esto, los ingresos hospitalarios por deterioro clínico se han incrementado.

En la literatura se ha documentado que la inflamación tiene un papel importante en la insuficiencia cardiaca, e incluso hay estudios que demuestran que los niveles séricos elevados de proteína C reactiva se han asociado a mayor mortalidad.

A nivel nacional no hay investigaciones clínicas en las que se establezcan factores asociados a mal pronóstico de los pacientes que ingresan con cuadro clínico de insuficiencia cardiaca a las unidades hospitalarias, por lo que se planteó la necesidad de realizar un estudio en el que se establezca a la inflamación, medida a través de los niveles séricos de proteína C reactiva como un factor pronóstico de mortalidad en los pacientes que ingresan con diagnóstico de insuficiencia cardiaca compensada sintomática a la unidad de cuidados coronarios del instituto nacional de cardiología “Ignacio Chávez” y apoyar a la literatura mundial con el fin de establecer medidas terapéuticas a futuro que impliquen al mecanismo de la inflamación, y así mismo a la identificación de pacientes de alto riesgo.

VI. OBJETIVO

- Analizar la posible relación entre la inflamación, medida a través de los niveles circulantes de proteína C reactiva y la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca compensada sintomática que ingresan a la unidad de cuidados coronarios del instituto nacional de cardiología

VII. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna:

Existe relación entre los niveles séricos elevados de proteína C reactiva con la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca compensada sintomática.

Hipótesis nula:

No existe relación entre los niveles séricos elevados de proteína C reactiva con la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca compensada sintomática

VIII. METODOLOGÍA

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

Fueron incluidos un total de 416 pacientes elegibles que ingresaron a la unidad de cuidados coronarios con diagnóstico de insuficiencia cardiaca compensada sintomática en el periodo comprendido entre el mes de octubre del 2005 al mes de julio del 2007.

A todos los pacientes se les determinaron los niveles séricos de proteína C reactiva dentro de las primeras 24 horas de su ingreso.

Se estratificaron en tres grupos de acuerdo a los niveles de proteína C reactiva:

Grupo 1: niveles de PCR \leq de 6.0 mg/dL

Grupo 2: niveles de PCR de 6.1 a 24.9 mg/dL

Grupo 3 niveles de PCR \geq de 25.0 mg/dL

Los niveles de proteína C reactiva se midieron por la técnica de nefelometría monitoreada por NIPIA utilizando estuches comerciales.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Ambos géneros
- Edad mayor de 18 años
- Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca
- Pacientes con diagnóstico de ingreso de insuficiencia cardiaca compensada sintomática
- Expediente clínico completo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica
- Pacientes con choque cardiogénico
- Pacientes con procesos infecciosos
- Pacientes con padecimientos reumatológicos previamente diagnosticados
- Paciente con uso reciente o actual de glucocorticoides

ASPECTOS ÉTICOS

Por la naturaleza del estudio, que es de tipo observacional, de descripción y debido a que se revisaron los expedientes sin comprometer la confidencialidad de los pacientes no se requirió el uso de consentimiento informado para el presente trabajo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El contraste estadístico se hizo por estadística descriptiva y la utilización del paquete SPSS-PC versión 13.0.

Se consideró la significancia estadística a un valor de ≤ 0.05

Los resultados se presentan en promedio \pm desviación estándar o en número de pacientes o en porcentajes por grupo.

IX. RESULTADOS

Tabla I.

Características basales de la población

| Variable | PCR ≤ 6 mg/L (n=69) | PCR 6 – 25 mg/L (n=164) | PCR ≥ 25 mg/L (n=183) | P |
|----------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------|
| Edad | 60±13 | 59±15 | 60±13 | 0.820 |

Los datos se presentan en promedio ± desviación estándar o en número de pacientes en porcentajes por grupo.

La mediana de PCR fue de 3 en el primer grupo, 12 en el segundo y 73 en el tercer grupo, con un rango de 6.0 a 25.0 mg/dL.

El valor mínimo medido fue de 0.50 mg/dL y el máximo medido fue de 548 mg/dL.

Las características basales de la población (Tabla I) como la edad fue prácticamente similar en los 3 grupos (Gráfico 1).

Gráfico 1.

