

# Respuesta inflamatoria en el infarto agudo de miocardio. Valores predictivos

Rafael Sanjuán Máñez, Marisa Blasco Cortés, Jaime Muñoz Gil\*, Concepción Gimeno Cardona\*\*, Francisca Savall Calvo\*\*, José Ferreres Franco, Vicente Bodí Peris, Josefa Samper Codes, Salvador Morell Cabedo y Vicente López Merino\*

Unidad Coronaria y Servicios de \*Cardiología y \*\*Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

*infarto de miocardio/ fibrinólisis/ reactantes de fase aguda*

**Introducción y objetivo.** La finalidad de nuestro trabajo ha sido investigar el significado de los reactantes de fase aguda en la fase inicial del infarto de miocardio, así como observar la influencia de la terapéutica trombolítica.

**Material y método.** Se examinaron las muestras sanguíneas de 200 pacientes no consecutivos el primer día (mediana 18 h) del infarto agudo de miocardio (155 [77%] fueron varones; edad media de  $65 \pm 13$  años) para caracterizar el perfil proteico e inflamatorio. Los resultados fueron correlacionados con la mortalidad hospitalaria. Ciento diecisiete pacientes recibieron a su ingreso terapéutica trombolítica, siendo las muestras sanguíneas posteriores a dicha terapéutica.

**Resultados.** La mortalidad global fue del 8%. La proteína C reactiva (69 frente a 41 mg/l), haptoglobina (237 frente a 190 mg/dl), gammaglobulina (0,93 frente a 0,84 g/dl), alfa-1-globulina (0,28 frente a 0,23 g/dl) y la alfa-2-globulina (0,7 frente a 0,6 g/dl) estuvieron significativamente más elevadas en pacientes sin terapéutica trombolítica ( $p < 0,01$ ). Por otra parte, aquellos pacientes que recibieron terapéutica lítica tuvieron concentraciones plasmáticas más elevadas de interleucina (IL)-1 beta (104 frente a 40 pg/dl). La única variable clínica asociada con la mortalidad fue la presencia de un Killip  $\geq 2$  a su ingreso (mortalidad del 21%; odds ratio bruta = 5,2;  $p = 0,02$ ). Las variables bioquímicas asociadas a una mayor mortalidad fueron el recuento de leucocitos superior a 10/nl (mortalidad = 12%; odds ratio = 5,4;  $p = 0,01$ ), un incremento de la actividad de los neutrófilos superior al 80% (mortalidad = 18%; odds ratio = 5,4;  $p = 0,004$ ) y una proteína C reactiva superior a 20 mg/l (mortalidad = 11%; odds ratio = 6;  $p = 0,05$ ). Solamente aquellos pacientes con una neutrofilia superior al 80% a su ingreso tuvieron un mayor riesgo ajustado de muerte hospitalaria (Exp[B] = 3,6; B = 1,2;  $r = 0,29$ ;  $p = 0,001$ ).

**Conclusiones.** La trombólisis se asocia con un determinado patrón en los reactantes de fase aguda en las primeras horas después de un infarto de

miocardio. Una neutrofilia elevada en el primer recuento leucocitario del paciente es la única variable bioquímica predictiva de mortalidad hospitalaria.

## INFLAMATORY REACTION IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. PREDICTIVE VALUES

**Introduction and objectives.** Our purpose was to investigate the significance of inflammatory acute phase response early after myocardial infarction. We also observed how these indices were influenced by thrombolytic therapy.

**Method.** We examined the blood samples of 200 non consecutive patients at the first day of acute myocardial infarction (155 [77%] males; mean age  $65 \pm 13$  years) to characterize the proteins and proinflammatory reactants profile. Results were correlated with hospital mortality. Thrombolytic therapy was administrated to 117 patients on admission and in these patients the samples were taken after the procedure.

