



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

**NIVELES SÉRICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA EN PACIENTES CON
SÍNDROME CORONARIO AGUDO. EL PAPEL DE LA INFLAMACIÓN Y SU
IMPACTO COMO FACTOR PRONÓSTICO CARDIOVASCULAR.**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. GIULIANA MALDONADO HERRERA

ASESOR:

DR. EDUARDO JULIÁN JOSÉ ROBERTO CHUQUIURE VALENZUELA

AGOSTO 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**NIVELES SÉRICOS DE PROTEINA C REACTIVA EN PACIENTES CON
SINDROME CORONARIO AGUDO. EL PAPEL DE LA INFLAMACIÓN Y SU
IMPACTO COMO FACTOR PRONÓSTICO CADIOVASCULAR.**

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA DR. IGNACIO CHÁVEZ

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de enseñanza.

Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez.

Dr. Eduardo Chuquiure Valenzuela.

Asesor de tesis.

Medico adjunto de Terapia Intensiva Cardiológica.

Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez.

Dra. Giuliana Maldonado Herrera

Médico residente de Cardiología de tercer año.

Instituto Nacional de Cardiología Dr. "Ignacio Chávez".

INDICE

I.	Resumen	3
II.	Introducción	5
III.	Marco teórico	7
IV.	Planteamiento del problema	13
V.	Justificación	16
VI.	Objetivos	17
VII.	Definición de variables	18
VIII.	Hipótesis	22
IX.	Diseño del estudio	23
X.	Análisis estadístico	24

XI.	Universo de trabajo	26
XII.	Programa de trabajo.	27
XIII.	Resultados	29
XIV.	Discusión	38
XV.	Conclusiones	41
XVI.	Bibliografía	43
XVII.	Tablas y gráficos	49

I.- RESUMEN.

Objetivo. Estimar el valor predictivo de los niveles séricos de Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) para los desenlaces a corto y largo plazo en pacientes con síndrome coronario agudo del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Antecedentes. Actualmente el proceso inflamatorio es considerado como punto pivote en la patogenia y progresión de la aterosclerosis. El estudio de biomarcadores que reflejan el estado inflamatorio ha marcado la pauta para determinar los factores asociados a mayores eventos adversos en pacientes con enfermedad aterosclerosa. La Proteína C reactiva, el biomarcador más estudiado, se ha implicado como predictor de riesgo cardiovascular.

Diseño del estudio. De manera prospectiva analizamos a 315 pacientes que ingresaron a la Unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con diagnóstico de síndrome coronario agudo del periodo comprendido del primero de mayo del 2003 al 31 de agosto del 2003 con periodo de seguimiento a diciembre del 2009 a los cuales se determinó los niveles séricos de Proteína C reactiva al momento del ingreso hospitalario.

Material y Método. Se realizó un estudio prospectivo, analítico, transversal. Cohorte anidada continua. En donde determinamos niveles séricos de Proteína C reactiva que fueron medidos al momento del ingreso a urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, los pacientes fueron seleccionados de manera consecutiva.

Resultados.

Los principales eventos que se presentaron en periodo de hospitalización en los pacientes fue angioplastia coronaria transluminal percutánea elctiva (ACTP) en los 3 grupos, sin embargo en los pacientes del tercer grupo requirieron ACTP de urgencia, ACTP de rescate y presentaron fenómeno de no reflujo durante la angioplastia, en comparativa con los otros 2 grupos.

En los desenlaces a largo plazo, los pacientes a los que se le realizó cirugía de revascularización coronaria la curva de su pervivencia es mayor en los pacientes con niveles de Proteína C reactiva menor de 3.0mg/l ($p=0.292$). En los pacientes que presentaron re-infarto, la curva de supervivencia es mayor en los pacientes que tuvieron niveles de Proteína C reactiva menor de 3.0mg/l ($p=0.262$). En relación a mortalidad el grupo de pacientes con niveles séricos de Proteína C reactiva menor de 3.0mg/dl la curva de su pervivencia es mayor en comparativa con los pacientes con Proteína C reactiva mayor de 3.0mg/l a dos a 2 años de seguimiento ($p<0.003$).

Conclusión.

El resultado de este estudio indica que la Proteína C reactiva como reflejo del proceso inflamatorio en pacientes con síndrome coronario agudo es un fuerte predictor independiente de mortalidad a largo plazo en pacientes con síndrome coronario agudo.

I. INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es considerada una enfermedad inflamatoria la cual está asociada a las manifestaciones agudas que son: son angina inestable e infarto del miocardio, que se asocian con muerte súbita coronaria la cual está relacionada a una mayor expresión de marcadores inflamatorios ⁽¹⁾.

El concepto de que el fenómeno de inflamación modula la aterosclerosis así como sus complicaciones, ha proporcionado una nueva hipótesis unificando los vínculos entre los factores de riesgo cardiovascular y sus desenlaces tanto a corto como a largo plazo ⁽²⁾. La inflamación vascular tiene un papel en todos los estados inflamatorios de aterosclerosis, desde el inicio y progresión de las lesiones ateroscleróticas hasta la ruptura de la placa, y la ocurrencia de eventos cardiovasculares posteriores ⁽⁴⁾.

Es posible que la presencia de elevadas concentraciones de biomarcadores inflamatorios de manera persistente en pacientes con evento isquémico agudo pueda estar asociada con un mayor riesgo de complicaciones ⁽¹⁾.

Nuevos biomarcadores plasmáticos pueden resultar útiles en la estratificación del riesgo y pronóstico de la enfermedad cardiovascular ⁽⁶⁾. Hace más de 10 años fue reportado que el biomarcador inflamatorio, la proteína C reactiva de alta sensibilidad medida en sangre, es un fuerte e independiente predictor de futuros eventos cardiovasculares, indicando que la magnitud de este biomarcador es similar a los niveles séricos de colesterol, estudiado también como factor de riesgo cardiovascular independiente ⁽³⁾.

La utilidad clínica de los biomarcadores depende de su capacidad para proporcionar un reflejo de la actividad o carga ateroscleróticas subyacente, así como de proporcionar información fiable y precisa para predecir los acontecimientos futuros, la Proteína C reactiva cumple estos criterios y de ello su uso común en la práctica clínica para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular en prevención primaria y secundaria ⁽⁶⁾.

Varios estudios⁽³⁾ han demostrado que los niveles séricos de proteína C reactiva, como reflejo del proceso inflamatorio en la placa aterosclerosa, predice el inicio de eventos cardiovasculares mayores en lugar de ser un biomarcador de resultado de isquemia, y por lo tanto proporciona pruebas para confirmar la hipótesis de que la aterotrombosis está asociada íntimamente al fenómeno inflamatorio.

Un reto clínico importante y difícil de analizar en los pacientes con síndrome coronario agudo es identificar a los pacientes que tienen mayor riesgo de recurrencia a presentar un nuevo evento cardiovascular o complicaciones mayores, algunos estudios recientes han sugerido el marcador inflamatorio sérico, la proteína C reactiva, medida durante el episodio agudo puede proporcionar esta información predictiva ⁽¹⁾.

Esta revisión evalúa el potencial de la proteína C reactiva de alta especificidad de ser clínicamente útil en la evaluación del riesgo cardiovascular.

III. MARCO TEORICO.

Como se ha descrito previamente, en la última década la evidencia y las pruebas clínicas han demostrado un papel fundamental para la inflamación en la aterogénesis ⁽⁵⁾. Más de 20 estudios prospectivos han mostrado que los biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) es un predictor independiente de futuros eventos cardiovasculares ⁽³⁾.

También es posible que la persistencia de marcadores inflamatorios elevados refleje una participación más activa del substrato inflamatorio con el proceso de aterosclerosis y puede indicar que los pacientes están en mayor riesgo de continuar o presentar nuevos eventos cardiovasculares ⁽¹⁾.

Los biomarcadores son considerados como moléculas, proteínas o enzimas que de manera independiente proporcionan valor diagnóstico o valor pronóstico con una reflexión sobre un instrumento subyacente de un estado de la enfermedad ⁽⁶⁾. En el caso de enfermedad arterial coronaria los biomarcadores deben reflejar la biología subyacente de la pared del vaso, y en particular el proceso aterosclerótico y/o sus secuelas ⁽⁶⁾. La utilidad clínica del biomarcador depende de su capacidad para establecer una proporción significativa de la enfermedad que está evaluando, aportando una buena sensibilidad, especificidad y valor predictivo ⁽⁶⁾.

Recientes estudios prospectivos ⁽³⁾ han mostrado que la proteína C reactiva es un predictor independiente de futuros eventos cardiovasculares adicional a los factores de riesgo como hipertensión arterial sistémica, diabetes o dislipidemia.

PROTEÍNA C REACTIVA (PCRhs), INFLAMACIÓN Y ATEROSCLEROSIS.

La proteína C reactiva fue descubierta en 1930 por Tiller y Francis ⁽⁷⁾ como una sustancia en el suero de pacientes con inflamación aguda que reaccionaba con el polisacárido C del neumococo. La proteína C reactiva fue el primero de muchos reactantes de fase aguda ⁽⁷⁾. Actualmente es considerada como una proteína plasmática producida por el hígado y los adipocitos en presencia de un proceso inflamatorio, es miembro de la familia de las pentraxinas, denominadas así por su forma de un disco pentamérico anular ⁽⁹⁾. Es una proteína formada por 5 subunidades no covalentes de 206 aminoácidos cada una, dispuestas simétricamente al rededor de un poro central ⁽⁷⁾, tiene peso molecular de 251.06 Daltons, se encuentra en el cromosoma 1 (1q21-q23) ⁽¹⁰⁾. Su elevación se detecta en las primeras 6hrs, su pico máximo es a las 48hrs y su vida media es constante ⁽⁸⁾. Esta molécula tiene en su superficie un ligando que contiene un sitio de unión calcio dependiente ⁽⁷⁾, así como una molécula de unión para permitir la respuesta inmune al unirse al ligando específicos de la pared celular del patógeno, por activación del sistema del complemento y por la unión al receptor Fc de la inmunoglobulinas ⁽¹¹⁾.

El proceso de aterosclerosis ⁽²⁾ se inicia con la participación de varios factores de riesgo; hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, homocisteinemia, y radicales libres de oxígeno. Dichos factores son determinantes para que provoquen disfunción endotelial ⁽¹²⁾, que se caracteriza por cambios morfológicos de la íntima, y por una disminución en la producción del óxido nítrico ⁽¹³⁾, el cual es un potente vasodilatador que inhibe la adhesión de los monocitos y neutrófilos al endotelio, interfiere con la proliferación del músculo liso, inhibe la agregación plaquetaria y disminuye la permeabilidad del endotelio a las lipoproteínas. La placa aterosclerótica ⁽¹⁴⁾ es en sí, un acumulo de lípidos y de células inflamatorias, entre ellas macrófagos, linfocitos T y células cebadas, provocando liberación de diferentes mediadores inflamatorios como las citocinas y otras proteínas) y Proteína C reactiva ⁽¹⁵⁾.

PROTEÍNA C REACTIVA, PREVENCIÓN PRIMARIA Y PREVENCIÓN SECUNDARIA.

Más de 24 estudios prospectivos en pacientes sanos ⁽²⁾ evaluaron el papel de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) como determinante de riesgo cardiovascular. De estos estudios ⁽¹⁶⁻²⁶⁾, diez fueron diseñados para evaluar el papel de la Proteína C reactiva como predictor de riesgo en relación con los factores de riesgo cardiovasculares clásicos ya determinados en el estudio de Framingham ⁽²³⁾. En estos estudios, a pesar de la diversidad de poblaciones, se ajustaron los factores de riesgo en relación con los niveles séricos de proteína C reactiva de alta especificidad en 3 grupos dependiendo del nivel sérico de este biomarcador, siendo el grupo uno niveles séricos de Proteína C reactiva menor de 1mg/l, el segundo grupo niveles de 1 - 3 mg/l y el tercer grupo mayor de 3mg/l. Los resultados de estos estudios, ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) ⁽¹⁶⁾, EPIC (Evaluation for Prevention of ischemic Complications-Norfolks Study) ⁽¹⁸⁾, HFS (Health Professionals Follow-up Study) ⁽¹⁹⁾, CHS (Cardiovascular Health Study) ⁽²¹⁾, MONICA (Monitoring Trends and Developments in Cardiovascular Disease study) ⁽²⁶⁾, PHS (Physicians Health Study) ⁽²²⁾, NHS (National Health Study)⁽¹⁹⁾, PIMA (Pima Indian Study)⁽²⁴⁾, WHS (Women's Health Study)⁽²⁰⁾; a pesar de la diversidad de las poblaciones estudiadas, demostraron que los individuos con niveles mayores de Proteína C reactiva mayor de 3 mg/l tenían aproximadamente 2 veces mayor riesgo de eventos cardiovasculares en el futuro en comparación con el grupo de sujetos que presentaron nivel sérico de Proteína C reactiva menor de 3mg/l.