Distribución de la población por género

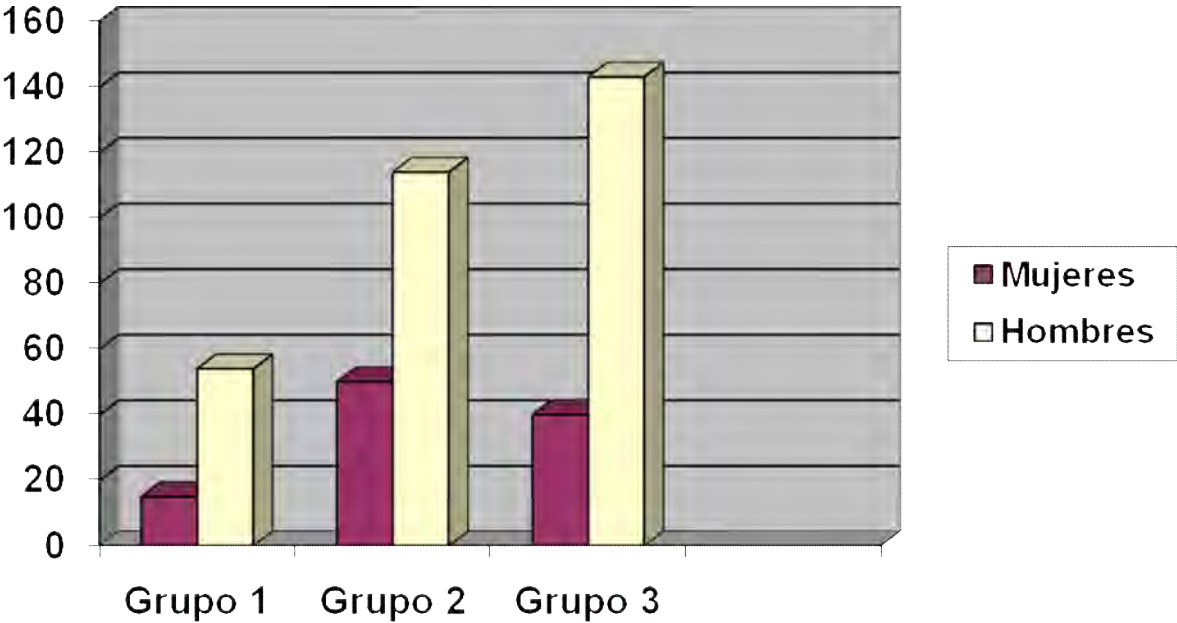


Tabla II.

Características basales de la población

| Variable | PCR ≤ 6 mg/L (n=69) | PCR 6 – 25 mg/L (n=164) | PCR ≥ 25 mg/L (n=183) | P |
|--|------------------------------------|--|--------------------------------------|----------|
| Sexo | | | | |
| Femenino | 15 (21.7%) | 50 (30.5%) | 40 (21.9%) | 0.139 |
| Masculino | 54 (78.3%) | 114 (69.5%) | 143 (78.1%) | 0.139 |
| Antecedentes personales patológicos | | | | |
| Dislipidemia | 28 (40.6%) | 51 (31.1%) | 61 (33.3%) | 0.373 |
| Cardiopatía Isquémica | 9 (13.8%) | 9 (5.9%) | 14 (7.7%) | 0.028 |
| HAS | 35 (50.7%) | 90 (54.9%) | 92 (50.3%) | 0.669 |
| DM 2 | 23 (33.3%) | 56 (34.1%) | 75 (41%) | 0.330 |
| EPOC | 5 (7.2%) | 12 (7.3%) | 16 (8.7%) | 0.863 |

Los datos se presentan en promedio ± desviación estándar o en número de pacientes en porcentajes por grupo.

De los antecedentes personales de los pacientes, en el grupo de mayor elevación de PCR se observó mayor prevalencia de hipertensión arterial sistémica ($P=0.669$), diabetes mellitus tipo 2 ($P=0.330$), enfermedad pulmonar obstructiva

crónica ($P=0.863$), y sexo masculino ($P=0.139$). Los pacientes con los niveles intermedios de PCR presentaron mayor antecedente personal de cardiopatía isquémica con significancia estadística ($P=0.028$) (Tabla II) (Gráfico 2). Es de notar que más del 50% de los pacientes de los tres grupos tienen antecedente personal de hipertensión arterial sistémica previamente diagnosticada.

Gráfico 2.

Antecedentes personales patológicos de la población

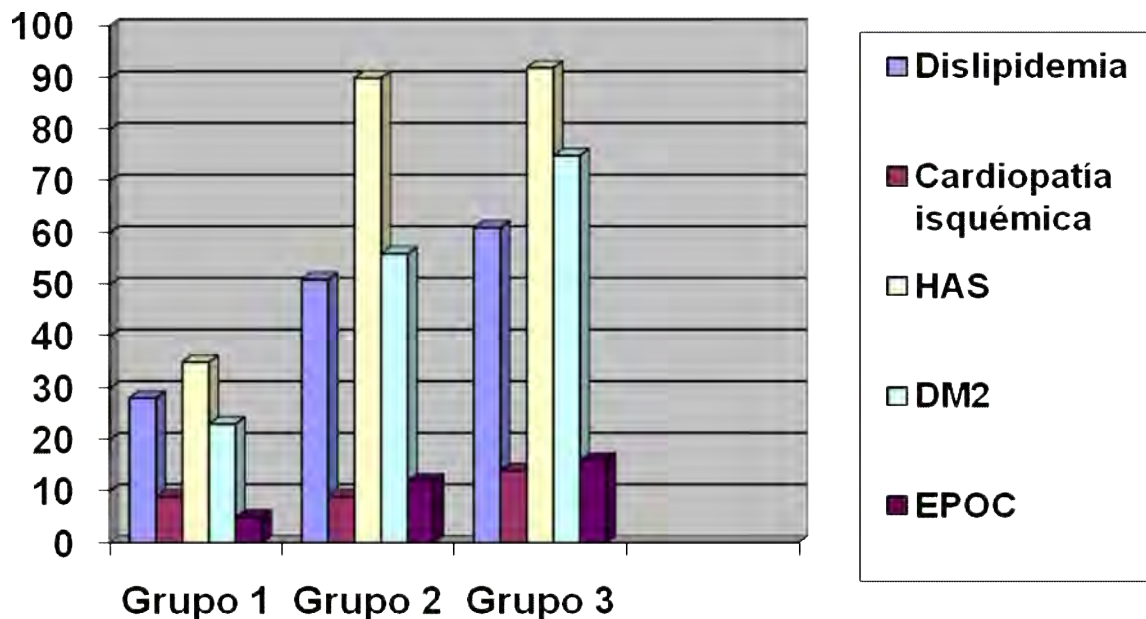


Tabla III.

