

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "
ISSSTE

**PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD Y HALLAZGOS
ANGIOGRÁFICOS
EN PACIENTES CON ANGINA INESTABLE
ESTUDIO DE CORRELACIÓN**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE

E S P E C I A L I S T A E N C A R D I O L O G I A

**P R E S E N T A
D R A . E L I Z A B E T H R E A L N O H**

México D.F. Febrero del 2007



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.

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

DRA. MARCELA GONZÁLEZ DE COSSIO ORTIZ
Subdirectora de enseñanza e Investigación

DR. ENRIQUE GÓMEZ ÁLVAREZ
Profesor Titular del curso de Cardiología

DR. CASTRO GUTIÉRREZ ARMANDO
Jefe de la Unidad de Cuidados Coronarios
Asesor de Tesis

Dr. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL
Médico adscrito del servicio de Cirugía Cardiovascular
Asesor de Tesis

DRA. ELIZABETH REAL NOH
Autor

ÍNDICE

CAPÍTULO	PÁGINA
I. Resumen.....	4
II. Abstract.....	6
III. Antecedentes.....	8
IV. Problema.....	14
V. Hipótesis.....	14
VI. Justificación.....	15
VII. Objetivos.....	18
VIII. Diseño del estudio.....	19
IX. Criterios de inclusión.....	19
X. Criterios de exclusión.....	19
XI. Criterios de eliminación.....	19
XII. Método.....	20
XIII. Análisis estadístico.....	23
XIV. Resultados.....	24
XV. Discusión.....	30
XVI. Limitaciones del estudio	35
XVII. Conclusiones.....	36
XVIII. Referencias Bibliográficas.....	37

I. RESUMEN

PROTEÍNA C REACTIVA DE ALTA SENSIBILIDAD Y HALLAZGOS ANGIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON ANGINA INESTABLE ESTUDIO DE CORRELACIÓN

Elizabeth Real Noh MD, Castro Gutiérrez Armando MD, Gómez Álvarez Enrique MD, Cano Altamirano Silvia QFB, Aceves Chimal José Luis PhD.

Servicio de Cardiología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

Introducción.- Los marcadores de lesión endotelial en la angina inestable son múltiples, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) es reflejo de un evento inflamatorio altamente relacionado con aterosclerosis coronaria, siendo considerada como marcador de riesgo cardiovascular. En este documento determinamos la correlación entre PCRhs y la presencia de lesiones coronarias evaluadas por angiografía.

Método.- Incluimos pacientes portadores de angina inestable que ingresaron a la Unidad de Cuidados Coronarios en un periodo comprendido del 1° julio al 31 de agosto del 2006, determinando PCRhs al ingreso, 24, 48 y 72 hrs. Se realizó cateterismo coronario a las 72 horas, registrando grado y número de lesión de coronarias afectadas. Excluimos a pacientes con revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica previa, así como aquellos con otras condiciones mórbidas conocidas que elevan la PCR. Registramos también la edad, género, peso, talla, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, sedentarismo, hiperuricemia, obesidad, personalidad e historia familiar. Utilizamos el paquete estadístico SPSS 14.0 para Windows, consideramos significancia estadística con $p < 0.05$.

Resultados.- Ingresaron 68 pacientes a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, 22 con angina inestable, excluyendo a 7 pacientes por cirugía de revascularización previa y 3 por proceso infeccioso agregado, considerándose a 12 pacientes en el estudio.

La correlación de Spearman entre los niveles de PCRhs con la presencia de lesiones coronarias significativas fue de 0.62 ($p < 0.01$) y con los factores de riesgo para enfermedad coronaria osciló entre 0.21 - 0.50 ($p < 0.05$). El Riesgo de tener lesiones coronarias significativas con niveles elevados de PCRhs (> 3 mg/dl) fue de 7 ($p < 0.18$); con Sensibilidad de 77%, Especificidad de 33%, Valor Predictivo positivo (VPP) de 87% y negativo (VPN) de 50%.

Conclusión.- La determinación de los niveles de Proteína C Reactiva de alta sensibilidad en pacientes con angina inestable proporciona información que orienta sobre la presencia de lesiones coronarias importantes, sugiriendo la necesidad de cateterismo coronario urgente.

Palabras Clave: PCR de alta sensibilidad, angina inestable, lesión coronaria.

II. ABSTRACT

**C-REACTIVE PROTEIN HIGH SENSIBILITY AND ANGIOGRAPHIC
FINDINGS
IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA.
CORRELATION STUDY.**

Background.-Endothelial lesion markers in the setting of unstable angina are several. Reactive C Protein high sensibility (RCPs) reflects on inflammatory event closely related to coronary atherosclerosis, and it is considered a high risk cardiovascular marker.

Methods.-We included patients with diagnosis of unstable angina admitted to the coronary care unit from July 1st to August 31st 2006. PCR hs was measured at admission and at 24, 48, and 72 hours. Subsequently, coronary angiography was done at 72 hours, registering grade and number of coronary lesions. Patients who underwent previous percutaneous coronary revascularization or surgical revascularization, or any other conditions altering the RCPs levels were excluded. Registered too, Age, gender, weight, tall, Diabetes Mellitus, Systemic Arterial Tension, Hypercholesterolemia, Hypertriglyceridemia, sedentarism, Hyperuricemia, obesity, personality and family background. We used the statistical software SPSS 14.0 for Windows and considered as statistical significance with $p < 0.05$.