En base a esto, en el 2003 el Centro de Control y Prevención y la Asociación Americana del Corazón ⁽¹⁹⁾ aprobaron la proteína C reactiva como complemento para la predicción del riesgo en prevención primaria; en particular en personas con riesgo intermedio; se determinó que los niveles sanguíneos de Proteína C reactiva de alta especificidad de 1mg/l; 1 a 3 mg/l, y mayor de 3mg/l corresponden a los grupos de riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto, claramente establecidos en la literatura actual.

En relación con prevención secundaria, múltiples estudios ⁽²⁾ han encontrado que los niveles séricos de Proteína C reactiva en pacientes estables después de un infarto del miocardio pueden predecir infarto recurrente o muerte cardiovascular ^(27,28). Incluso se ha demostrado que los niveles de Proteína C reactiva en el tiempo de presentación o previa al alta de pacientes que presentaron evento coronario agudo, proporciona información pronóstica tanto a corto como a largo plazo aún en la ausencia de niveles elevados de Troponina ^(29,30). Incluso se ha comparado los niveles de biomarcadores como Péptido Natriurético Cerebral (BNP), Proteína C reactiva y Troponina, en el estudio Realizado por Sabatine, Marrow y Cols ⁽³¹⁾ se determinó que cada uno proporciona información de mal pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo. Es decir, una simple estrategia de determinar niveles de biomarcadores puede estratificar a los pacientes de presentar eventos cardiovasculares a largo y corto plazo.

Para evaluar la hipótesis de que existen diferentes grados de activación inflamatoria en pacientes con síndrome coronario agudo, nosotros seleccionamos los niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad como el enfoque de este estudio debido a que se ha demostrado una gran evidencia de las acciones de este biomarcador y su impacto con eventos coronarios, mortalidad a corto y largo plazo; en la población que acudió al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en el periodo comprendido del primero de junio del 2003 al 31 de agosto del mismo año.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En los últimos años la Proteína C reactiva ha sido implicada en modelos experimentales como mecanismo de exacerbación de lesiones del miocardio pero los datos sobre su relación clínica entre los niveles de este marcador inflamatorio con el riesgo de muerte y nuevo evento coronario después de un evento isquémico agudo han sido controversiales⁽³⁾.

En el estudio realizado por Marrow D. y Lemos J⁽³⁴⁾ en donde evaluaron los niveles séricos de proteína C reactiva en pacientes con síndrome coronario agudo en diferentes periodos de seguimiento, con objetivo de estimar la relación de Proteína C reactiva con mortalidad o reinfarto a largo plazo, y observaron mayor riesgo de muerte, reinfarto, incluso empeoramiento de la falla cardíaca en pacientes con Proteína C reactiva mayor de 3.0mg/dl en un periodo de seguimiento a 2 años.

Cuando se han comparado biomarcadores de inflamación y su relación con mal pronóstico a largo plazo, la proteína C reactiva ha sido uno de los más estudiados, en el estudio realizado por Stefan K. J, y Armstrong P⁽³⁵⁾ en donde se evaluaron los niveles de Proteína C reactiva y Troponina en relación con mortalidad y re-infarto a largo plazo, determinaron que en concordancia con otros estudios (30, 36) que la Proteína C reactiva es un predictor significativo de eventos adversos, mortalidad a corto y largo plazo pero sin asociarse con re-infarto a largo plazo, en comparativa con Troponina que sí se asoció con re-infarto a largo plazo.

En el estudio realizado por Christian Mueller y Heinz J. Buehner⁽³⁷⁾ compararon mortalidad a largo plazo en relación con terapia de revascularización temprana (mediante angioplastia coronaria transluminal percutánea o cirugía de revascularización coronaria de acuerdo a lo que fuera conveniente) y los niveles séricos de Proteína C reactiva, en un periodo de seguimiento de 20 meses, observando que los pacientes con niveles elevados de Proteína C reactiva mayor de 10mg/l tenían mayor riesgo de muerte no solo a largo plazo sino también a corto plazo; determinando así que la Proteína C reactiva es un predictor de mortalidad a largo plazo en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST independientemente de la terapia de revascularización que se haya realizado.

Finalmente la utilidad clínica de la Proteína C reactiva fue estudiada por Peter Bogarty, Luce Boyer en el estudio RISCA (38) evaluaron el poder predictivo de la Proteína C reactiva en pacientes con síndrome coronario agudo, pero determinaron estos niveles al ingreso, previo al alta y un mes después del alta; ellos demostraron que la determinación de Proteína C reactiva en el evento agudo y un mes después del alta tiene un modesto pero no independiente valor predictivo de mortalidad pero no de nuevo infarto o angina inestable y las determinaciones de proteína C reactiva de terminadas previas al alta no tiene valor predictivo, concluyendo así que el uso de Proteína C reactiva no tiene mayor soporte clínico predictivo en pacientes con síndrome coronario agudo.

Debido a que el estado inflamatorio es un proceso primario que predispone a la rotura de la placa aterosclerótica como progresión de enfermedad a la aterosclerosis decidimos determinar por medio de esta tesis la asociación de los niveles séricos de proteína C reactiva en pacientes con síndrome coronario agudo del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, partiendo de la importancia que tiene como factor inflamatorio y la función que podría desarrollar como predictor de riesgo cardiovascular.

V. JUSTIFICACIÓN.

A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología, la optimización en el tratamiento y prevención de los eventos cardiovasculares agudos, los síndromes coronarios agudos y sus complicaciones continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en varios centros a nivel mundial de países desarrollados, y países en desarrollo como en México, como en nuestro instituto.

Dada la relevancia del papel de la inflamación y la posibilidad de que este fenómeno esté relacionado con la predicción del riesgo cardiovascular, decidimos determinar por medio de este proyecto de investigación una asociación entre los niveles séricos del biomarcador inflamatorio, Proteína C Reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), con los eventos cardiovasculares en aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", en el periodo comprendido del primero de mayo del 2003 al 31 de agosto del mismo año, con periodo de seguimiento a diciembre del 2009.

VI. OBJETIVO DEL ESTUDIO.

▪ OBJETIVO PRIMARIO.

Estimar el valor predictivo de los niveles séricos de Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) para los desenlaces a corto plazo en pacientes con síndrome coronario agudo del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Determinando como corto plazo 30 días.

• OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Determinar la asociación de los niveles séricos de Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) en pacientes que presentaron desenlaces a largo plazo. Determinando como desenlace a largo plazo presencia de eventos adversos cardiovasculares como re-infarto, cirugía de revascularización coronaria y muerte. Determinando como largo plazo 5 años.

1.0 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

Definición operacional de las variables

- **Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs).**

Definición operacional: biomarcador inflamatorio de fase aguda sintetizada por los macrófagos, factor de necrosis tumoral, interleucina 1 (IL-1), e interleucina 6 (IL-6).

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: continua de razón.

Unidad de medición: miligramos/Litro.

Fuente de información: Expediente clínico.

VARIABLES DEPENDIENTES.

- **Muerte.**

Definición operacional: Ausencia de signos vitales.

Tipo variable: Nominal, dicotómica.

Unidad de medición: Presencia o Ausencia.

Fuente de información: Expediente clínico.

- **Eventos cardiovasculares agudos adversos.**

Definición operacional: Presencia de re-infarto, cirugía de revascularización coronaria, nuevo intervencionismo con angioplastia coronaria, y muerte.

Tipo variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Unidad de medición. Presencia o Ausencia.

Fuente de información: Expediente clínico.

1.2 VARIABLES INDEPENDIENTES.

- **Edad**

Definición operacional. Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento hasta el momento de su ingreso.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: años cumplidos.

Fuente de información: expediente clínico.

- **Hipertensión arterial sistémica.**

Definición operacional. Presión arterial sistólica mayor o igual a 140mmHg o presión arterial diastólica mayor o igual a 90mmHg.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Unidad de medición: Presencia o ausencia.

Fuente de información: expediente clínico.

- **Diabetes mellitus.**

Definición operacional. Glucemia en ayuno mayor a igual de 126mg/dl, o glucemia en plasma venoso igual o mayor a 200 mg/dl 2 horas después de una carga de glucosa, durante una prueba de tolerancia a la glucosa.

Tipo variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Unidad de medición. Presencia o Ausencia.

Fuente de información: Expediente clínico.

- **Insuficiencia renal**

Definición operacional: Se consideró falla renal previa con valores de creatinina ≥ 1.5 mg/dl, y daño renal agudo con la elevación de creatinina > 0.3 mg/dl⁴².

Tipo variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Unidad de medición. Presencia o Ausencia.

Fuente de información: Expediente clínico.

- **Tabaquismo**

Definición operacional. Intoxicación crónica producida por el tabaco

Tipo variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Unidad de medición. Presencia o Ausencia.

Fuente de información: Expediente clínico.

- **Puntaje obtenido en escala de riesgo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) para síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.**

Definición operacional. Escala de riesgo que de termina predictores independientes de mortalidad a 30 días y a un año. Riesgo bajo de 0 a 3 puntos riesgo bajo, 3 a 7 puntos de riesgo intermedio y mayor de 8 puntos riesgo alto.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: discreta.

Unidad de medición: de 0 a 14 puntos.

Fuente de información: expediente clínico.

- **Puntaje obtenido en escala de riesgo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) para síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.**

Definición operacional. Escala de riesgo que de termina predictores independientes de presentar eventos como mortalidad, nuevo o infarto recurrente, isquemia recurrente requiriendo revascularización urgente a los 14 días. Determinando riesgo bajo puntaje de 0 a 3 puntos, riesgo intermedio de 4 a 5 puntos, y riesgo alto de 6 a 7 puntos.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: Discreta.

Unidad de medición: De 0 a 7 puntos.

Fuente de información: expediente clínico.

VII. HIPÓTESIS.

Hipótesis de nulidad.

- Los niveles séricos de Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) no tienen impacto en los desenlaces de morbilidad y mortalidad de los pacientes con síndrome coronario agudo del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Hipótesis alternativa direccional.

- Los niveles séricos de Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) elevados predicen los desenlaces de morbilidad y mortalidad de los pacientes con síndrome coronario agudo del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

VIII. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio de cohorte para examinar la asociación entre los niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) y los desenlaces a corto y largo plazo. Estudio observacional, analítico, longitudinal, prospectivo. Cohorte anidada continua.

La finalidad de evaluar la relación entre un factor y el resultado de la evolución clínica. De manera prospectiva y consecutiva evaluamos a los enfermos con diagnóstico de síndrome coronario agudo en periodo comprendido del primero de mayo del 2003 a agosto del mismo año, con periodo de seguimiento a diciembre del 2009.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se ingresaron en forma periódica en una base de datos electrónica en Excel 2007 para Windows, con los registros de los pacientes, en donde incluimos a los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados coronarios en el periodo comprendido del primero de mayo del 2003 al 31 de agosto del mismo año del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con periodo de seguimiento a diciembre del 2009. Posteriormente para un óptimo desempeño estadístico, la base de datos fue trasladada al sistema SPSS-17, donde se le realizó de manera inicial análisis de minería de datos.

Para el contraste y análisis de las diversas variables codificadas determinamos que las variables cuantitativas se expresarán en medias y desviación estándar, las variables cualitativas se expresarán en frecuencias y porcentajes, determinamos los intervalos de confianza al 95 %. Y un nivel significativo de 0.05. Para las comparaciones de grupos independientes se utilizó la prueba exacta de Fisher para la comparación de variables dicotómicas y la prueba de χ^2 con corrección de Yates para variables ordinales. La prueba T de student para contrastar dos variables continuas con distribución normal y la U de Mann-Whitney para variables ordinales con distribución normal.

En el análisis bivariado, la razón de momios fue calculada para ponderar el riesgo de mortalidad.