Características basales de la población

| Variable | PCR ≤ 6 mg/L (n=69) | PCR 6 – 25 mg/L (n=164) | PCR ≥ 25 mg/L (n=183) | P |
|----------------------------|------------------------------------|--|--------------------------------------|----------|
| Síntomas | | | | |
| Disnea | 41 (59.4%) | 128 (78%) | 127 (69.4%) | 0.013 |
| Dolor torácico | 6 (8.7%) | 12 (7.3%) | 12 (6.6%) | 0.841 |
| Angina | 36 (52.2%) | 58 (35.4%) | 81 (44.3%) | 0.043 |
| Clase funcional | | | | 0.061 |
| Clase funcional I | 3 (4.4%) | 2 (1.2%) | 2 (1.1%) | |
| Clase funcional II | 43 (63.2%) | 82 (50.6%) | 98 (54.4%) | |
| Clase funcional III | 21 (30.9%) | 64 (39.5%) | 64 (35.6%) | |
| Clase funcional IV | 1 (1.5%) | 14 (8.6%) | 16 (8.9%) | |

Los datos se presentan en promedio ± desviación estándar o en número de pacientes en porcentajes por grupo.

Al momento del ingreso los pacientes con niveles de PCR menor de 6 mg/dL se presentaron con mas angina de pecho, correspondiendo con significancia estadística ($P=0.043$). La mayoría de los pacientes se concentraron en las clases

funcionales II y III de la NYHA sin significancia estadística ($P=0.061$) (Tabla III)
(Gráfico 3).

Gráfico 3.

Clases funcionales de la NYHA al momento del ingreso hospitalario

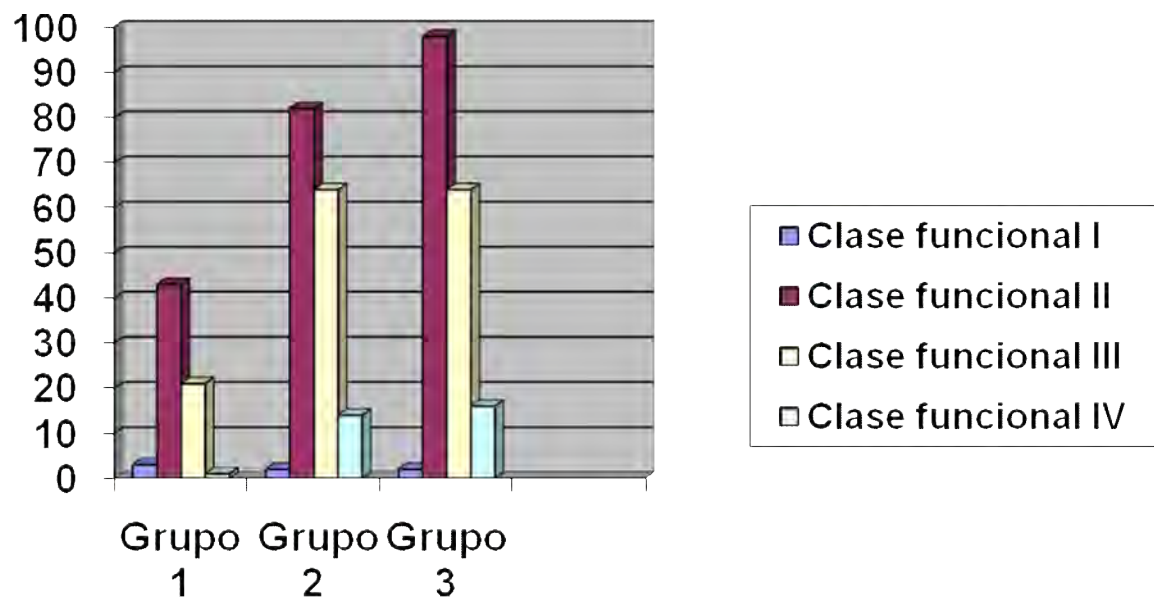


Tabla IV.

Características basales de la población

| Variable | PCR ≤ 6 | PCR 6 – 25 | PCR ≥ 25 | P |
|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|----------|
| | mg/L | mg/L | mg/L | |
| | (n=69) | (n=164) | (n=183) | |

Signos vitales

| | | | | |
|------------|---------|---------|---------|-------|
| PAS | 122±25 | 123±33 | 112±20 | 0.219 |
| PAD | 74±14 | 70±10 | 69±9 | 0.061 |
| FC | 79±23 | 88±27 | 92±29 | 0.004 |
| T° | 36.4±.4 | 36.3±.8 | 36.6±.6 | 0.008 |

Los datos se presentan en promedio ± desviación estándar o en número de pacientes en porcentajes por grupo.

Al momento del ingreso hospitalario los pacientes con los niveles de PCR mayores o iguales a 25 mg/dL se presentaron con mayor taquicardia ($P=0.004$) e incremento de la temperatura corporal ($P = 0.008$) en comparación con los otros grupos restantes siendo estadísticamente significativo (Tabla IV).

Tabla V.