Results.-We examined 68 patients, and 56 of them were excluded according to the exclusion criteria, considering 12 patients only. In the correlation of angiographic findings with RCPs , we found a Rho Spearman of 0.62 ($p < 0.04$). When the PCR hs correlation with cardiovascular risk factors was evaluated, we found a correlation between 0.21 - 0.50 ($p < 0.05$) The risk for coronary lesions with RCPs levels ($>3\text{mg/dl}$) was of 7 ($p < 0.18$), with sensibility of 77%, Especificity of 33%, Positive Predictive Value of 87% and negative of 50%. positivo (VPP) de 87% y negativo (VPN) de 50%

Conclusions.- C-Reactive Proteine high sensibility levels in patients with unstable angina give moderate evidence about significatives coronary lesions and suggesting needess of urgen cateterism.

Key words: PCR high sensibility, unstable angina, coronary lesion.

III. ANTECEDENTES

La enfermedad arterial coronaria es la entidad patológica de mayor prevalencia en el mundo. En Estados Unidos ocasiona de 500,000 a 1,000, 000 de muertes anuales por enfermedades cardiovasculares ¹⁻³. En México, la mortalidad por enfermedad arterial coronaria se reporta en 7.2 % del total de fallecimientos registrados por año (RENASICA, organismo de la Sociedad Mexicana de Cardiología) ².

Se considera al corazón como un órgano aeróbico, es decir, depende en forma casi exclusiva de la oxidación de sustratos para generar energía, pudiendo afrontar solo a una pequeña deuda de oxígeno; de tal forma, que la disminución en el aporte de oxígeno a través del flujo sanguíneo secundario a la presencia de lesiones en los vasos arteriales coronarios, ocasionan alteraciones bioquímicas en el miocito, que se manifiestan en clínica con angína de pecho ^{1,2}.

Se ha descrito a la aterosclerosis como causa principal de enfermedad arterial coronaria. Es una enfermedad progresiva que inicia en la infancia y que tiene manifestaciones clínicas en los adultos maduros y de edad avanzada, identificándose a la fecha factores de riesgo coronario que la aceleran e intensifican (tabaquismo, la dislipidemia, la diabetes, la hipertensión, el sedentarismo, la hiperuricemia, el género y la edad) ^{2,4}.

El eje principal en la fisiopatología de la enfermedad arterial coronaria, es un proceso inflamatorio derivado del endotelio de la pared arterial, reportándose una serie de marcadores inflamatorios que forman parte importante del proceso etiopatogénico. La proteína C reactiva ha sido reportada como un marcador sensible de morbilidad y mortalidad, aunque poco específica, sin embargo recientemente la Proteína C Reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) ha mejorado la especificidad y en forma notable la sensibilidad, de tal manera que se le ha reportado como factor pronóstico de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con angina y con Infarto Agudo del Miocardio (IAM) ^{4,5,6}.

La proteína C reactiva es una globulina de movilidad electroforética que habitualmente no se encuentra en el plasma, es codificada en el cromosoma 1 y esta formada por una cadena linear de 206 polipéptidos unidos por puentes disulfuro, con un peso molecular calculado de 23 daltons. Esta proteína no se presenta en forma glucosilada ni fosforilada, sus principales actividades biológicas radican, por un lado, en su capacidad de reconocimiento e interacción con diferentes substratos (polisacárido C, fosfocolina, fibronectina), y por otro, tiene la capacidad de activar el sistema del complemento y modular la función fagocítica de las células inflamatorias. Es sintetizada por el hígado, no corresponde a un anticuerpo, y diversos estudios histológicos han demostrado que se deposita en los sitios de inflamación. La PCR induce la proliferación de diferentes linfocitos e incrementa su citotoxicidad, así como la de las células asesina K. ⁶⁻⁸.

La proteína C reactiva tiene varias características que la colocan como un marcador inflamatorio particularmente atractivo para la evaluación del riesgo cardiovascular. Se ha documentado que sus niveles se elevan en varios cientos de órdenes de magnitud en respuesta a una lesión coronaria aguda, infecciones o cualquier proceso inflamatorio, manteniendo esta elevación estable por largos periodos de tiempo, si no se presentan nuevos estímulos, dichas concentraciones dependen casi enteramente de la tasa de producción hepática y no de otros factores que habitualmente intervienen en la depuración de las proteínas séricas ^{8,9}.

La relación que se establece entre la proteína C reactiva y la angina inestable es la siguiente: El mecanismo desencadenante de la angina inestable es la interrupción transitoria de la perfusión miocárdica por un trombo superpuesto a una placa aterosclerótica coronaria, fisurada o erosionada. A su vez, el trombo se forma debido a que el endotelio que cubre el centro lipídico de la placa se fragmenta, permitiendo el contacto de la sangre circulante con factores vasoconstrictores y trombóticos existentes en la superficie denudada. Normalmente, estos agentes no influyen en el balance trombótico y de vasomotilidad debido a la presencia de un endotelio indemne. Recientemente se ha identificado un proceso inflamatorio que precede a la rotura endotelial, y que puede desempeñar un papel desencadenante y/o perpetuador de los fenómenos antes referidos, estos generan una respuesta inflamatoria, la cual tiene un papel tanto en el contexto agudo de la enfermedad como en la forma crónica. Sin embargo, se identifican más como parte de una respuesta aguda ⁹.

Entre los cambios de fase aguda más importantes, se encuentran las alteraciones del grupo de las proteínas séricas denominadas reactantes de fase aguda. Éstas se definen como aquellas proteínas plasmáticas, cuya concentración aumenta un 25% durante el fenómeno inflamatorio, una de ellas, la proteína C reactiva de alta sensibilidad, puede aumentar hasta 1000 veces su concentración ^{9,10}.