Realizamos el análisis de regresión logística múltiple, con el método descrito por Wald (Backward) para de terminar de manera independiente la probabilidad multivariada de los eventos finales, (mortalidad, nuevo infarto, nuevo intervencionismo con angioplastia o cirugía de revascularización coronaria)

El estadístico ANOVA de una sola vía para las comparaciones de tres o más grupos con distribución gaussiana.

La bondad de ajuste fue ponderada con el procedimiento reportado por Hosmer y Lemeshow. Para evitar errores estadísticos declaramos alfa de 0.05 y un poder de 0.80.

Para el seguimiento a largo plazo, los resultados se expresaron mediante la curva de supervivencia mediante el método descrito por Kaplan Meier, utilizando la prueba del logaritmo del rango (log-rank) para contrastar las distribuciones de supervivencia.

X. UNIVERSO DE TRABAJO.

Población del estudio:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de ingreso de síndrome coronario agudo a la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” durante el periodo comprendido del primero de mayo al 31 de agosto del 2003.

Criterios de inclusión.

Los pacientes deberán de cumplir con todos los criterios de inclusión para ser elegibles en el estudio:

- Edad igual o mayor 18 años.
- Diagnóstico de ingreso de síndrome coronario agudo.
- Medición al ingreso de niveles séricos de Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs)
- Expediente clínico completo.

Criterios de no inclusión.

- Expedientes incompletos.

Criterios de exclusión.

- Pacientes menores de 18 años.

XI. PROGRAMA DE TRABAJO.

Material y Método.

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, transversal. Se seleccionó a los pacientes que ingresaron a la Unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. El universo lo constituyó los pacientes que ingresaron de manera consecutiva con diagnóstico de síndrome coronario agudo en el periodo comprendido del primero de mayo del 2003 al 31 de agosto del mismo año, con periodo de seguimiento a diciembre del 2009.

Se estableció como síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST⁽³²⁾ como angina inestable o infarto del miocardio sin elevación del segmento ST. Angina inestable como dolor torácico típico de angina, sin elevación de marcadores de necrosis miocárdica (Troponina I, creatina cinasa fracción-MB), con o sin cambios en electrocardiograma indicativos de isquemia (depresión del segmento ST, elevación transitoria o inversión de la onda T). Infarto del miocardio sin elevación del segmento ST como dolor torácico típico de angina, con elevación de marcadores de necrosis miocárdica (Troponina I, creatina cinasa fracción-MB), con cambios en el electrocardiograma indicativos de isquemia (depresión del segmento ST).

Se determinó como síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST ⁽³³⁾ cumpliendo los criterios clínicos, estudios de laboratorio y electrocardiográficos, como dolor torácico característico de angina, elevación del segmento ST de 2mm en hombres y 1.5mm en mujeres en por lo menos 2 derivaciones contiguas o presencia de nuevo bloqueo completo de rama izquierda del haz de His, además de marcadores de necrosis miocárdica positivos.

Para determinar los niveles de Proteína C reactiva se obtuvo una muestra de sangre venosa, mediante acceso antecubital de 3 a 5 mililitros al ingreso del paciente en la unidad de cuidados coronarios. Dicha muestra se analizó mediante nefelometría cuantitativa con espectrofotómetro Immage Beckman con capacidad de detección de niveles séricos de Proteína C reactiva de 0.2 mg/l, en el laboratorio central del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Se analizaron los niveles de Proteína C reactiva de alta sensibilidad. De acuerdo a la literatura revisada ^(2, 16-22) la población en estudio se clasificó de acuerdo a los niveles séricos de Proteína C reactiva (PCR-hs), el primer grupo con nivel de proteína C reactiva menor de 1.0mg/l, el segundo grupo con niveles de Proteína C reactiva de 1.01 a 3.0g/dl, y el tercer grupo con niveles mayor de 3.01mg/l.

Se determinó el impacto de los niveles de proteína C reactiva sobre las variables: Mortalidad, re-infarto, cirugía de revascularización coronaria, intervencionismo mediante angioplastia. Además se evaluaron los factores de riesgo asociados como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, dislipidemia, al teración de la función renal, como predictores de riesgo cardiovascular.

XII. RESULTADOS.

Durante el periodo comprendido del primero de junio del 2003 al 31 de agosto del mismo año incluímos a 315 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo que ingresaron a la unidad coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, con periodo de seguimiento hasta el 31 de diciembre del 2009, dicho grupo de pacientes declaramos como muestra de trabajo (Tabla 1).

Basados en los estudios revisados^(16, 23) tomamos como punto de corte los niveles séricos de Proteína C reactiva de alta sensibilidad menor de 1.0mg/l, de 1 a 3mg/l, y mayor de 3.0mg/l; correspondientes a riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto respectivamente. De acuerdo a éstos niveles realizamos 3 grupos de pacientes con respecto a éstos niveles de Proteína C reactiva.

Con respecto a las características generales de los pacientes (Tabla 1, gráfico 1), la edad promedio en el primer grupo fue de 61.17 ± 13.75 años, en el segundo grupo de 58.57 ± 13.25 años y en el tercero con 62.9 ± 13.25 años, ($p=0.257$). Con respecto al género de los pacientes estudiados el 68% fueron hombres y el 32% mujeres. En el grupo de pacientes masculino el 51.61% correspondiente al tercer grupo, 41.47% del primer grupo y 6.9% del segundo. Para las mujeres el 57.14% lo conformó el tercer grupo, el segundo un 6.1% y el primero el 36.73%; con una p estadísticamente no significativa para el género masculino ($p=0.66$), y para el género femenino ($p=0.660$). Con respecto al índice de masa corporal el primer grupo tenía un 26.86 ± 3.95 kg/m², el segundo 26.54 ± 2.20 kg/m² y el tercero de 26.6 ± 3.55 kg/m², ($p=0.819$).

De acuerdo a los factores de riesgo que presentaron los pacientes (Tabla 1, Gráfico 2), 97 pacientes (51.1%) del grupo 3 tenía hipertensión arterial sistémica, en el segundo grupo solo el 6.8% y para el primer grupo el 38.05%, no existe diferencia estadísticamente significativa ($p=0.732$). Para los pacientes con diabetes mellitus el 52.59% fueron del grupo del grupo 3, 8.14% del grupo 2 y el 39.25% para el grupo 1, ($p=0.659$). En pacientes con antecedente de tabaquismo, 42.92% correspondían al grupo 1, 5.47% al grupo 2 y en el grupo 3 fue del 51.59%, ($p=0.177$). De los pacientes que ingresaron con diagnóstico de síndrome coronario agudo (Tabla 1, Gráfico 3), el 31.73% correspondían a síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SICA CEST) y el 68.25% a pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SICA SEST). Para los pacientes con SICA CEST el 35% correspondía al primer grupo, el 4% al segundo y el 61% al tercero ($p=0.129$) En cuanto a pacientes con SICA SEST, el grupo de mayor proporción fue el tercero con 49.76%, seguido por el primer grupo con 42.32%, finalmente el segundo grupo con 7.8%; ($p=0.129$). Finalmente con estas características y valores, determinamos que no existe diferencia estadística entre nuestra población estudiada, en acorde a los parámetros determinados al momento del ingreso a urgencias.

En relación a los estudios de laboratorio realizados al ingreso (Tabla 2, gráfico 4), observamos que los niveles de creatina-fosfoquinasa (CPK) en el primer, segundo y tercer grupo fueron de 415.47 ± 75.38 U/L, 247.24 ± 66.6 U/L, 467.52 ± 60.017 U/L respectivamente, ($p = 0.45$). Para los niveles de CPK fracción MB los niveles séricos fueron 20.32 ± 3.6 ng/ml, 12.67 ± 3.01 ng/ml, 28.81 ± 3.65 ng/ml para el primer, segundo y tercer grupo respectivamente, ($p = 0.112$). También se realizaron niveles séricos de Troponina I, el primer grupo fue de 4.59 ± 1.23 ng/ml y 1.47 ± 0.68 ng/ml, 8.53 ± 2.78 ng/ml para el segundo y tercer grupo respectivamente, ($p = 0.337$). En cuanto a los niveles de leucocitos el primer grupo tenía $9154.76 \pm 318.21/\text{mm}^3$, el segundo $8042.86 \pm 696.64/\text{mm}^3$ y el tercero $10874.4 \pm 806.11/\text{mm}^3$, con una tendencia de ser mayor en el grupo de PCR mayor de 3.0mg/dl, pero sin ser significativa estadísticamente ($p = 0.099$). En cuanto a los niveles de plaquetas el primer grupo tenía $226730 \pm 7219.14/\text{mm}^3$, el segundo $254761.90 \pm 20590/\text{mm}^3$ y el tercero $240476.19 \pm 7210.53/\text{mm}^3$, ($p = 0.255$). Y finalmente los tres grupos tenían cifras similares en cuanto a los niveles de glucosa, 162.67 ± 9.35 mg/dl para el primer grupo, 146.71 ± 13.01 mg/dl para el segundo y 173.02 ± 6.42 mg/dl, ($p = 0.361$). Determinando así que en nuestros pacientes no se observó diferencia significativa entre los tres grupos de acuerdo a los niveles séricos de los estudios realizados, conformando un grupo homogéneo.

En cuanto a los eventos que se presentaron durante la estancia hospitalaria (Tabla 3). En pacientes considerados como de bajo riesgo (proteína C reactiva menor de 1.0mg/dl) el principal evento que presentaron durante su estancia hospitalaria fue angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), (Gráfico 5), siendo electiva (50%), seguida por ACTP de urgencia (12.5%). En arritmias (gráfico 6) como taquicardia ventricular (12.5%), fibrilación ventricular (12.5%), fibrilación auricular (12.5%), éstos pacientes no presentaron bloqueo AV completo ni otra taquicardia supraventricular; presentaron estado de choque (12.5%), ventilación mecánica invasiva (12.5%), proceso infeccioso diferente a pulmonar (12.5%), infección pulmonar (12.5%) y sepsis (12.5%). Ninguno de estos pacientes requirió ACTP de rescate ni presentó fenómeno de no reflujo, así como insuficiencia renal ni hemorragia (Gráfico 7).

Para los pacientes del grupo 2 considerados como de riesgo intermedio (Proteína C reactiva 1-3mg/l) el principal evento que presentaron durante su hospitalización fue ACTP (Gráfico 5), electiva (28.57%), además fibrilación ventricular (4.76%), estado de choque (4.75%), y colocación de balón de contrapulsación intraaórtica en 1 paciente (4.76%), infección no pulmonar (4.75%) y sepsis (4.75%). En este grupo de pacientes no se presentó insuficiencia renal, hemorragia, no requirieron ventilación mecánica invasiva, ACTP de rescate ni presentaron fenómeno de no reflujo, tampoco presentaron taquicardia ventricular, bloqueo AV completo ni taquicardia supraventricular (Gráfico 5, 6 y 7).

Finalmente en el tercer grupo en pacientes considerados como de alto riesgo, el principal evento que se presentó también fue ACTP (Gráfico 5) electiva (30.06%), seguida de ACTP de urgencia y de fenómeno de no reflujo correspondiente al 10.42% cada una, y solo se presentó ACTP de rescate en 1.22; en estos pacientes la arritmia más frecuente fue taquicardia ventricular (7.73%), seguida de bloqueo AV completo (4.76%), después fibrilación ventricular (2.38%) y finalmente fibrilación auricular (1.19%); estado de choque (8.92%) y colocación de balón de contrapulsación intraaórtica (5.35%), ventilación mecánica (4.76%), infección no pulmonar (7.14%), infección pulmonar y sepsis (4.26%), insuficiencia renal (7.14%) y hemorragia (2.97%). (Gráfico 6 y 7).

En el momento de comparar el evento que presentaron los pacientes durante su estancia hospitalaria entre los tres grupos de riesgo (Tabla 3), el grupo que requirió mayor ACTP de urgencia fue el grupo de alto riesgo (Gráfico 5), sin ser significativa la diferencia con respecto a los otros 2 grupos, ($p=.290$); lo mismo sucedió en relación a ACTP electiva también mayor en el tercer grupo pero sin ser significativa estadísticamente ($p=0.478$). En relación a ACTP de rescate y fenómeno de no reflujo solo lo presentaron pacientes del tercer grupo con una ($p=0.837$ y $p=0.19$) respectivamente. En relación a las arritmias que se presentaron (Tabla 3, gráfico 6) también fueron más frecuentes en el tercer grupo, solo siendo significativa fibrilación auricular con una ($p<0.032$), para taquicardia ventricular ($p=0.357$), fibrilación ventricular ($p=0.237$), bloqueo AV completo una ($p=0.487$).