Características basales de la población

| Variable | PCR ≤ 6 | PCR 6 – 25 | PCR ≥ 25 | P |
|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|----------|
| | mg/L | mg/L | mg/L | |
| | (n=69) | (n=164) | (n=183) | |

Signos

| | | | | |
|----------------------------|------------|-------------|-------------|--------|
| Congestión pulmonar | 47 (68.1%) | 137 (83.5%) | 163 (89.1%) | <0.001 |
| Cardiomegalia | 63 (91.3%) | 158 (96.3%) | 170 (93.4%) | 0.266 |
| Edema MI | 9 (13%) | 37 (22.6%) | 35 (19.1%) | 0.243 |

Los datos se presentan en promedio ± desviación estándar o en número de pacientes en porcentajes por grupo.

Los pacientes con niveles de PCR mayores se presentaron con mas datos de congestión pulmonar lo cual correspondió con significancia estadística ($P=0.001$), los pacientes de los tres grupos presentaron en mas del 90% cardiomegalia ($P=0.266$) (Tabla V).

Tabla VI.

Características basales de la población

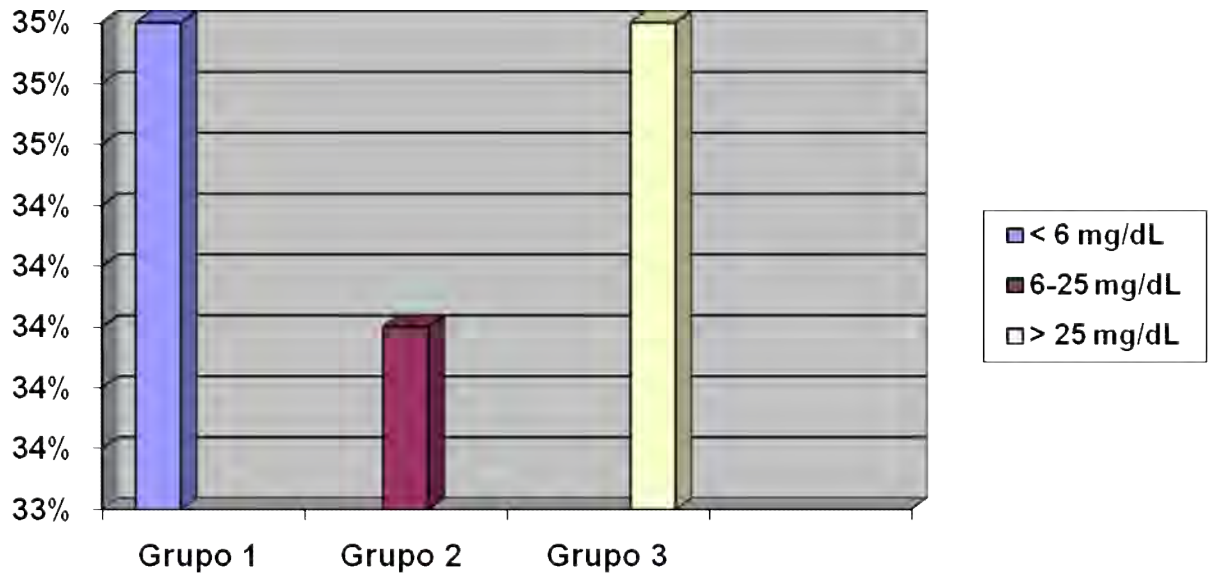
| Variable | PCR ≤ 6 | PCR 6 – 25 | PCR ≥ 25 | P |
|-----------------------|----------------|-------------------|-----------------|----------|
| | mg/L | mg/L | mg/L | |
| | (n=69) | (n=164) | (n=183) | |
| Laboratoriales | | | | |
| FEVI% | 35±7 | 34±8 | 35±8 | 0.212 |
| BUN | 22±15 | 29±23 | 30±22 | 0.025 |
| PCR | 3.5±1.4 | 13±5 | 98±75 | <0.001 |

Los datos se presentan en promedio ± desviación estándar o en número de pacientes en porcentajes por grupo.

Los pacientes con niveles de PCR mas elevados presentaron la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mejor conservada ($P = 0.212$), mayores elevaciones de azoados (BUN) ($P = 0.025$) al momento de su ingreso correspondiendo con significancia estadística. (Tabla VI) (Gráfico 4)

Gráfico 4.

Fracción de expulsión de la población



El seguimiento se llevó a cabo durante la hospitalización de los pacientes en la unidad de cuidados coronarios.

Tabla VII.

Mortalidad intrahospitalaria

| Variable | PCR < 6 mg/L n= 69 | PCR 6 – 25 mg/L n=164 | PCR > 25 mg/L n=183 | <i>P</i> |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| Mortalidad intrahospitalaria | 1 (1.4%) | 11 (6.7%) | 28 (15.3%) | <0.001 |

Los datos se presentan en número de pacientes y porcentajes por grupo

Se observó una mayor mortalidad entre los pacientes del grupo con mayor PCR que los pacientes del grupo 1 (15.3 vs 1.4%), observándose significancia estadística ($P= <0.001$) (Tabla VII) (Gráfico 5).

Gráfico 5.