Históricamente la PCRhs ha sido determinada por métodos inmunturbidimétricos e inmunonefelométricos, diseñados para detectar estados de infección activa e inflamación. El rango de estos métodos detecta concentraciones tan bajas como 0.015 mg/dl. con sensibilidad suficiente para determinar riesgo cardiovascular ^{9,10}.

Se ha planteado y comprobado la hipótesis de que niveles más elevados de PCRhs, se vinculan fisiopatológicamente con la presencia de disfunción endotelial e inflamación de la pared vascular coronaria, e incluso vascular sistémica, considerándose en la actualidad como: ^{7,8,9}

1. Indicador pronóstico de desarrollo de infarto del miocardio en síndromes coronarios agudos.
2. Predictor de eventos coronarios futuros (enfermedad cardiovascular o eventos isquémicos), en individuos aparentemente sanos.

Para establecer el riesgo de un futuro primer evento coronario, la concentración de PCRhs debe ser interpretada en base a los niveles de esta proteína y su distribución intercuartilo, estableciéndose en diferentes estudios un incremento del riesgo de evento cardiovascular con niveles arriba del cuartilo superior^{5, 6,7}.

En síndromes coronarios agudos, concentraciones de PCRhs superiores a 3 mg/dl al ingresar a la Unidad Coronaria, se asociaron con incrementos en la incidencia de angina recurrente, infarto de miocardio y muerte.^{9,10}

El aumento de la PCRhs se ha observado en diferentes estudios de angina inestable. Berck fue el primero en señalar la existencia de niveles anormales de PCRhs en la angina inestable. Liuzzo y col. midieron el nivel de dos reactantes de fase aguda, la PCRhs y el amiloide A, en pacientes con angina inestable y niveles normales de troponina T, así como de CPK MB a su ingreso a la Unidad Coronaria, comparándolos con paciente con angina estable y pacientes con infarto agudo del miocardio, observando un incremento significativo de la PCRhs en los pacientes con angina inestable.^{10, 11}. Haverkate realizó mediciones de la PCRhs en pacientes con angina inestable, concluyéndose que aquellos pacientes que presentaron niveles más altos de esta proteína, presentaron una evolución tórpida a 24 meses^{12,13}.

Por otro lado, en el estudio FRISC se analizaron los valores plasmáticos de PCR y de fibrinógeno en pacientes con angina inestable o con infarto no

Q, con el último episodio de dolor en las últimas 72 hrs, demostrando una asociación significativa entre el nivel inicial de la PCRhs y la mortalidad a 5 meses ¹¹.

Después de un evento agudo, en un periodo comprendido entre cuatro y ocho horas, los niveles de PCR alcanzan niveles que oscilan entre 20 y 500 mg/ l, asociándose esta elevación con cambios patológicos. En forma similar, la determinación de PCRhs, cuya determinación brinda la cuantificación de valores entre 1 y 3 mg/l, con mayor sensibilidad para detectar lesión endotelial, se han asociado como marcadores de riesgo cardiovascular ^{1, 10,11}.

Existen pocos reportes en donde se determine la asociación de los niveles de PCRhs y la presencia de lesiones coronarias que ameriten manejo con angioplastía coronaria, postulándose por algunos autores que podría existir una relación de los niveles elevados de PCRhs y la presencia de lesiones coronarias significativas.^{10,11} . Esta asociación representaría un fenómeno importante en pacientes con angina inestable, ayudando a determinar la necesidad de cateterismo coronario terapéutico urgente. Por esto, planteamos el siguiente problema

IV. PROBLEMA

¿Cuál es la relación entre los niveles de Proteína C reactiva de alta sensibilidad y los hallazgos angiográficos en pacientes con angina inestable?

V. HIPÓTESIS

Existe una relación importante entre los niveles de Proteína C reactiva de alta sensibilidad y los hallazgos angiográficos en pacientes con angina inestable.

VI. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad coronaria se incrementa permanentemente, las estadísticas muestran que en los EE.UU. aproximadamente 26.5 millones de pacientes presentan angina estable y que en un solo año llegan a ingresar en Unidades Coronarias 1, 365, 000 pacientes con diagnóstico de angina inestable ².

En el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” de México, se brindan aproximadamente 14 000 consultas en el servicio de Urgencias y Unidad coronaria. Uno de los motivos más frecuentes de ingreso a la Unidad Coronaria son los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos (SICA) , ya sea por angina inestable o por infarto agudo del miocardio, lo que ocasiona aproximadamente 1 400 ingresos por año. Por su parte, La Sociedad Mexicana de Cardiología Registra por año a 12, 915 pacientes con Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos ^{2,4}.

Actualmente se ha investigado ampliamente los reactantes de fase aguda como indicadores e incluso marcadores pronósticos en la enfermedad arterial coronaria. En el estudio de Liuzzo et al, se midieron los niveles de PCRhs, observando que niveles altos se relacionan con incrementos en el número de episodios de angina durante la estancia hospitalaria. Por otro lado, en el estudio FRISC, se analizaron los niveles plasmáticos de PRC y fibrinógeno en pacientes con angina inestable o infarto sin onda Q, encontrando una asociación significativa entre los niveles de PCR y la mortalidad a 5 meses ^{11, 12,14}.

En la población mexicana, se han reportado variaciones en la influencia de los factores de riesgo que intervienen en la fisiopatología de la angina inestable, incluyendo a la PCRhs, por lo que consideramos que es necesario conocer el comportamiento de este marcador inflamatorio en pacientes con angina inestable, además de determinar su relación con el número de coronarias lesionadas y con el grado de lesión ^{14, 15,16}.

La asociación americana para el corazón ha estratificado el riesgo cardiovascular de la siguiente manera ^{18, 19, 20}.