Los procesos infecciosos también se presentaron con mayor frecuencia en pacientes del tercer grupo (Gráfico 7) , siendo infección no pulmonar la más frecuente pero sin ser tener diferencia estadísticamente significativa con respecto a los otros dos grupos con una ($p= 0.768$), infección pulmonar ($p= 0.308$) y para los que requirieron ventilación mecánica también fue más frecuente en el tercer grupo ($p= 0.337$); solo los pacientes del tercer grupo presentaron insuficiencia renal ($p= 0.332$) y hemorragia ($p= 0.642$).

De acuerdo a los hallazgos en el electrocardiograma de ingreso (Tabla 4 , gráfico 8) la alteración más frecuente que presentó el grupo de riesgo bajo fue elevación del segmento ST (37.5%), seguidas de alteraciones indeterminadas (25%) y finalmente el electrocardiograma normal (12.5%), onda Q patológica (12.5%), depresión de la onda T (12.5%), ninguno de estos pacientes presentó depresión del segmento ST, onda T acuminada ni bloqueo completo de rama izquierda del haz de His (BCRIHH). Para los pacientes del segundo grupo, la alteración electrocardiográfica más frecuente fue la onda Q (23.8%) al igual que depresión de la onda T (23.88%), seguida por depresión del segmento ST (19.04%), misma frecuencia en electrocardiograma normal (14.28%) y elevación del segmento ST (14.28%); este grupo de pacientes no presentó onda T acuminada ni alteraciones indeterminadas, BCRIHH en 4.76%.

Las alteraciones electrocardiográficas que se presentaron en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y su relación con niveles de PCR (Tabla 5, gráfico 9), el grupo de riesgo bajo el hallazgo más frecuente fue el elevación del segmento ST, al igual que en los pacientes del segundo grupo (75%), pero este último grupo también presentó depresión del segmento ST en menor proporción (25%); también en el grupo de riesgo alto el hallazgo más frecuente fue el elevación del segmento ST (85.47%), seguido por depresión del segmento ST (8.19%) y en menor proporción onda Q (3.27%) y depresión de onda T (3.27%). ($p= 0.932$).

Las alteraciones electrocardiográficas en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST en relación con los niveles de Proteína C reactiva (Tabla 6, gráfico 10) en el grupo de riesgo bajo presentaron electrocardiograma normal (16.6%), elevación del segmento ST (16.6%), onda Q (16.6%) y depresión de la onda T (16.6%), pero en este grupo el de mayor proporción fue el de hallazgos indeterminados 33.3%. En el grupo de riesgo intermedio el hallazgo más frecuente fue onda Q (29.4%) y depresión de la onda T (29.4%), seguido de electrocardiograma normal (17.64%) y depresión del segmento ST (17.64%), BCRIHH solo en 5.88%. Finalmente en el tercer grupo, el hallazgo más frecuente fue onda Q (26.26%), seguido de depresión del segmento ST (23.36%) y depresión de onda T (23.36%), indeterminado (12.14%), normal (5.6%), de los hallazgos menos frecuentes fueron elevación del segmento ST (3.73%) y onda T acuminada (1.86%). ($p= 0.437$).

En relación con los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y el puntaje obtenido en la escala de riesgo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), (Tabla 7, gráfico 11): en el primer grupo el 20.87% correspondió a riesgo TIMI bajo, el 46.1% de riesgo TIMI intermedio y el 37.36% correspondiente al grupo TIMI de alto riesgo. Para el segundo grupo de pacientes con PCR de 1 a 3 mg/l el 17.64% correspondió a riesgo TIMI bajo, el 47.05% a riesgo TIMI intermedio y el 35.29% a riesgo TIMI alto. En el tercer grupo, el 8.4% correspondió a riesgo TIMI bajo, el 42.99% al riesgo TIMI intermedio y el 48.59% a riesgo TIMI alto.

En contraste con los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y el puntaje obtenido en la escala de riesgo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), (Tabla 8. Gráfico 12.); en el primer grupo con PCR menor de 1.0mg/l el 54.28% correspondió al grupo TIMI de riesgo bajo, el 11.42% a riesgo TIMI intermedio y el 34% a riesgo TIMI alto. En el segundo grupo prácticamente todos los pacientes (4) obtuvieron un puntaje de riesgo TIMI bajo. Y en relación al grupo 3, el 44.26% correspondió a riesgo TIMI bajo, el 16.39% a riesgo TIMI intermedio y el 39.34% a riesgo TIMI alto.

Análisis de seguimiento

En general la supervivencia media acumulada de los pacientes que tuvieron seguimiento en este estudio fue de 73% a 2500 días, que corresponde a 6.8 años. (Gráfico 13).

En el seguimiento de los pacientes la supervivencia media acumulada en los pacientes con cirugía de revascularización coronaria fue de 2500 días, observamos que los pacientes con niveles séricos de Proteína C reactiva menor de 3.0mg/l tienen mayor supervivencia en comparativa con los pacientes que tenían niveles séricos de este biomarcador mayor de 3.0mg/l (RR 0.82), ($p=0.292$). Gráfico 14.

En relación a los pacientes que se presentaron un nuevo evento coronario, la supervivencia media acumulada a dos años fue mayor en los pacientes que tenían niveles de Proteína C reactiva menor de 3.0mg/l, comparando la curva de supervivencia con los pacientes que tenían Proteína C reactiva mayor de 3.0mg/dl ($p=0.262$). Gráfico 15.

Con respecto a la supervivencia media acumulada en pacientes con Proteína C reactiva mayor de 3.0mg/l a 2100 días (5.7 años) es menor que si comparamos la curva de supervivencia en los pacientes que presentan niveles de Proteína C reactiva menor de 3.0mg/l. RR 0.76. ($p < 0.003$). Gráfico 16.

XIII. DISCUSIÓN.

En concordancia con estudios previos, el estudio actual muestra que la determinación sérica de Proteína C reactiva en pacientes con síndrome coronario agudo es considerado un predictor significativo de eventos adversos a corto y largo plazo.

En relación a las características generales en nuestro grupo de estudio se observó que no existe diferencia significativa con respecto a la edad, género, peso, índice de masa corporal ni en los factores de riesgo cardiovasculares como tabaquismo, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus que tenían los pacientes con respecto a los niveles séricos de Proteína C reactiva conforme a los grupos de riesgo bajo, intermedio o alto. En comparación con el estudio realizado por Stefan K. James y Paul Armstrong⁽³⁵⁾ en donde sí encontraron diferencia significativa en relación a los niveles de Proteína C reactiva (aunque los niveles de corte de PCR fueron diferentes) con respecto a la edad, peso, antecedente de tabaquismo y diabetes mellitus.

Estos resultados nos orientan a que nuestro grupo de estudio es más homogéneo a pesar de que en el grupo considerado como de mayor riesgo, con Proteína C mayor de 3.0mg/dl, tenía una mayor proporción de pacientes con respecto al género, edad, antecedente de tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes mellitus pero sin llegar a tener una diferencia estadística significativa con respecto a los otros dos grupos. Tampoco encontramos diferencia

estadísticamente significativa en los resultados de estudios de laboratorio realizados al ingreso en relación con los niveles de Proteína C reactiva, aunque los niveles de leucocitos tienden a ser mayores en el grupo de riesgo alto pero sin llegar a ser significativa.

En contraste con otros estudios ⁽³⁴⁻³⁸⁾ encontramos que los pacientes con niveles séricos de Proteína C reactiva elevada tienen mayor riesgo de muerte a largo plazo que los pacientes que tienen niveles por debajo de 3.0mg/l. Como se menciona en el estudio realizado por Christian Mueller y Heinz J. Buettner ⁽³⁷⁾ en relación a esto, sin embargo ellos utilizaron nivel de corte de Proteína C reactiva de 1-3mg/l, de 3 a 10mg/l y mayor de 10mg/l, por consiguiente mayor riesgo de mortalidad con éste último nivel grupo. Este dato también está documentado en el estudio realizado por Stefan K. James, y Paul Armstrong ⁽³⁵⁾ donde los niveles de Proteína C reactiva se relacionan con el incremento en la mortalidad no solo a largo plazo sino también a corto plazo, más sin embargo no comparte la asociación con respecto a incremento de re-infarto a largo plazo, hecho que también se determinó en el estudio FRISC ⁽³⁰⁾ en el que se reportó incremento en la mortalidad en pacientes con niveles elevados Proteína C reactiva, sin tener relación con el incremento en la tasa de re-infarto. Con respecto a éste último punto, nosotros encontramos que los pacientes que presentan re-infarto durante el periodo de seguimiento con niveles séricos de Proteína C reactiva mayor de 3.0mg/l tienen menor supervivencia que si tuvieran niveles séricos por debajo de este nivel.

En relación al estudio realizado por Peter Bogarty y Luce Boyer (38) en donde evaluaron el poder predictivo de la Proteína C reactiva en pacientes con síndrome coronario agudo, observaron que los niveles de Proteína C reactiva tiene un modesto pero no independiente valor predictivo de mortalidad pero no de nuevo infarto o angina inestable. Finalmente nosotros observamos que los pacientes que presentaron un evento coronario previo, que tienen niveles por arriba de 3.0mg/dl tienen una menor sobrevida en relación a los pacientes que tienen nivel de Proteína C reactiva menor de este nivel de corte, incluso si se ha realizado cirugía de revascularización coronario o han presentado re-infarto, como podemos observar en nuestros gráficos.

En relación a la distribución de los tres grupos, en donde claramente el grupo con niveles séricos de Proteína C reactiva de 1 a 3 mg/l fueron menores, 21 pacientes, frente a 126 y 168 pacientes de los otros 2 grupos, pensamos que en parte es debido a que los niveles de PCR fueron cuantificados en el momento inmediato del ingreso. Gran parte de los pacientes ingresaron dentro de las primeras 4hrs del síndrome coronario agudo la cual pudiera darnos esta distribución.

XIV. CONCLUSIONES.

Está claro que la inflamación tiene un papel esencial en la patogénesis de la aterosclerosis ocasionando finalmente daño miocárdico, pero actualmente se considera que los marcadores de inflamación no solo están implicados en la patogénesis de la placa aterosclerosa, sino también en la progresión de la misma.

La placa ateromatosa es en sí un acúmulo de lípidos y de células inflamatorias, entre ellas macrófagos, linfocitos T y células cebadas, provocando liberación de diferentes mediadores inflamatorios como las citocinas y Proteína C reactiva.

En los últimos años se ha ampliado el estudio sobre los marcadores de inflamación como predictores de riesgo cardiovascular, uno de los más estudiados es la Proteína C reactiva.

La Proteína C reactiva es considerado un biomarcador inflamatorio de fase aguda descubierto desde 1930, es sintetizado por los macrófagos, factor de necrosis tumoral, interleucina 1 (IL-1), e interleucina 6 (IL-6).

La Proteína C reactiva como reflejo de la inflamación en los síndromes coronarios agudos ha marcado la pauta para considerarse un predictor de riesgo cardiovascular.

En relación a la población de nuestro estudio, prácticamente no hubo diferencia significativa entre las características generales, factores de riesgo, estudios de laboratorio. Determinando así una población de estudio prácticamente homogénea.

Los principales eventos que se presentaron durante la estancia hospitalaria en nuestros pacientes en relación con niveles elevados de Proteína C reactiva fue angioplastia coronaria transluminal percutánea de manera electiva, de urgencia, y solo el grupo de mayor riesgo requirió ACTP de rescate y presentó fenómeno de no reflujo. La arritmia más frecuente en el grupo de mayor riesgo fue taquicardia ventricular, pero la única arritmia con diferencia significativa en relación a los 3 grupos de riesgo fue fibrilación auricular. En el grupo de mayor riesgo fue el único que presentó insuficiencia renal y hemorragia como complicación.

En diversos estudios se ha determinado a la Proteína C reactiva como predictor de riesgo cardiovascular, con alto valor pronóstico para mortalidad a largo plazo en pacientes con síndrome coronario agudo, más no así como predictor de riesgo de re-infarto. En este estudio nosotros observamos que efectivamente existe relación entre los niveles séricos de Proteína C reactiva con respecto a mortalidad a largo plazo, así como menor supervivencia en pacientes con nivel de corte mayores de 3.0g/ml de Proteína C reactiva ya sean pacientes a los que se realizó cirugía de revascularización coronaria y en quienes presentaron re-infarto.