Mortalidad intrahospitalaria

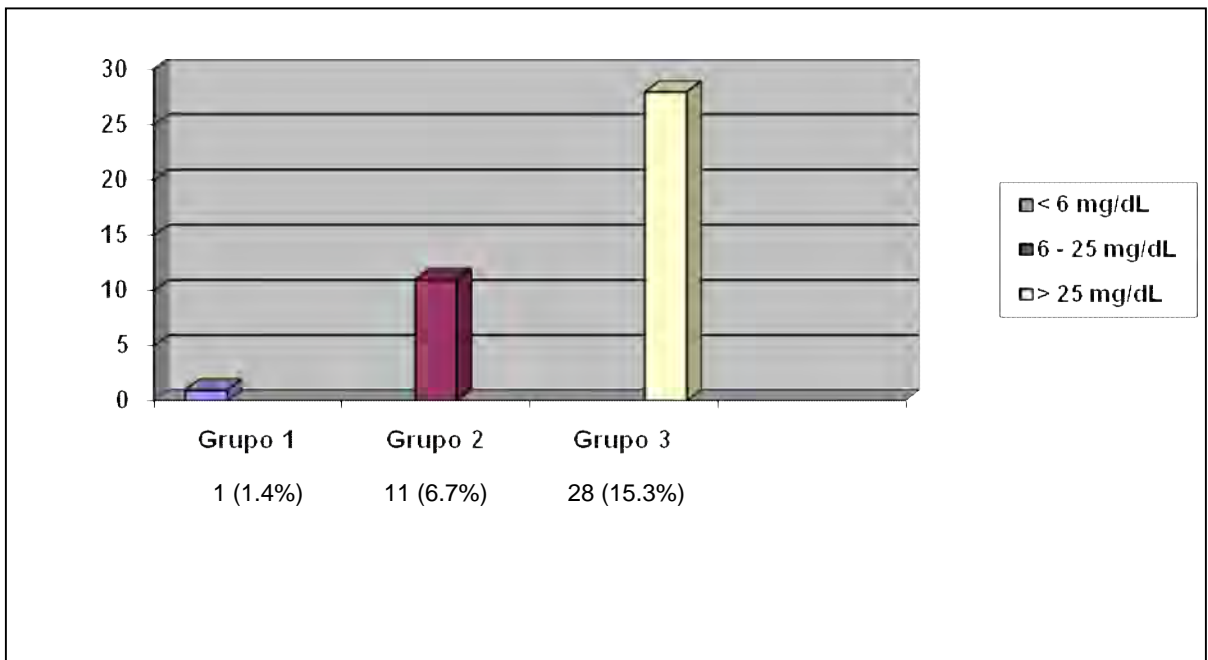


Tabla VIII.

Días de estancia intrahospitalaria

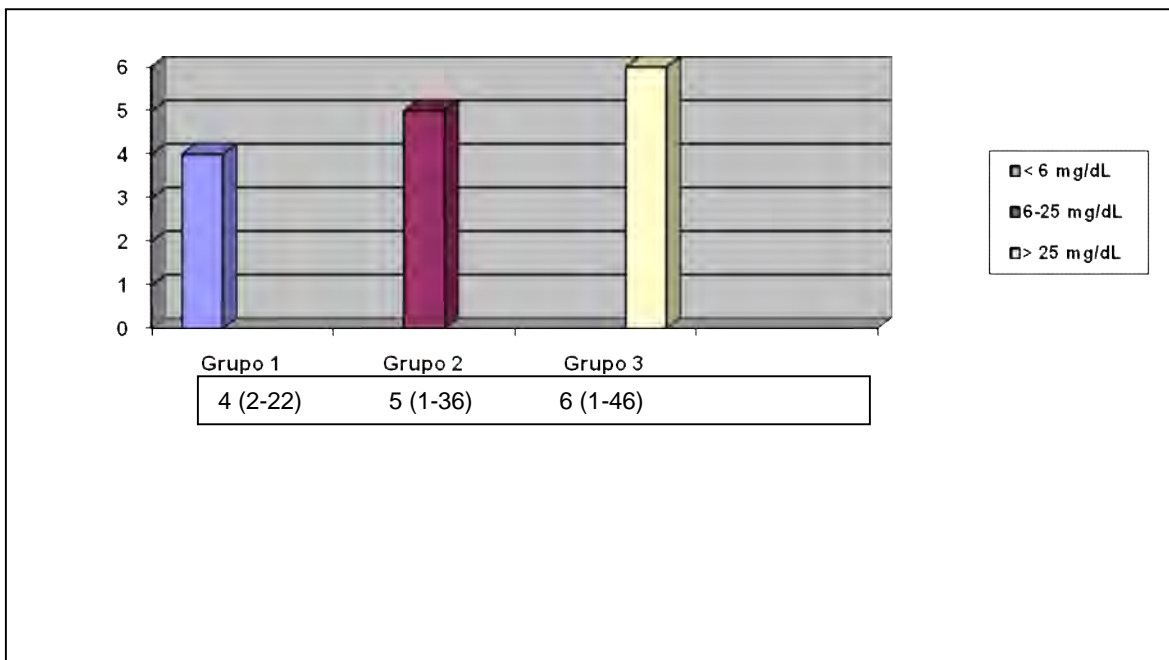
| Variable | PCR < 6 mg/L n= 69 | PCR 6 – 25 mg/L n=164 | PCR > 25 mg/L n=183 | P |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Días de estancia intrahospitalaria en UCC | 4 (2-22) | 5 (1-36) | 6 (1-46) | <0.001 |

Los datos se presentan en mediana, mínimo y máximo para estancia intrahospitalaria

Los datos presentados en la tabla representan la mediana de los días de internamiento en la unidad de cuidados coronarios durante el seguimiento de los pacientes. Los pacientes en el tercer grupo permanecieron un mayor número de días en la unidad de cuidados coronarios en comparación con los pacientes del primer grupo (1–46 vs 2-22), observándose significancia estadística ($P= <0.001$) (Tabla VIII) (Gráfico 6).