Riesgo	Niveles de PCR de alta sensibilidad mg/l
Bajo	< 1.0
Intermedio	1.0 – 3.0
Alto	> 3.0

En un sub-estudio del ensayo Capture, se observó en pacientes con angina inestable, la influencia clínica de los valores elevados de la PCR de alta sensibilidad para la estratificación de riesgo coronario, aquellos pacientes que presentaron PCR >10 mg/l se asociaron a mayores eventos cardiovasculares en comparación con aquellos pacientes que tuvieron niveles < 10 mg/l ^{20,21}.

Por lo anterior, se establece que la PCR de alta sensibilidad ofrece la oportunidad de identificar a los pacientes que pudieran requerir de un cateterismo urgente, sin esperar a llevar a una estratificación de riesgo, como ocurre con las anginas inestables de bajo riesgo. La determinación de la asociación entre la PCRhs y la presencia de lesiones coronarias significativas representaría una herramienta importante en pacientes con angina inestable, ayudando a determinar la necesidad de cateterismo coronario terapéutico urgente.

VII. OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la correlación de los niveles séricos de PCR de alta sensibilidad con los hallazgos angiográficos en los pacientes con angina inestable.

ESPECIFICOS

1. Determinar la relación entre los niveles de PCR de alta sensibilidad y el número de coronarias con lesiones angiografías significativas en los pacientes con angina inestable
2. Establecer si existe correlación entre los niveles séricos de PCR de alta sensibilidad y los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con angina inestable

VIII. DISEÑO DEL ESTUDIO

DISEÑO.- Transversal, Observacional, descriptivo, prolectivo.

GRUPOS DE ESTUDIO.- Pacientes con diagnóstico de angina inestable atendidos en la unidad coronaria del CMN 20 de Noviembre del 1º julio al 31 de agosto del 2006.

IX. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes adultos de ambos géneros.
2. Pacientes con diagnóstico de angina inestable.

X. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes portadores de angina crónica estable.
2. Pacientes portadores de proceso infeccioso agudo.
3. Pacientes sin antecedente de revascularización percutánea o quirúrgica.
4. Pacientes portadores de enfermedades neoplásicas, reumatológicas o cualquier condición no relacionada con angina inestable que modifique los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad.

XI. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes a quienes durante el estudio se detecte enfermedad infecciosa, reumatológica o neoplásica.
2. Muerte de causa no cardíaca durante el estudio.
3. Pacientes que no completen el número de muestras sanguíneas requeridas para el estudio.

XII. MÉTODO

Después de evaluar a los pacientes portadores de angina inestable que ingresaron en el servicio de la Unidad Coronaria, del CMN 20 de Noviembre del 1º julio al 31 de agosto del 2006, seleccionamos a los candidatos para ingresar en el estudio, firmando carta de consentimiento informado.

Registramos las siguientes variables: Edad, genero, peso, talla, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, sedentarismo, hiperuricemia, obesidad, personalidad e historia familiar. Los pacientes incluidos en el estudio se estratificaron de acuerdo al riesgo TIMI propuesto por el Colegio Americano de Cardiología.

Se realizó una determinación basal de niveles de PCR de alta sensibilidad al ingreso a la unidad coronaria y a las 24, 48 y 72 hrs. Todos los pacientes se llevaron a estudio de cateterismo cardiaco al cumplir las 72 horas posteriores a su ingreso a la Unidad de Cuidados Coronarios.

En el cateterismo coronario registramos el número de coronarias lesionadas y se categorizaron de acuerdo a la siguiente clasificación

- Lesiones tipo A.

Discreta (< 10 mm de largo).

Concéntrica.

Fácil acceso.

Segmento no angulado < 45°.

Contorno liso.

Calcificación pequeña o no calcificada.

Menos que totalmente oclusiva.

Localización no ostial.

No involucra a vasos mayores.

Ausencia de trombo.

- Lesiones tipo B1.

Tubular (10-20 mm de largo)

Excéntrica.

Tortuosidad moderada del segmento proximal.

Angulación moderada del segmento, 45-90°.

Contorno regular.

Calcificación moderada a severa.

Localización ostial.

Lesiones en bifurcación que requieren de doble guía.

Algunos trombos presentes.

Oclusión total < 3 meses de evolución.

- Lesiones tipo B 2.

Dos o más características de B1.

- Lesiones tipo C.

Difusa (> 2 cm de largo).

Excesiva tortuosidad del segmento proximal.

Segmentos extremadamente angulados > 90°.

Imposibilidad para proteger a vasos mayores.

Injertos venosos degenerados con lesiones friables.

Oclusión total, > 3 meses de evolución.

Considerando la presencia de trombo, utilizamos la siguiente clasificación:

- Grado I.- Opacidad mural o masa intraluminal fuertemente adherida, débilmente visualizada con el material de contraste y que no protuye hacia la luz.
- Grado II.- Pequeño, < 0.5 veces el diámetro del lumen normal del vaso.
- Grado III.- Medio. De 0.5 a 1.5 veces el diámetro normal.
- Grado IV.- Grande. Mayor a 1.5 veces el diámetro normal.

XIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizamos el paquete estadístico SPSS 14.0 para Windows. El análisis univariado se realizó mediante medidas de tendencia central y de dispersión, mostrando los resultados en tablas y gráficas. Calculamos el Riesgo Relativo, Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y negativo de los niveles de PCRhs para la presencia de lesiones coronarias. La correlación se realizó con Rho de Spearman. Consideramos significancia estadística con $p < 0.05$.