En si determinamos que la Proteína C reactiva como reflejo de inflamación está relacionado con resultados adversos cardiovasculares a corto y largo plazo.

XV. BIBLIOGRAFÍA.

1. Peter Bogaty, Luce Boyer, Serge Simard, et al. **Clinical Utility of C-Reactive Protein Measured at Admission, Hospital Discharge, and 1 Month Later to Predict Outcome in Patients With Acute Coronary Disease: The RISCA (Recurrence and Inflammation in the Acute Coronary Syndromes) Study.** *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51;2339-2346
2. Peter Libby, and Paul M. Ridker. **Inflammation and Atherothrombosis: From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice,** *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48;A33-A46.
3. Paul M. Ridker. **C-Reactive Protein and the Prediction of Cardiovascular Events Among Those at Intermediate Risk: Moving an Inflammatory Hypothesis Toward Consensus.** *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49;2129-2138.
4. Ines Montero, Josune Orbe, Nerea Varo, Oscar Beloqui, et al. **C-Reactive Protein Induces Matrix Metalloproteinase-1 and -10 in Human Endothelial Cells: Implications for Clinical and Subclinical Atherosclerosis.** *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47;1369-1378.
5. Ivania Alves Pereira, Eduardo Ferreira Borba. **The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis.** *SWISS MED WKLY* 2008;138(37–38):534–539.
6. Sotirios Tsimikas, James T. Willerson, and Paul M. Ridker. **C-Reactive Protein and Other Emerging Blood Biomarkers to Optimize Risk Stratification of Vulnerable Patients.** *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47;C19-C3.

7. Fadi G . H age, a nd A lexander J . S zalai. **C-Reactive Protein Gene Polymorphisms, C-Reactive Protein Blood Levels, and Cardiovascular Disease Risk.** *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50:1115-1122.
8. Pepys MB, Baltz ML. **Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein.** *Adv Immunol* 1983;34:141–212.9.
9. Mantovani A , Garlanda C , Doni A , Bottazzi B . **Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3.** *J Clin Immunol.* 2008 Jan;28(1):1-13.
10. Floyd-Smith G , Whitehead A S, Colten H R, Francke U . **The human C-reactive protein gene (CRP) and serum amyloid P component gene (APCS) are located on the proximal long arm of chromosome 1.** *Immunogenetics* 1986;24:171– 6.
11. Volanakis JE . **Human C-reactive protein: expression, structure, and function.** *Mol Immunol* 2001;38:189 –97.
12. Davignon J; Ganz P. **Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis.** *Circulation* 2004 Jun 15;109.
13. Quyyumi AA; Dakak N; Andrews NP; Husain S; et al.. **Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis.** *J Clin Invest* 1995 Apr;95(4).
14. Michael R . C usack, MB, M RCP, Michael S . M arber, et al . **Systemic Inflammation in Unstable Angina Is the Result of Myocardial Necrosis.** *Journal of the American College of Cardiology.* Vol. 39, No. 12, 2002.

15. Folsom AR; Pankow JS; Tracy RP; Arnett DK; et al. **Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease.** Am J Cardiol 2001, Jul 15;88(2):112-7.
16. Paul M Ridker; Nader Rifai; Nancy R. Cook. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. **Lipoprotein associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.** Circulation 2004;109:837– 42.
17. Ridker P M, Cushman M, Stampfer M J, Tracy R P, Hennekens CH. **Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.** N Engl J Med 1997;336:973–9.
18. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al. **C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993–2003.** Atherosclerosis 2006;187:415–22.
19. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. **Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association.** Circulation 2003;107:499 –511.
20. 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 for cardiovascular disease in women.** JAMA 2005;294:326 –33.

21. Best LG , Zhang Y , Lee ET, et al. **C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the Strong Heart Study.** *Circulation* 2005;112:1289 –95.
22. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. **C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease.** *N Engl J Med* 2004;350:1387–97.
23. 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;347:1557–65.
24. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. **C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany.** *Circulation* 2004;109:1349 –53.
25. Pai JK , P ischon T, M a J , e t a l. **Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women.** *N E ngl J Med* 2004;351:2599–610.
26. Felix Gutzwiller. **Monitoring of Cardiovascular Disease and Risk Factor Trends: Experiences from the WHO/MONICA Project.** *Annals of Medicine*, 1365-2060, Volume 26, Issue 1, 1994, Pages 61 – 65.
27. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, 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.

28. Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, Bakken A, Eriksen J, Berg K. **C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction—a 10 year follow-up study.** *Atherosclerosis* 2002;160:433–40.
29. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. **C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction.** *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460–5.
30. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venngren P, Wallentin L. **Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease.** FRISC Study Group. *Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease.* *N Engl J Med* 2000;343:1139–47.
31. Sabatine MS, Morrow DA, deLemos JA, et al. **Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide.** *Circulation* 2002;105:1760–3.
32. Anderson, J, Adams, C, Antman, E, et al. **ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.** *J Am Coll Cardiol* 2007.
33. Antman, EM, Hand, M, Armstrong, PW, et al. **ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American**

- Heart Association Task Force on Practice Guidelines.** J Am Coll Cardiol 2008.
34. David A. Morrow, MD, MPH; James A. de Lemos, et al. **Clinical Relevance of C-Reactive Protein During Follow-Up of Patients With Acute Coronary Syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial.** Circulation 2006; 114;281-288.
35. Stefan K. James, MD, Paul Armstrong, et al. **Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: A GUSTO-IV substudy.** J. Am. Coll. Cardiol., Mar 2003.
36. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. **C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI-11A) substudy.** J Am Coll Cardiology 1998;31:1460–5.
37. Christian Mueller, Heinz J. Buehner, John M. Hodgson, Stephan Marsch, et al. **Inflammation and Long-Term Mortality After Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Treated With a Very Early Invasive Strategy in 1042 Consecutive Patients.** Circulation 2002;105;1412-1415.
38. Peter Bogaty, MD, Luce Boyer, RN, Serge Simard, MSC. **Clinical Utility of C-Reactive Protein Measured at Admission, Hospital Discharge, and 1 Month Later to Predict Outcome in Patients With Acute Coronary Disease The RISCA (Recurrence and Inflammation in the Acute Coronary Syndromes) Study.** J. Am. Coll. Cardiol. 2008;51;2339-2346

XVI. TABLAS Y GRÁFICOS.

Tabla 1. Características generales de los 315 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo que ingresaron a urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Características	PCR <1.0mg/l n=126	PCR 1-3 mg/l n= 21	PCR >3 mg/l n=168	p
Edad	61.17±13.75	58.57±13.25	62.9±13.25	0.257
Hombres	90 (41.47%)	15 (6.9%)	112 (51.61%)	0.661
Mujeres	36 (36.73%)	6 (6.1%)	56 (57.14%)	0.660
Peso	72.07±11.97	72.14±13.25	62.90±12.56	0.676
Talla	1.63±0.57	1.64±0.06	1.63±0.08	0.659
IMC	26.86±3.95	26.54±2.20	26.60±3.55	0.819
SICACEST	35 (35%)	4 (4%)	61 (61%)	0.129
SICASEST	91 (42.32%)	17 (7.9%)	107 (49.76%)	0.129
Antecedente				
Tabaquismo	94 (42.92%)	12 (5.47%)	113 (51.59%)	0.177
HAS	67 (38.06%)	12 (6.8%)	97 (55.11%)	0.732
DM	53 (39.25%)	11 (8.14%)	71 (52.59%)	0.659

IMC. Índice de masa corporal. SICA CEST. Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. SICA SEST. Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. HAS. Hipertensión arterial sistémica. DM. Diabetes Mellitus.

Gráfico 1. Características generales

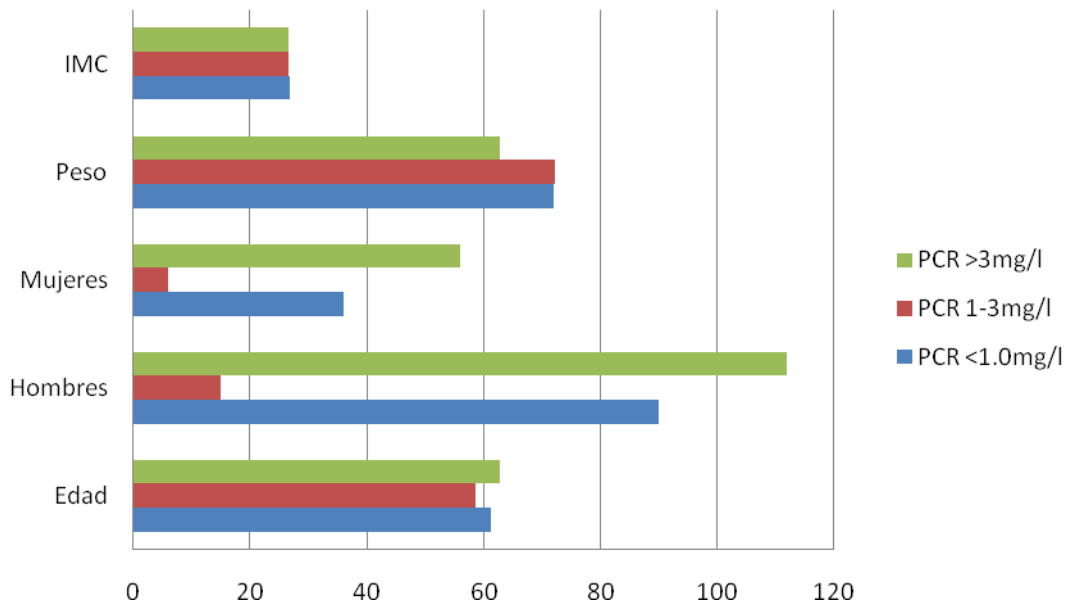


Gráfico 2. Factores de riesgo

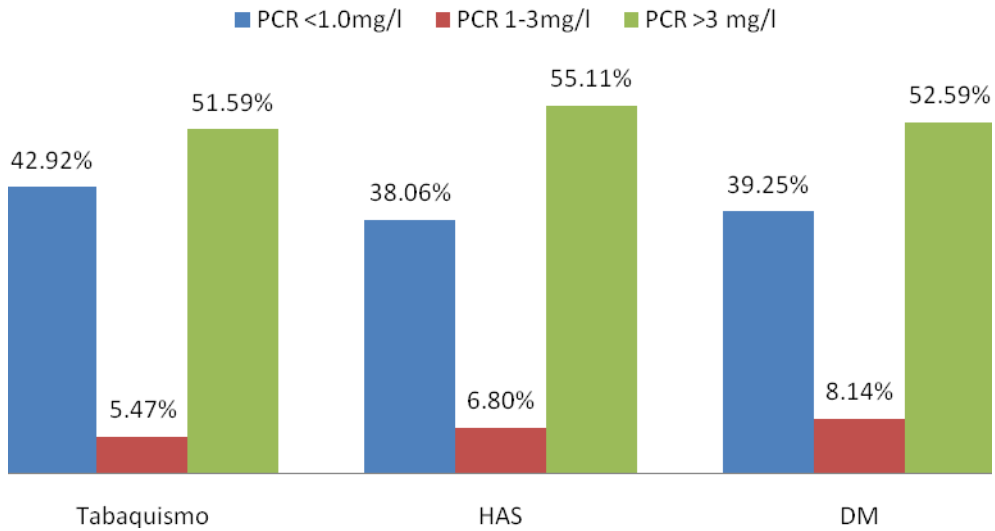


Gráfico 3. Diagnóstico de ingreso de síndrome coronario agudo.