Gráfico 6.

Días de estancia intrahospitalaria



X. DISCUSION

El mecanismo de la inflamación se ha identificado como un factor precipitante de la insuficiencia cardíaca^{34, 36, 38-46}, sin embargo su utilidad como factor pronóstico a través de la medición de sus marcadores no había sido definido.

En los principios de la década de los noventa se observó que en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática en diferentes clases funcionales mostraban niveles séricos de PCR elevados en comparación con controles sanos³⁴, después de estos hallazgos también se demostró su elevación en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda⁴⁴ y más recientemente se estableció su valor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica^{37, 39}.

Se ha demostrado que su elevación predice el desarrollo de falla cardíaca en pacientes con miocardiopatías de distintas etiologías y otros eventos adversos, como admisión y readmisión hospitalaria por deterioro de clase funcional por cualquier causa y muerte³⁵⁻³⁹.

Weston y colaboradores⁴⁰ en un estudio de 329 pacientes que habían sufrido un evento coronario concluyeron que los niveles elevados de PCR estuvieron asociados con un incremento en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca o

muerte independientemente de la edad, el género, la gravedad del infarto agudo del miocardio, las comorbilidades, infarto previo y recurrencia de eventos coronarios. Concluyeron también que la inflamación puede jugar un papel en el desarrollo de falla cardíaca y muerte tras un infarto del miocardio independientemente de otros factores pronósticos convencionales.

La investigación de Alonso y colaboradores ⁴¹ demostró que en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca sintomática, los niveles elevados de PCR se correlacionaron con clases funcionales mayores y presentaron mayor mortalidad y readmisión hospitalaria por deterioro de la clase funcional de mostrando nuevamente que la PCR es un factor pronóstico independiente de mortalidad.

En un estudio ⁴² que incluyó a 545 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca sintomática se determinaron los niveles de PCR y se encontró que niveles elevados presentaron mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía isquémica no aguda.

La insuficiencia cardíaca compensada sintomática se precipita por falta de apego a la dieta, incumplimiento de la prescripción médica, hipertensión arterial descontrolada, eventos coronarios agudos, infecciones, arritmias cardíacas o bien a la progresión misma de la insuficiencia cardíaca ⁴¹⁻⁴³.

De acuerdo a lo descrito, la inflamación puede jugar un papel importante en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. La influencia de la inflamación parece

ser decisiva en la insuficiencia cardiaca como precursor en la aparición de los síntomas, sin embargo el mecanismo operante para este proceso, todavía no está dilucidado a pesar de haber una evidencia muy fuerte que sugiere esta relación, de reactantes de fase aguda con un pronóstico adverso en el contexto de insuficiencia cardiaca. Asimismo, no se encuentra esclarecido si los niveles circulantes de reactantes de fase aguda se encuentran elevados como un reflejo mismo de la gravedad de la insuficiencia cardiaca ⁴³⁻⁵⁰.

El presente estudio brinda información acerca del impacto de la inflamación en la mortalidad a corto plazo en el contexto de una insuficiencia cardiaca compensada sintomática.

Encontramos que los niveles elevados de proteína C reactiva, es un factor que se relaciona con mortalidad elevada (tabla VII), datos que concuerdan con los informados por Suleiman ³⁸, Lamblin ³⁹, Alonso ⁴¹, Mueller ⁴⁴, Villacorta ⁴⁵ y Sato ⁴⁶.

Estos hallazgos tienen importancia clínica al ser la proteína C reactiva un método disponible, fácil de medir y barato como parámetro en la estratificación de riesgo de pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática que ingresan a las unidades hospitalarias ^{27, 44, 45}.

Los pacientes en quienes se encuentran niveles de PCR mayores de 25 mg/dL deben recibir especial atención ya que tienen un riesgo elevado de mortalidad a corto plazo, hecho también referido por Mueller y colaboradores ⁴⁴.

Nuestros hallazgos confirman a estudios realizados previamente donde es clara la correlación de mortalidad intrahospitalaria con inflamación ^{41, 43- 45}. Nuestros datos sugieren que la PCR puede ser tomado como un factor asociado a mortalidad a corto plazo.

El estudio realizado por Mueller y colaboradores ⁴⁴ demostró en 214 pacientes con insuficiencia cardiaca que los niveles de proteína C reactiva se asociaron a mayor mortalidad intrahospitalaria y a mayor mortalidad a largo plazo en los sobrevivientes que presentaron niveles de PCR mayores de 25 mg/dL.

Así mismo Villacorta y colaboradores ⁴⁵ a 119 pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática les determinaron niveles séricos de proteína C reactiva; los niveles de PCR mas elevados se asociaron a mayor mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa de muerte cardiovascular, y en el seguimiento de los pacientes sobrevivientes se observó mayor mortalidad en los pacientes que al egreso presentaron niveles de PCR mayores.

En estos estudios donde se evaluaron a pacientes con insuficiencia cardiaca divididos en terciles de acuerdo a sus niveles de proteína C reactiva se demostraron resultados muy parecidos al nuestro ^{44, 45}, predominaron los pacientes del sexo masculino en el tercil de valores de PCR más elevados (tabla II). Así como en otros estudios ^{44, 45}, el antecedente de hipertensión arterial se observó en la mayor parte de nuestra población predominando en el tercil superior (tabla II).