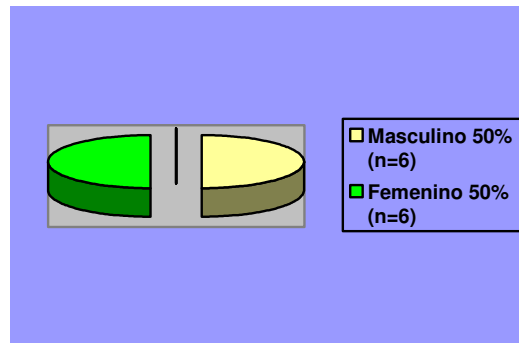
XIV. RESULTADOS

Ingresaron 68 pacientes al servicio de la unidad de cuidados intensivos coronarios: Con angina inestable 22 pacientes, excluyendo a 10 pacientes por las siguientes causas:

- Revascularización miocárdica previa (n=7)
- Procesos infecciosos agregados (n=3)

La distribución de los 12 pacientes incluidos en el estudio por género fue la siguiente: El 50% (n=6) corresponde al género masculino y el 50% (n=6) (Gráfica 1), con una edad promedio de 62.1 ± 10.5 .

Gráfica 1: DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL POR GÉNERO DE LOS PACIENTES CON ANGINA INESTABLE.

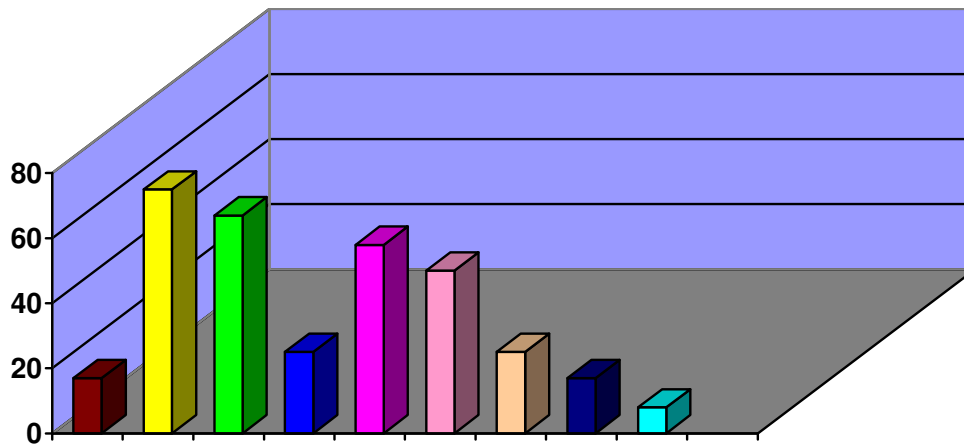


Los factores de riesgo para enfermedad coronaria se puede observar en la tabla 1 y grafica 2, destacando la Hipertensión Arterial Sistémica, Dislipidemia, Obesidad y Sedentarismo.

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular en el grupo de estudio

Factor de riesgo	Número	Porcentaje
Diabetes	2	17
Hipertensión	9	75
Dislipidemia	8	67
Tabaquismo	3	25
Obesidad	7	58
Sedentarismo	6	50
Hiperuricemia	3	25
Personalidad tipo A	2	17
Historia familiar	1	8

Gráfica 2. Factores de riesgo cardiovascular en el grupo de estudio



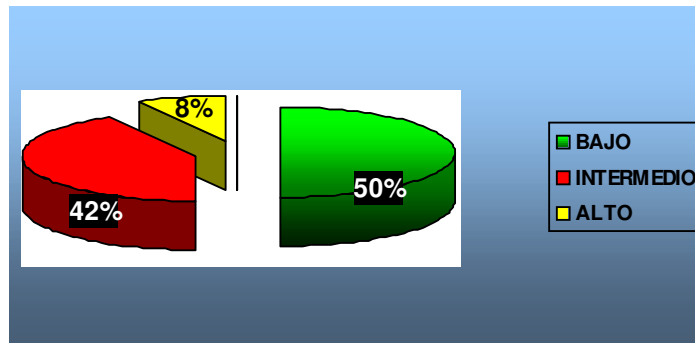
- ◆ Diabetes 17%
- ◆ Hipertensión 75%
- ◆ Dislipidemia 67%
- ◆ Tabaquismo 25%
- ◆ Obesidad 58%
- ◆ Sedentarismo 50%
- ◆ Hiperuricemia 25%
- ◆ Personalidad 17%
- ◆ Historia familiar. 8%

La mayoría de los pacientes se encontraron en riesgo moderado y alto de acuerdo al escore TIMI-RISK para angina inestable. Tabla 2 y 6, Gráfica 3.

Tabla 2. Estratificación de riesgo de acuerdo a la escala de TIMI-Risk

Riesgo	Número	Porcentaje
Bajo	5	42
Intermedio	6	50
Alto	1	8
Total	12	100

Gráfica 3. Estratificación de riesgo de acuerdo a la escala de TIMI-Risk



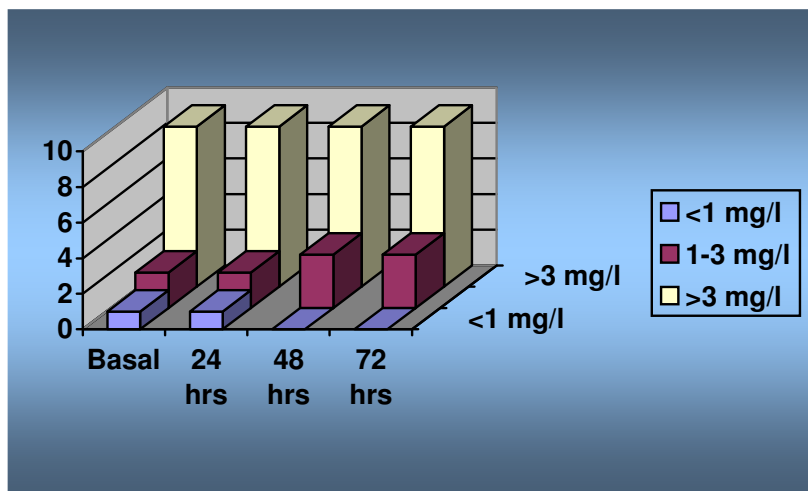
La estratificación de riesgo de acuerdo a los niveles de PCR de alta sensibilidad, mostró a la mayoría de los pacientes (n=9) en riesgo alto (3 mg/l.)