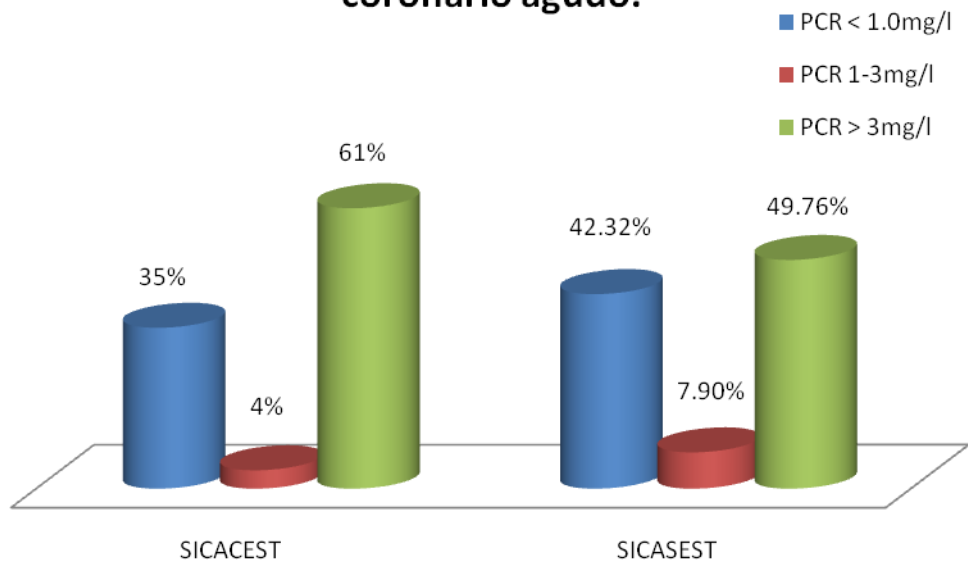


TABLA 2. Niveles basales de estudios de laboratorio medidos al ingreso a urgencias.

	PCR <1.0mg/l n=126	PCR 1-3 mg/l n= 21	PCR >3 mg/l n=168	p
CPK Basal	415.47± 75.38*	247.24±66.6*	467.52±60.017*	0.459
CPK MB	20.32 ±3.6*	12.67±3.01*	28.81±3.65*	0.112
Troponina I	4.59±1.23*	1.47±0.68*	8.53±2.78*	0.337
Leucocitos	9154.76±318.21*	8042.86±696.64*	10874.4±806.11*	0.099
Plaquetas	226730±7219.14*	254761.90±20590*	240476.19±7210.53*	0.255
Glucosa	162.67±9.35*	146.71±13.01*	173.02±6.42*	0.361

* Error Estándar de la media

Gráfico 4. Estudios de laboratorio

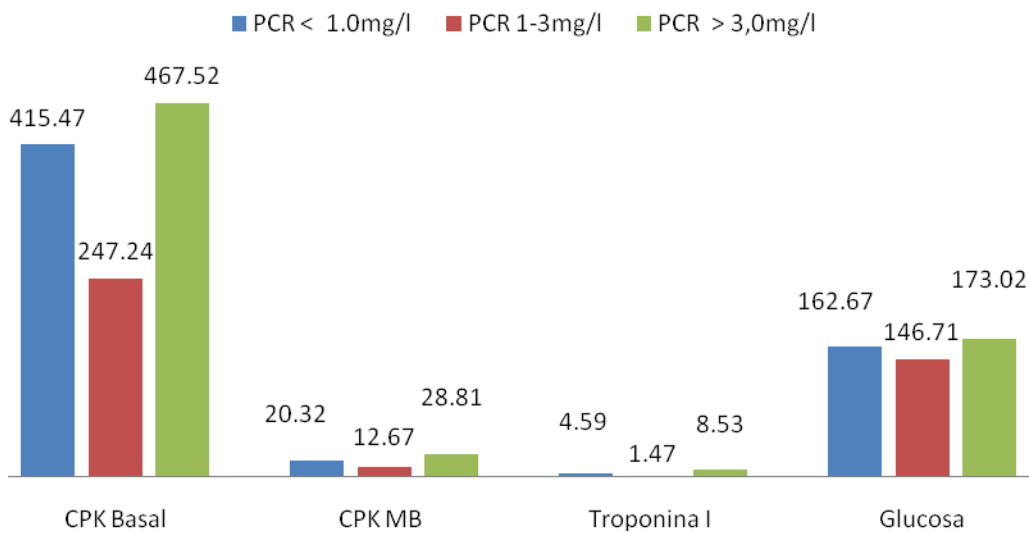
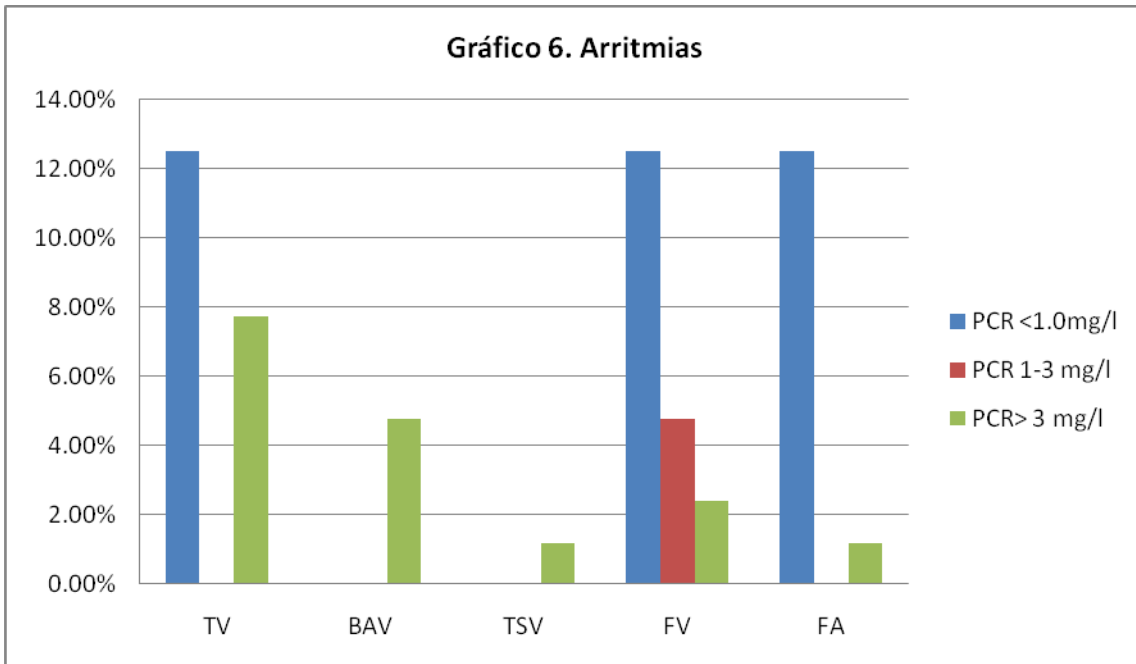
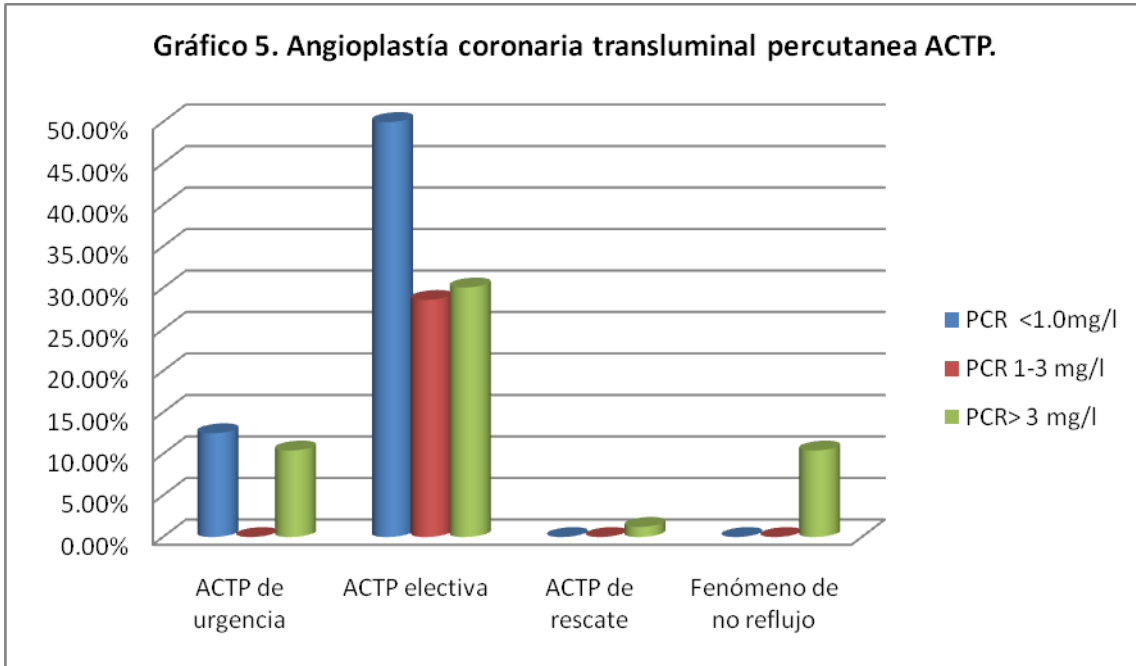


TABLA 3. Eventos que se presentaron durante la hospitalización.

	PCR <1.0mg/l n=126	PCR 1-3 mg/l n= 21	PCR >3 mg/l n=168	p
ACTP de urgencia	1 (12.5%)	-	17 (10.42%)	0.290
ACTP electiva	4 (50%)	6 (28.57%)	49 (30.06%)	0.478
ACTP de rescate	-	-	2 (1.22%)	0.837
Fenómeno de no reflujo	-	-	17 (10.42%)	0.19
TV	1 (12.5%)	-	13 (7.73%)	0.357
BAV	-	-	8 (4.76%)	0.487
TSV	-	-	2 (1.19%)	0.840
FV	1 (12.5%)	1 (4.76%)	4 (2.38%)	0.237
FA	1 (12.5%)	-	2 (1.19%)	0.032
Choque	1 (12.5%)	1 (0.47%)	15 (8.92%)	0.752
BIAC	-	1 (4.76%)	8 (5.35%)	0.819
Ventilación Mecánica Invasiva	1 (12.5%)	-	8 (4.76%)	0.337
Infección	1 (12.5%)	1 (4.76%)	12 (7.14%)	0.768
Infección pulmonar	1 (12.5%)	-	7 (4.16%)	0.308
Sepsis	1 (12.5%)	1 (4.76%)	7 (4.16%)	0.544
Insuficiencia renal	-	-	12 (7.14%)	0.332
Hemorragia	-	-	5 (2.97%).	0.642

- No presentaron complicación.

ACTP. Angioplastia coronaria transluminal percutánea. **TV.** Taquicardia ventricular. **BAV.** Bloqueo auriculo-ventricular completo. **TSV.** Taquicardia supraventricular. **FA.** Fibrilación auricular. **BIAC.** Balón intraaórtico de contrapulsación.



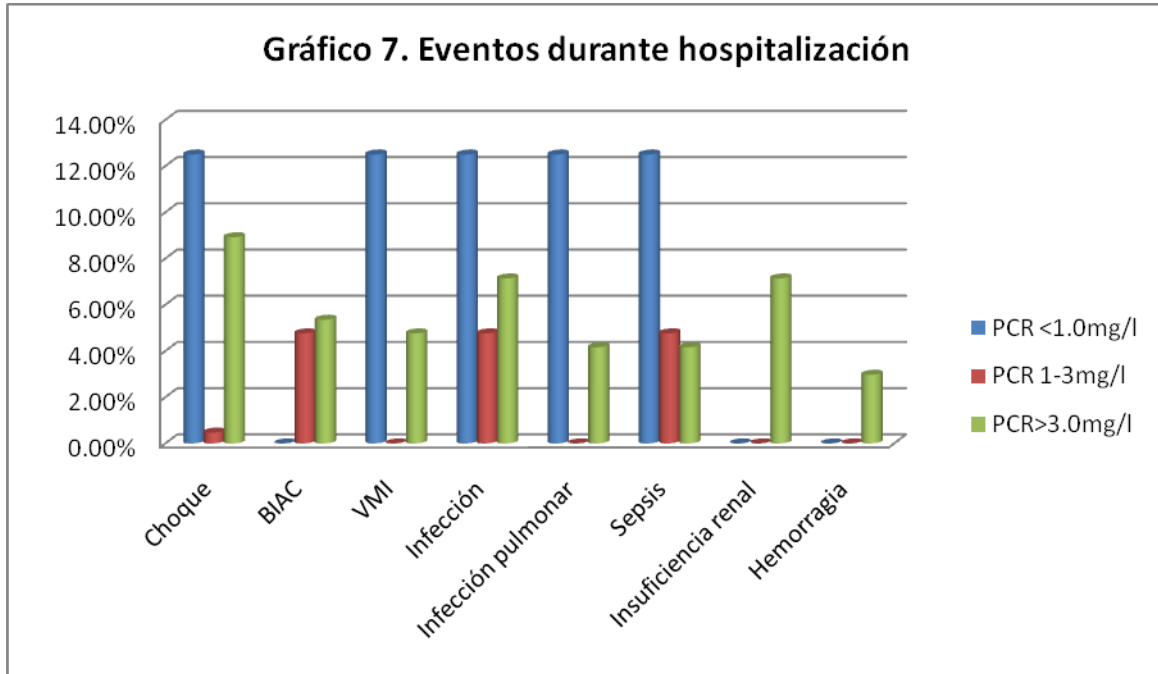


Tabla 4. Hallazgos en electrocardiograma de ingreso.