Nuestros resultados difieren en cuanto al antecedente de cardiopatía isquémica la cual se observa mayor en otros estudios ^{44, 45}, en el nuestro sólo un porcentaje pequeño de pacientes presentó el antecedente de cardiopatía isquémica (tabla II), sin embargo en el análisis estadístico resultó significativo.

Los pacientes en los terciles superiores presentaron mayor antecedente de diabetes mellitus tipo 2 y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (tabla II) lo cual en estudios previos también se ha llegado a observar ^{44, 45}.

Así mismo diferimos de estudios previos en la presentación de los pacientes al ingreso, los pacientes de nuestro estudio se concentraron en las clases funcionales II y III (tabla III), mientras en los estudios previos ^{41, 44, 45} al nuestro los

pacientes con elevaciones de la PCR mayores se encontraron en la clase funcional IV de la NYHA.

En cuanto a la presentación clínica, nuestros pacientes llegaron frecuencia cardiaca mayor en el tercil superior (92 ± 29), mayor incremento de la temperatura corporal (36.6 ± 0.6) (tabla IV), y datos de congestión pulmonar (tabla V), resultados similares a los de Mueller et al ⁴⁴ (97 ± 26 ; $37.5\pm 1.1^{\circ}\text{C}$), sin embargo su población mas datos de congestión venosa sistémica, como edema e ingurgitación yugular.

Además de apoyar acerca del valor de la proteína C reactiva para predecir mortalidad en pacientes con falla cardiaca, nuestro estudio también apoya a la literatura mundial sobre el significado e importancia de las proteínas de fase aguda en la patogénesis de la insuficiencia cardiaca compensada crónica ^{36, 39, 42}.

Un estudio ⁴⁶ con mediciones seriadas demostró que las concentraciones séricas de proteína C reactiva, interleucina 4 e interleucina 6, regresaron a sus niveles normales tras la desaparición de los síntomas de insuficiencia cardiaca tras un deterioro de la clase funcional. Se sabe que una vez resueltos los síntomas de insuficiencia cardiaca los marcadores de inflamación regresan a sus niveles normales.

El mecanismo por el cual la PCR se eleva en falla cardiaca es desconocido. Hay diferentes teorías además de un proceso infeccioso o una enfermedad autoinmune, como sobrecarga hemodinámica, y oxidación de lipoproteínas de baja densidad ⁴⁷.

La Interleucina-6 es la determinante principal en la producción hepática de la PCR y se produce en monocitos, macrófagos, células endoteliales, células musculares lisas, fibroblastos y miocitos cardiacos bajo situaciones de hipoxia tisular y estrés oxidativo ⁴⁸.

La insuficiencia ventricular izquierda, el daño hepático o renal inducidos por bajo gasto cardiaco, hipoperfusión o hipoxia y la congestión venosa pueden ser las fuentes de el incremento de la IL-6 y de la subsecuente elevación de la PCR ⁴⁹.

No está esclarecido si la PCR es meramente un marcador de inflamación o si es n modulator directo del proceso de la enfermedad misma ³⁴⁻⁴⁶.

Las elevaciones plasmáticas de la PCR pueden corresponder a los procesos fisiopatológicos de remodelación ventricular. También es posible que la PCR active al sistema del complemento y estimule la producción de citoquinas, causar

pérdida de miocitos cardiacos promoviendo remodelamiento y disfunción ventricular izquierda ⁵⁰.

La importancia de estos hallazgos radica en que puede ayudar para el desarrollo de nuevas terapias antiinflamatorias como parte del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca, como los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de los receptores de angiotensina II o bien el empleo de estatinas ⁵¹.

XI. CONCLUSIONES

El presente estudio permite concluir que los niveles elevados de proteína C reactiva, que es un marcador de inflamación, se asocia a mayor mortalidad a corto plazo en los pacientes que cursan con insuficiencia cardiaca compensada sintomática.

Limitaciones:

La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda inespecífico, sin embargo asociado a mayor mortalidad.