Tabla 3 y 6 , Gráfica 4.

Tabla 3 .Estratificación de riesgo de acuerdo a los niveles séricos de PCR de alta sensibilidad en el grupo de estudio.

PCR	Basal	24 hrs	28 hrs	72 hrs	Porcentaje
<1.0 mg/l	1	1	0	0	4
1-3 mg/l	2	2	3	3	21
>3 .0 mg/l	9	9	9	9	75
Total	12	12	12	12	100

Gráfica 4. Estratificación de riesgo de acuerdo a niveles de PCR de alta sensibilidad



El cateterismo coronario mostró al 67% (n=8) de los pacientes con lesiones coronarias significativas (1-3 vasos afectados), el resto de los pacientes (n=4) presentaron lesiones coronarias no significativas. Tabla 4, 6 y Gráfica 5.

Tabla 4. Número de vasos afectados de acuerdo al estudio angiográfico coronario.

Número de vasos	Total	Porcentaje
Ninguno	4	33
Uno	2	17
Dos	3	25
Tres	3	25
Total	12	100

Gráfica 5 Número de vasos afectados de acuerdo al estudio angiográfico coronario

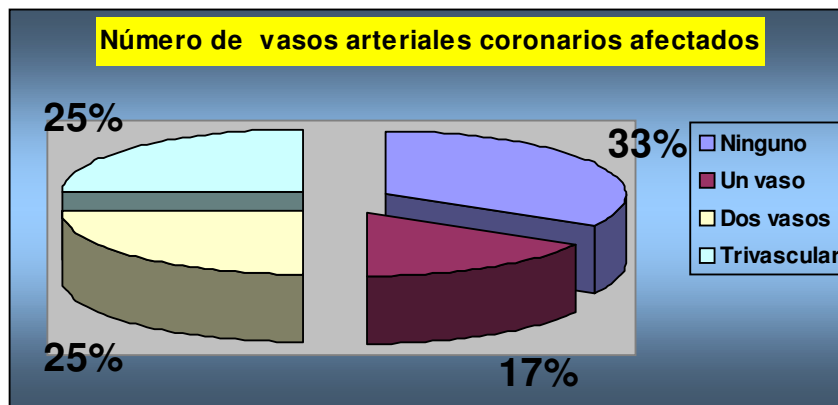


TABLA 6 .Riesgo TIMI, niveles de PCRhs, lesiones coronarias y tratamiento aplicado a cada paciente incluido en el estudio

PACIENTE	RIESGO TIMI	PCRhs Mg/dl	LESION CORONARIA	TRATAMIENTO
1	M	5.4	CD	ACTP
2	M	4.6	CD,CX	ACTP
3	B	3.5	SLC	MEDICO
4	M	12	TCI,DA,CD,CX	CIRUGIA
5	M	8.2	CD,CX	ACTP
6	B	1.42	SLC	MEDICO
7	B	0.89	DA,CD	ACTP
8	M	5.2	DA	ACTP
9	A	16.4	TCI,DA.CD.CX	CIRUGIA
10	M	13	TCI,DA,CD,CX	ACTP
11	B	1.8	SLC	MEDICO
12	B	1.3	SLC	MEDICO

Riesgo TIMI B = Bajo; M = Medio; A = Alto. PCRhs = Proteína C Reactiva de alta sensibilidad
 TCI = Tronco Coronario Izquierdo; DA = Descendente Anterior; CD = Coronaria derecha;
 Cx = Circunfleja; ACTP = Tratamiento con Angioplastía.

La correlación de Spearman entre los niveles de PCRhs con la presencia de lesiones coronarias significativas fue de 0.62 ($p < 0.01$) y con los factores de riesgo para enfermedad coronaria osciló entre 0.21 - 0.50 ($p < 0.05$). El Riesgo de tener lesiones coronarias significativas con niveles elevados de PCRhs (> 3 mg/dl) fue de 7 ($p < 0.18$); con Sensibilidad de 77%, Especificidad de 33%, Valor Predictivo positivo (VPp) de 87% y negativo (VPn) de 50%.

En los pacientes con angina inestable categorizados con riesgo moderado y alto (TIMI) de cursar con eventos cardiovasculares adversos mostraron también niveles elevados de PCRhs (> 3 mg/dl). Tabla 6. Ninguno de los pacientes presentó Infarto Agudo del Miocardio durante su estancia en la Unidad de Cuidados Coronarios

XV. DISCUSIÓN

Los hallazgos del presente estudio mostraron una correlación significativa entre los niveles de PCRhs con la presencia angiográfica de lesiones coronarias significativas ($r= 0.62$ $p<0.01$), con Sensibilidad y VPP importantes, aunque con baja especificidad y VPn. Además de que los pacientes con angina inestable categorizados por el score de TIMI Risk como riesgo moderado y riesgo alto también mostraron niveles elevados de PCRhs elevados (> 3 mg/dl).