	PCR <1.0mg/l n=126	PCR 1-3 mg/l n= 21	PCR >3 mg/l n=168
Normal	1 (12.5%)	3 (14.28%)	6 (3.57%)
Depresión del segmento ST	-	4 (19.04%)	30 (17.85%)
Elevación del segmento ST	3 (37.5%)	3 (14.28%)	56 (33.33%)
Onda Q	1 (12.5%)	5 (23.8%)	30 (17.85%)
Depresión onda T	1 (12.5%)	5 (23.88%)	27 (16.07%)
Onda T acuminada	-	-	2 (1.19%)
BCRIHH	-	1 (4.76%)	4 (2.38%)
Indeterminado	2 (25%)	-	13 (7.73%)

p= 0.322.

BCRIHH. Bloqueo completo de rama izquierda del haz de His.

- No presentaron dicha alteración electrocardiográfica

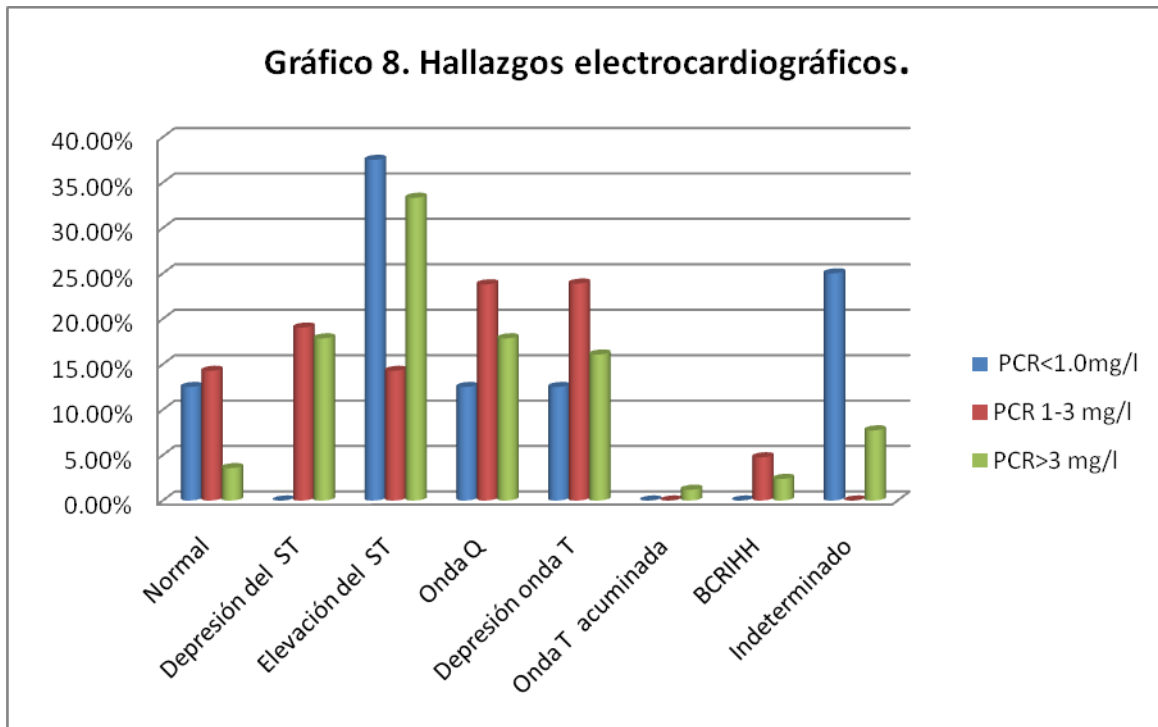


Tabla 5. Infarto con elevación del segmento ST y alteraciones en electrocardiograma.

	PCR <1.0mg/l n=2	PCR 1-3 mg/l n=4	PCR >3mg/l n=61
Depresión del segmento ST	-	1 (25%)	5 (8.19%)
Elevación del segmento ST	2 (100%)	3 (75%)	52 (85.47%)
Onda Q	-	-	2 (3.27%)
Depresión de onda T	-	-	2 (3.27%)

p= 0.932

- No presentaron dicha alteración electrocardiográfica.

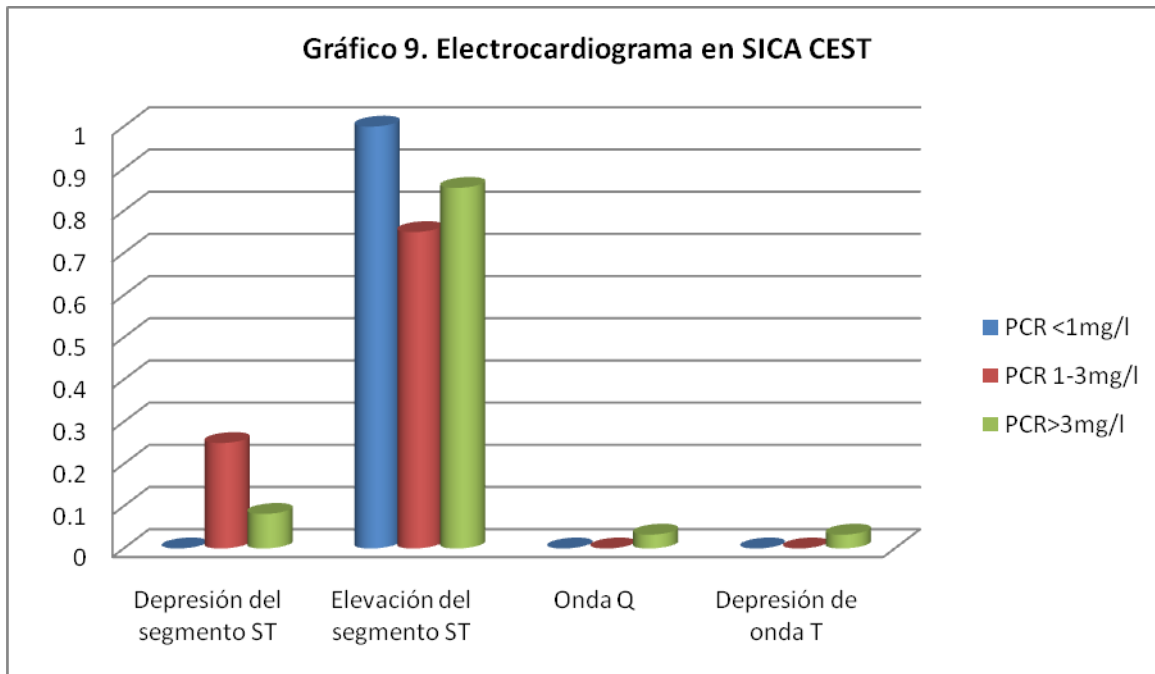


Tabla 6. Infarto sin elevación del segmento ST y alteraciones en electrocardiograma.

	PCR <1.0mg/l n=6	PCR 1-3 mg/l n=17	PCR >3mg/l n=107
Normal	1 (16.6%)	3 (17.64%)	6 (5.6%)
Depresión del segmento ST	-	3 (17.64%)	25 (23.36%)
Elevación del segmento ST	1 (16.6%)	-	4 (3.73%)
Onda Q	1 (16.6%)	5 (29.4%)	28 (26.16%)
Depresión onda T	1 (16.6%)	5 (29.4%)	25 (23.36%)
Elevación Onda T	-	-	2 (1.86%)
BCRIHH	-	1 (5.88%)	4 (3.73%)
Indeterminado	2 (33.3%)	-	13 (12.14%)

P 0.437

BCRIHH. Bloqueo completo de rama izquierda del haz de His.

- No presentaron dicha alteración electrocardiográfica.

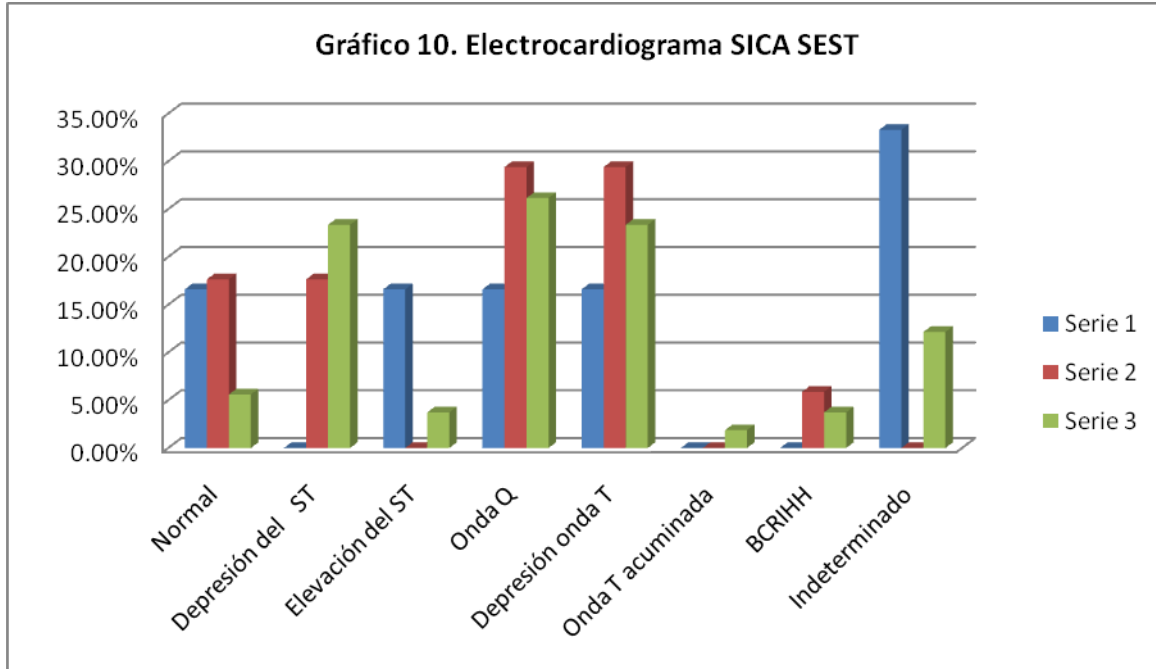


Tabla 7. Puntaje en escala de riesgo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) en síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

TIMI	PCR <1.0mg/l n=91	PCR 1-3 mg/l n=17	PCR >3mg/l n=107
Bajo riesgo	15 (20.87%)	3 (17.64%)	9 (8.4%)
Riesgo intermedio	42 (46.1%)	8 (47.05%)	46 (42.99%)
Riesgo alto	34 (37.36%)	6 (35.29%)	52 (48.59%)