Clínicamente es imposible distinguir si la inflamación fue la precipitante de la insuficiencia cardiaca o bien si es consecuencia de ésta. Las determinaciones de los niveles de PCR se realizaron dentro de las 24 horas del ingreso a la unidad de cuidados coronarios, teniendo en cuenta que alcanza su máximo pico entre las 24 a 72 horas.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. INEGI-SSA, Dirección General de Información en salud 2003. Tomado de www.salud.gob.mx/apps/estadisticas/egresoshosp/danosalud.htm
2. Heart disease and Stroke Statistics-2004 Update, American Heart Association. www.americanheart.org. Click on "publications and resources", "then statistics".
3. Vargas Barrón, Jesús "Tratado de Cardiología" Sociedad Mexicana de Cardiología. Editorial Sistemas Inter editores. México 2006
4. Libby, Bonow et al. "Braunwald's Heart Disease", 8ª edición. Editorial Saunders Elsevier. USA 2008
5. Hurst W. "The Heart, arteries and veins". 9a edición. Editorial McGraw Hill; New York 1998
6. Guadalajara Boo, JF. "Cardiología", 6a ed. Editorial Méndez Editores. México 2006
7. Guadalajara Boo, JF. "Entendiendo la insuficiencia cardiaca". Archivos de cardiología de México, Vol. 76 Número 4/Octubre/Diciembre 2006:431-447
8. Pepys MB, Baltz ML: Acute Phase proteins with special reference to C reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983; 34: 141-212
9. Hutchinson WL, Koenig W, et al. Immunoradiometric assay of circulating C reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin chem.* 2000; 46: 934-938
10. Michelle A, Albert, Ridker, PM: C-reactive protein as a risk predictor: Do race/ethnicity and gender make a difference? *Circulation* 2006; 114; e67-e74
11. Ford ES, Giles WH, Myers GL, Rifai N, Ridker PM et al: C.-reactive protein concentration among US children and young adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Clin Chem.* 2003; 49:1353-1357
12. Ford ES, giles WH, Mokdad AH, Myers GL. Distribution and correlates of C-reactive protein concentrations among adults US women. *Clin Chem.* 2004; 50: 574-581
13. Ballou SP, Kushner I: Laboratory evaluation of inflammation. En Ruddy S, Harris ED: Kelley's Textbook of rheumatology. Philadelphia, JB Saunders Company, 2001: 697-703
14. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL et al: C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999; 190: 1733-1740
15. Lagrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ et al: C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 97-103
16. Ridker PM: clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-369
17. Sakkinen P, Abbott Rd, et al: C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:445-451
18. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al: Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular event. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565
19. Koenig W, Sund M, Frohlich M 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: 237-242
20. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK et al: C-reactive Protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000; 21: 1584-1590
21. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH: C-reactive protein adds to the predictive value of total and HCL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-2011
22. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfiel GM, Eda S, et al : C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-1397
23. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, Benjamin EJ, O'Donnell CJ: C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham study Herat Study, *Arch Intern Med* 2005; 165: 2473-2478

24. Ridker PM, Cook N: Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004; 109: 1955-1999
25. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE: Non HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios and CRP as risk factors of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005; 294: 326-333
26. Zwaka TP, Hombach V, Torzeski J: C-reactive protein-mediated low-density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194-1197
27. Amezcua Guerra LM, Springall del Villar R, Bojalil Parra R: Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase guda. *Archivos de cardiología de México*. Vol. 77 Número 1 enero/Marzo 2007: 58-66
28. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-424.
29. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, Bazzino OO. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100: 1958-1963.
30. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349: 462-466.
31. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839-44.
32. Rifai Nader, Ridker PA: High-Sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry* 47:3: 403-411
33. Wilson Tang, WH, Francis Gary S, Morrow David A et al: National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Utilization of Cardiac Biomarker Testing in Heart Failure. *Circulation* 2007: 116: e99-e109
34. Pye Maurice, Rae Alan P, Cobbe Stuart M: Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure. *Br Heart journal* 1990; 63: 228-230
35. Kardys Isabella, Knetsch Anneke, Bleumink Gyselle, Deckers Jaap, Hofman Albert, et al: C-reactive protein and risk of heart failure. The Rotterdam Study. *Am Heart J*. 2006;152(3):514-520.
36. Wei-Hsian Yin, Jaw-Wen Chen, Hsu-Lung Jen, Meng-Chen Chiang, et al: Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am Heart J*. 2004, volume 147. Issue 5: 931-938
37. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al: ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007
38. Suleiman M, Khatib R, agmon Y, Mahamid R, Boulos M, Kapeliovich M, et al: Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. *J Am Cardiol*. 2006 Mar 7;47(5): 962-968
39. Lamblin Nicolas, Mouquet Frédéric, Hennache Bernadette, Dagorn Joël, et al: High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eur J Heart Journal* (2005) 26, 2245-2250
40. Bursi F, Weston SA, Killian JN, Gabriel SE, Jacobsen SJ, Roger VL: C-reactive protein and heart failure after myocardial infarction in the community. *Am J Med* 2007 Jul; 120 (7): 616-622
41. Alonso-Martínez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbietá-Echezarreta M, González-Arencia C: C-reactive protein as a predictor of improvement and admission in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4:331-336
42. Dickstein Kenneth: C-reactive protein in ischaemic cardiomyopathy: assessing cardiovascular risk in heart failure. *European Heart Journal* (2005) 26: 2218-2219

43. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P: C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J.* 2003; 145:1094-1101
44. Mueller Christian, Laule-Kilian Krsten, Christ Andreas, Peter-Brunner Hans, et al: Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *Am Heart Journal* 2006 . 151 (4) : 845-850
45. Villacorta Humberto, Masetto Antonio Claudio, Evandro Tinoco Mesquita: C-reactive protein: an inflammatory marker with prognostic value in patients with decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2007; 885 (5): 520-523
46. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, Yamada T, et al: Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin-4 and interleukin-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin Cardiol* 1999 Dec; 22 (12): 811-813
47. Baumann H, Gauldie J. Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Mol Biol Med.* 1990;7:147–159.
48. Yamauchi-Takahara K, Ihara Y, Ogata A, Yoshizaki K, Azuma J, Kishimoto T. Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6. *Circulation.* 1995;91:1520 –1524.
49. Raymond RJ, Dehmer GJ, Theoharides TC, Deliargyris EN. Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J.* 2001;141:435–438.
50. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B, Mickle DA. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation.* 2002;105:1890 –1896.
51. Anand Inder S, Latini Roberto, Florea Viorel G, Kuskowski Michael A, Rector Tuomas et al: C-Reactive Protein in Heart Failure: Prognostic Value and the Effect of Valsartan. *Circulation.* 2005; 112:1428-1434.