Se han publicado numerosos estudios en donde se reporta que los niveles elevados de PCRhs reflejan la intensidad del proceso inflamatorio y se les ha relacionado con las probabilidades de cursar con eventos cardiovasculares adversos. Es lógico pensar, que en pacientes con angina inestable, el proceso inflamatorio agudo que se desencadena en el sitio de ruptura de la placa ateromatosa de la coronaria produzca una elevación de los marcadores de inflamación y consecuentemente se relacione esta elevación con la presencia de una o varias lesiones coronarias significativas. En este estudio observamos una correlación moderada en la elevación de PCRhs con la presencia de lesiones coronarias significativas, aunque el número de coronarias afectadas fue variable (1 a 3 vasos) indicando esto, que la elevación de este marcador inflamatorio solo es útil para sospechar la presencia de lesión significativa en alguna de las coronarias, asociándose esto la alta Sensibilidad y VPP observados. La baja Especificidad y VPn se asocian con la variabilidad en las coronarias lesionadas. Esta información concuerda con lo reportado en diferentes estudios.¹⁷⁻²⁶

Posiblemente la correlación entre PCRhs y presencia de lesiones coronarias fue moderada debido a la cantidad de pacientes incluidos (n = 12), pudiendo incrementarse esta correlación con un mayor número de pacientes. Por esto, consideramos que la determinación de PCRhs en la fase aguda del cuadro de angína de pecho podría ser de utilidad en la ruta crítica diagnóstica y terapéutica, sugiriendo la necesidad de realización de un cateterismo urgente.

Por otro lado, la variabilidad en el número de coronarias afectadas en los pacientes con elevación de PCRhs indica que no existe una relación directamente proporcional y que la intensidad de la elevación de este marcador inflamatorio puede estar desencadenada por una o varias lesiones en diferentes coronarias. Estos Hallazgos coinciden con diferentes publicaciones en donde se relaciona la elevación de diferentes marcadores inflamatorios con eventos de angina de pecho e infartos agudos del miocardio.²⁵⁻²⁷

Los factores de riesgo relacionados con la enfermedad coronaria han sido descritos ampliamente en la literatura médica, identificando con precisión su rol fisiopatológico en el proceso de la aterosclerosis, en la angina crónica estable y en la cardiopatía isquémica asintomática. Aunque estos procesos, en la mayoría de los casos, son previos a la angina inestable, nuestros hallazgos mostraron poca relación de los factores de riesgo para enfermedad coronaria con la elevación de PCRhs, concordando con diferentes publicaciones en donde se establece este nivel de asociación.²⁵⁻²⁸

En la mayoría de los centros hospitalarios especializados en cardiología se utiliza la estratificación de riesgo cardiovascular TIMI, publicando recientemente la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association) una estratificación similar basada en los niveles de PCRhs. Nuestros hallazgos mostraron que los pacientes con riesgo TIMI moderado y alto, también presentaron elevación de PCRhs en niveles de alto riesgo (> 3 mg/dl), indicando esto, que los pacientes con riesgo TIMI moderado o alto podrían requerir la realización de cateterismo urgente, situación que se corrobora también con los resultados observados en este estudio.

El manejo de los pacientes con angina inestable que ingresan a la Unidad de Cuidados Coronarios, inicia con la estabilización de la sintomatología mediante tratamiento médico y solo se recomienda cateterismo coronario urgente cuando el paciente presenta Infarto Agudo del Miocárdio, cursa con inestabilidad hemodinámica, tiene riesgo TIMI alto o presenta pobre respuesta al manejo médico.²⁹ En aquellos pacientes con buena respuesta al manejo inicial y con estabilidad hemodinámica se recomienda se realicen pruebas inductoras de isquemia (ECO-Estrés o Prueba de Esfuerzo) o Medicina Nuclear, realizando cateterismo coronario cuando estos estudios resultan positivos a isquemia coronaria.²⁹⁻³¹ Nuestros datos sugieren que posiblemente el protocolo de estudio retrasaría el tratamiento oportuno de los pacientes con angina inestable, especialmente cuando los niveles de PCRhs se encuentran por arriba de 3 mg/dl. El manejo de los pacientes incluidos en este estudio incluyó revascularización endovascular (ACTP) en 6 pacientes con riesgo TIMI moderado y quirúrgica en 2 pacientes, uno con riesgo TIMI moderado y otro con riesgo alto.

En suma, la determinación de los niveles de PCRhs en pacientes con angina inestable a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, permite estratificar el riesgo de eventos coronarios adversos subsecuentes y puede ayudar a determinar la necesidad de cateterismo coronario urgente y así establecer oportunamente algún tipo procedimiento de revascularización coronaria.

XVI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Considerando el pequeño tamaño de muestra, los hallazgos observados en este estudio deben ser considerados con precaución, aunque muy posiblemente los resultados mencionados en este documento persistan con un tamaño de muestra mayor.

La información obtenida en este estudio, orienta sobre la relación de PCRhs en pacientes con angina inestable y con la presencia de lesiones coronarias importantes, indicando la necesidad de vigilancia estrecha y de intensificar el manejo médico y establecer estrategias de revascularización urgente.

Lo anterior, invita a verificar nuestros hallazgos con un mayor número de pacientes y realizar ensayos clínicos con la intención de establecer lineamientos de tratamiento de revascularización relacionados con la elevación de la PCRhs en pacientes con angina inestable.

XVII. CONCLUSIONES

La determinación de los niveles de Proteína C Reactiva de alta sensibilidad en pacientes con angina inestable proporciona información que orienta sobre la presencia de lesiones coronarias importantes, sugiriendo la necesidad de cateterismo coronario urgente.

XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bazzino O. Valor pronóstico de la determinación de la proteína C reactiva en la angina inestable. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2001; 54: 1-6.
2. Heeschen Ch., Hamm Ch., Bruemmer J. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina. A comparative analysis. *Am. J. Coll.,Cardiol.* 2000; 35:1535-1542.
3. Arroyo- Espilguero. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica: la utilidad de la proteína C reactiva en la identificación de la palca “vulnerable” y del paciente vulnerable. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57 (5): 375-378.
4. Sanchís J., Bodi V., Llácer A. Relación de los valores de la proteína C reactiva con los hallazgos angiográficos y los marcadores de necrosis en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57: 382-7.
5. Katriotis D., Korovesis S., Giazitzoglou E. C- reactive protein concentrations and angiographic characteristics of coronary lesions. *Clin. Chem* 2001; 47, 882-886.
6. Avanzas P. , Arroyo- Espilguero R. Multiple complex stenosis, high neutrophil count and C-reactive protein levels in patients with chronic stable angina. *Atherosclerosis* 2004.
7. Zairis M., Papadaki O., Manousakis S. C- reactive protein and multiple complex coronary artery plaques in patients with primary unstable angina. *Atherosclerosis* 2002; 164: 355-359.

8. Kohchi K., Takebayashi S. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy. *Circulation* 1985; 71: 709-716.
9. Berck BC, Weintraub W. Elevation of C- reactive protein in “active” Coronary disease. *Am J. Cardiol.* 1990; 65:168-172.
10. Liuzzo G., Biasucci LM. The prognostic of value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N.Eng J. Med.* 1994, 331: 417-424.
11. Haverkate F., Thompson SG., Pyke SD. 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.
12. Toss H., Lindahl B., Siegbahn A. For the FRISC study group. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-4210.
13. Subodh Verma, Paul E. Szmitko, and Edward T.H. Yeh C-Reactive Protein: Structure Affects Function. *Circulation*, Apr 2004; 109:1914-1917.
14. Paul M. Ridker. High-Sensitivity C - reactive protein: Potential Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease *Circulation*, Apr 2001; 103: 1813 - 1818.

15. Paul M Ridker. Clinical Application of C - reactive protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention *Circulation*, Jan 2003; 107: 363 - 369.
16. Allen P. Burke, Russell P. Tracy, Frank Kolodgie, Gray T. Malcom, Arthur Zieske, Robert Kutys, Joseph Pestaner, John Smialek, and Renu Virmani Elevated C-Reactive Protein Values and Atherosclerosis in Sudden Coronary Death: Association With Different Pathologies *Circulation*, Apr 2002; 105: 2019 - 2023.
17. Tarek Khreiss, Levente József, Lawrence A. Potempa, and János G. Filep Conformational Rearrangement in C-Reactive Protein Is Required for Proinflammatory Actions on Human Endothelial Cells *Circulation*, Apr 2004; 109: 2016 - 2022.
18. Edward T.H. Yeh and James T. Willerson. Coming of Age of C-Reactive Protein: Using Inflammation Markers in Cardiology *Circulation*, Jan 2003; 107: 370 - 371.
19. Gavin J. Blake, Nader Rifai, Julie E. Buring, and Paul M Ridker. Blood Pressure, C-Reactive Protein, and Risk of Future Cardiovascular Events. *Circulation*, Dec 2003; 108: 2993 - 2999.
20. Wolfgang Koenig, Malte Sund, Margit Fröhlich, Hans-Günther Fischer, Hannelore Löwel, Angela Döring, Winston L. Hutchinson, and Mark B. Pepys 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 1999. *Circulation*, Jan 1999; 99: 237 - 242.

21. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, Loop FD et al. Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 529-45.
22. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, Kereiake DJ, King SB, McCallister BD et al. Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A Report of the
23. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 1993; 88: 2987-3007.
24. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ et al. Coronary Morphologic and Clinical Determinants of Procedural Outcome with Angioplasty for Multivessel Coronary Disease: Implications for Patient Selection. *Circulation* 1990; 82: 1193-1202.
25. Krone RJ, Laskey WK, Johnson C, Kimmel SE, Klein LW, Weiner BH et al. A Simplified Lesion Classification for Predicting Success and Complications of Coronary Angioplasty. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1179-84 .

26. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, Schühlen H et al. Prognostic Value of the Modified American College of Cardiology/ American Heart Association Stenosis Morphology Classification for Long-Term Angiographic and Clinical Outcome After Coronary Stent Placement. *Circulation*. 1999; 100: 1285-90.
27. Ellis SG, Guetta V, Miller D, Whitlow PL and Topol EJ. Relation Between Lesion Characteristics and Risk With Percutaneous Intervention in the Stent and Glycoprotein IIb/IIIa Era. An Analysis of Results From 10907 Lesions and Proposal for New Classification Scheme. *Circulation* 1999, 100: 1971-6.
28. Juan Sanchis, Vicent Bodi, Ángel Llacer, Lorenzo Facila, Ángel Martínez – Brotons, Luis Insa y Francisco J. Chorro. Relación de los valores de proteína C reactiva con los hallazgos angiográficos, y los marcadores de necrosis en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev. Esp. Cardiol* 2004, 57 (5): 382-7.
29. López B, Fernández-Ortiz, Bueno Z, Coma C, Lidón Corbi, Cequier Fillat, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 838 - 850
30. Lopez B, Aros BF, Lidon Corbi, Cequier Fillat, Bueno H, Alonso J, et al. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(6):631-42.

31. Elliot M, Kim M. Acute Ischemic Heart Disease. Guidelines for the diagnosis and management of Inestable Angina and non-Q-Wave myocardial infarction. American Heart Journal 2000; 139(3): 876-82