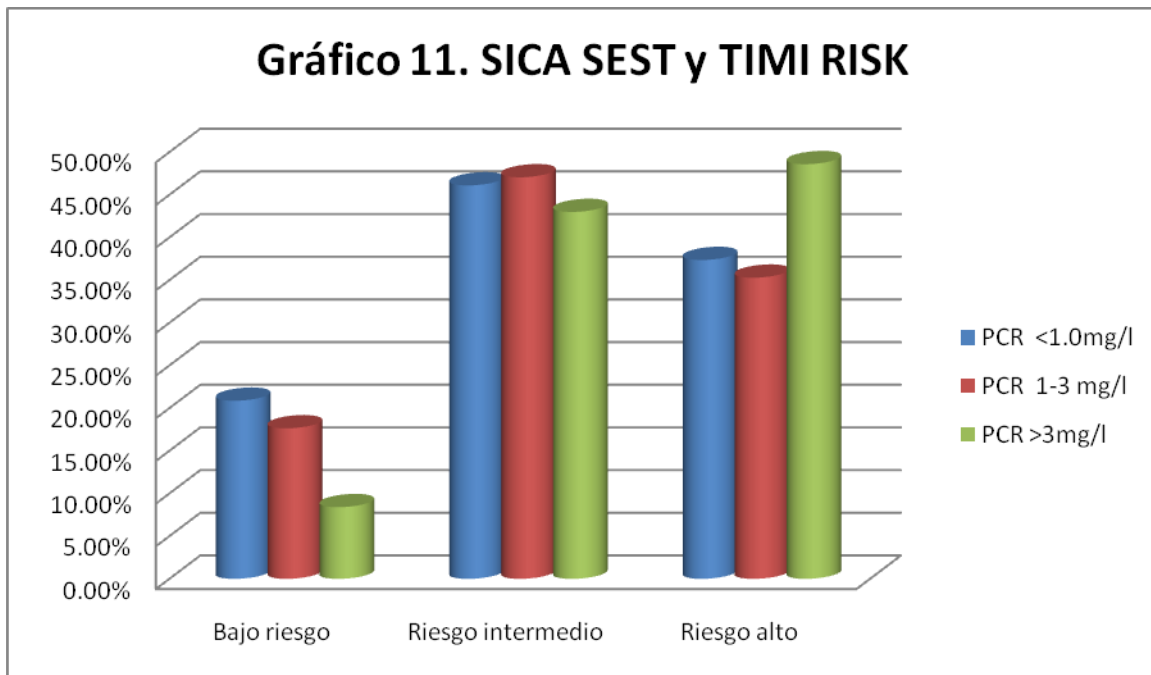


Tabla 8. Puntaje en escala de riesgo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) en síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

TIMI	PCR <1.0mg/l n=35	PCR 1-3 mg/l n=4	PCR >3mg/l n=61
Bajo riesgo	19 (54.28%)	4 (100%)	27 (44.26%)
Riesgo intermedio	4 (11.42%)	0	10 (16.39%)
Riesgo alto	12 (34.28%)	0	24 (39.34%)

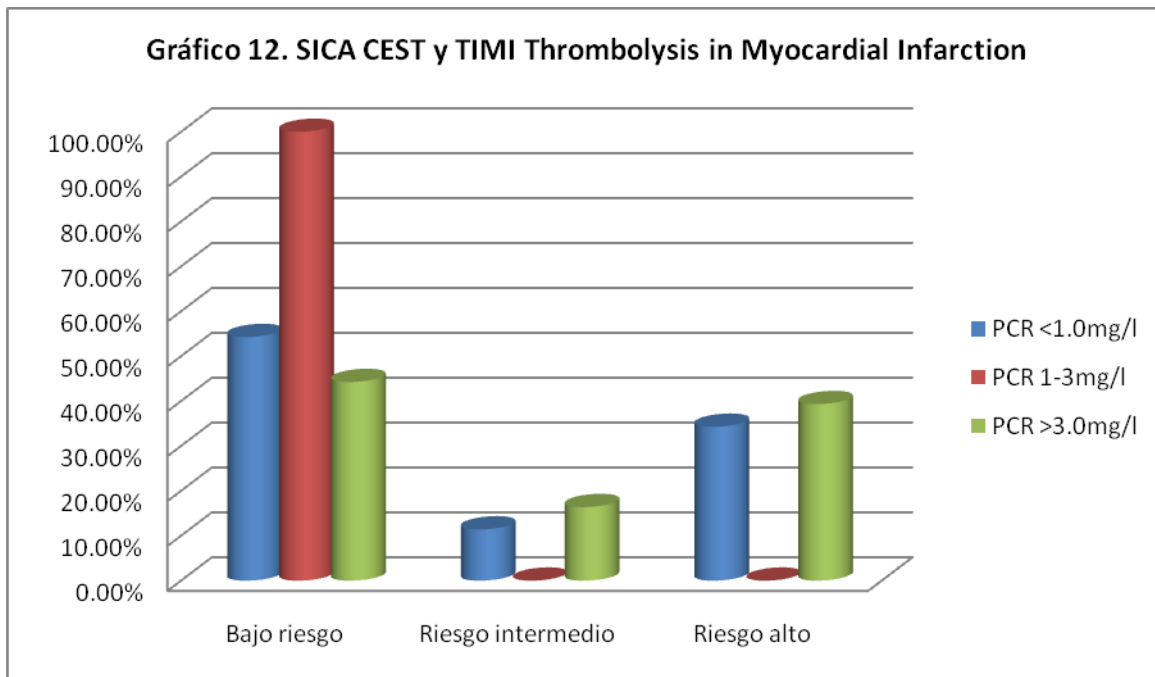


Gráfico 13. Curva de supervivencia Kaplan Meier. Sobrevida de pacientes en el periodo de seguimiento.

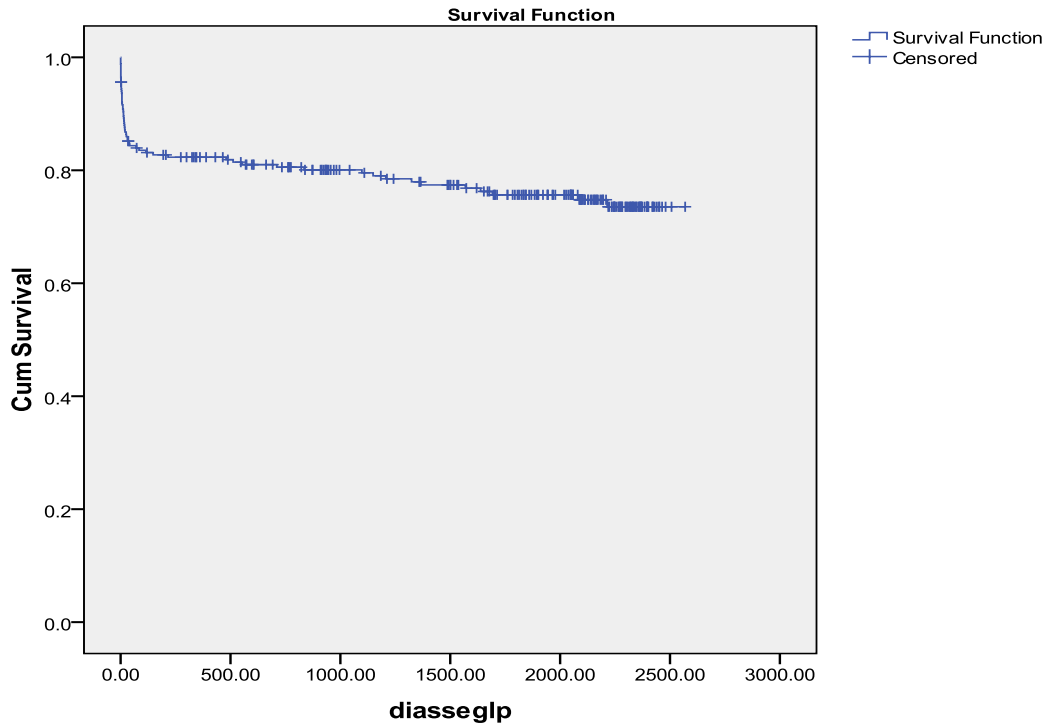


Gráfico 14. Curva de supervivencia Kaplan Meier en pacientes que se realizó cirugía de revascularización coronaria durante el periodo de seguimiento en relación a niveles de Proteína C reactiva Mayor de 3mg/l.

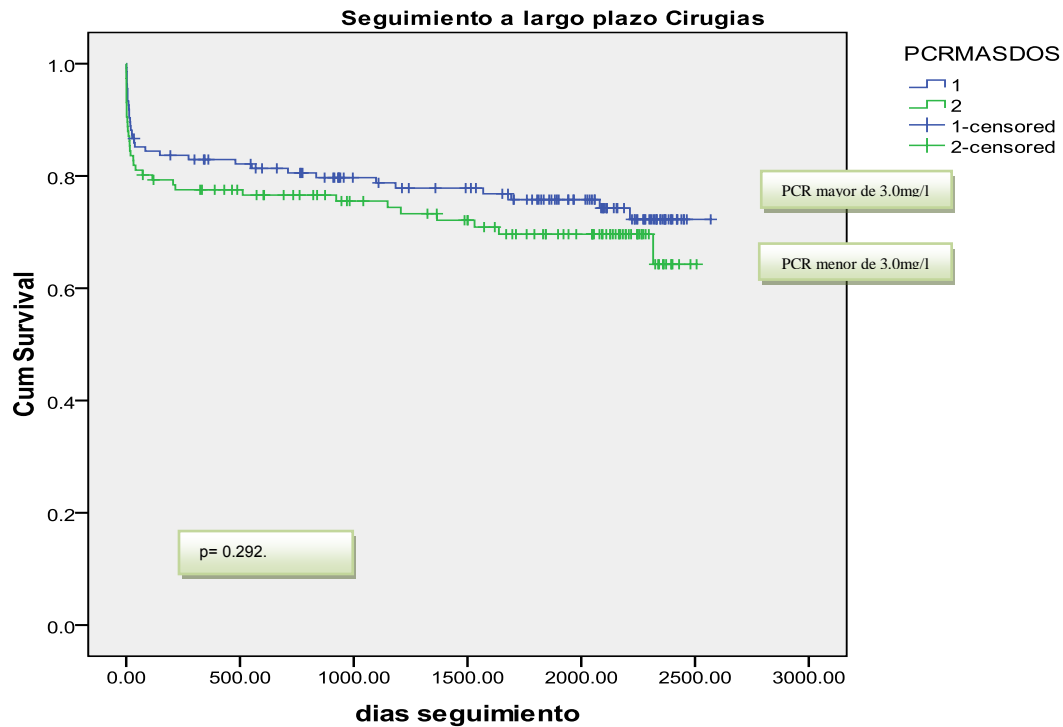


Gráfico 15. Curva de supervivencia Kaplan Meier en pacientes que presentaron re-infarto en el periodo de seguimiento en relación con los niveles séricos de Proteína C reactiva menor de 3.0mg/dl y mayor de 3.0 mg/dl respectivamente.

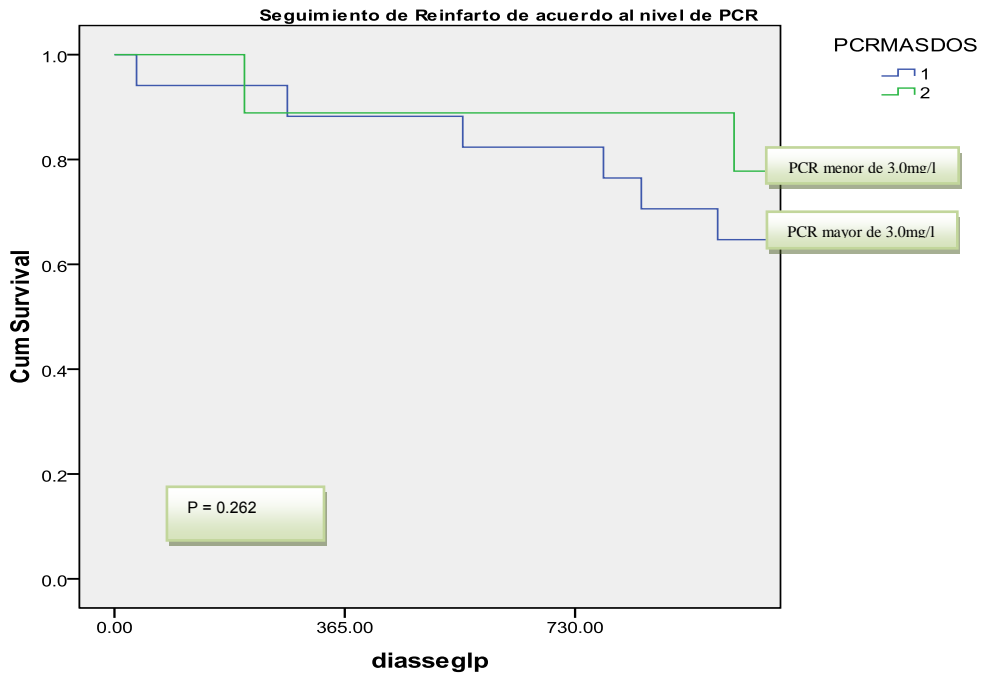


Gráfico 16. Curva de supervivencia Kaplan Meier. Mortalidad durante el periodo de seguimiento en relación niveles de Proteína C reactiva Mayor de 3mg/ml y menor de 3mg/dl.