**Results.** Overall mortality was 8%. Serum C-reactive protein (69 vs 41 mg/l), haptoglobine (237 vs 190 mg/dl), gammaglobuline (0.93 vs 0.84 g/dl), alpha-1-globuline (0.28 vs 0.23 g/dl) and alpha-2-globuline (0.7 vs 0.6 g/dl) were significantly higher in patients without thrombolytic therapy. Conversely, patients who had received lytic therapy, had higher plasma concentrations of interleukin-1beta (104 vs 40 pg/dl). The only clinical variable which was associated with mortality was a Killip class  $\geq 2$  on admission (mortality = 21%; odds ratio = 5.2;  $p = 0.02$ ). Other biochemical variables associated with a higher mortality were a white blood cell count  $> 10/nl$  (mortality = 12%; odds ratio = 5.4;  $p = 0.01$ ), increased activated neutrophils  $> 80\%$  (mortality = 18%; odds ratio = 5.4;  $p = 0.004$ ) and C-reactive protein  $> 20$  mg/l (mortality = 11%; odds ratio = 6;  $p = 0.05$ ). Only patients with activated neutrophils  $> 80\%$  on admission had a higher probability of dying during hospital stay (Exp[B] = 3.6; B = 1.2;  $r = 0.29$ ;  $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** The acute phase reaction in early myocardial infarction is determined by thrombolytic

Este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda técnica y financiera de los Laboratorios Boehringer Ingelheim (I. Zamorano).

Correspondencia: Dr. R. Sanjuán Máñez.  
Apdo. correos 18. Burjassot. 46100 Valencia.

Recibido el 27 de noviembre de 1996.

Aceptado para su publicación el 30 de abril de 1997.

**tic treatment. A high increase of activated neutrophils on patient admission is the only biochemical predictive value for hospital mortality.**

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 561-566)

## INTRODUCCIÓN

La respuesta inflamatoria de fase aguda consiste en un rápido ajuste en la composición de las proteínas, consecuencia de estímulos nocivos. Se elevan las concentraciones de ciertas proteínas (proteína C reactiva), mientras que otras disminuyen (albúmina)<sup>1</sup>. En la fase aguda de un infarto de miocardio (IAM) se produce una respuesta inflamatoria local y generalizada, con acumulación de polimorfonucleares y macrófagos en el lugar de la lesión miocárdica y una alteración de los reactantes de fase aguda plasmática (leucocitos, proteína C, citocinas, etc.)<sup>2-5</sup>.

La intensidad de la respuesta inflamatoria viene determinada no sólo por la extensión del infarto y la respuesta inmunológica individual, sino también por la presencia de reperfusión y/o terapéutica trombolítica. Aunque se han realizado pocos trabajos, se ha puesto de manifiesto que la administración de estrepocinasa en pacientes con IAM se asocia con una brusca elevación de la elastasa y de péptidos derivados del fibrinógeno, en comparación con aquellos pacientes en los que existía contraindicación para dicha terapéutica trombolítica<sup>6,7</sup>. Por otra parte, se han utilizado diversos parámetros bioquímicos de fase aguda en la cardiopatía isquémica aguda (angina inestable o IAM) como predictores del pronóstico de estos pacientes<sup>8-10</sup>.

La finalidad de nuestro trabajo es doble: *a*) por una parte, cuantificar, en un grupo de pacientes con IAM, los reactantes de fase aguda comprobando si existen diferencias dependiendo de la terapéutica trombolítica, y *b*) si además de los predictores clínicos del IAM, existen otros parámetros bioquímicos capaces de establecer juicios pronósticos.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Población de estudio

En el estudio se incluyeron 200 pacientes no consecutivos, con diagnóstico de IAM, ingresados en la unidad coronaria de nuestro hospital. Las características clínicas de estos pacientes se pueden observar en la **tabla 1**.

Los criterios para la inclusión de los pacientes con IAM fueron los clásicos: *1*) dolor de más de media

**TABLA 1**  
Características clínicas del grupo con infarto agudo de miocardio (IAM)

Pacientes	n = 200
Edad (m ± DE) (años)	65 ± 13
> 80 años	19 (9,5%)
Sexo	
Varones	155 (77%)
Mujeres	45 (23%)
FRCV	179 (90%)
HTA	87 (43%)
DM	49 (24%)
Dislipemia	61 (30%)
Tabaquismo	105 (52%)
Infarto de miocardio	24 (12%)
Comienzo IAM-ingreso (h)	2,4 (1-8 h)
Localización del IAM	
Anterior	82 (41%)
Inferior	96 (48%)
Sin onda Q	21 (11%)
Killip inicial ≥ 2	43 (22%)
Terapéutica inicial	
Trombolíticos	117 (58%)
SK	54 (46%)
rt-PA	63 (54%)
Anticoagulación	94 (47%)
Aspirina	175 (88%)
Complicaciones evolutivas	
Taquiarritmias supraventriculares	16 (8%)
Taquiarritmias ventriculares	35 (17%)
Bradiarritmias	13 (6%)
TCIV (inicial/complicativo)	20 (10%)
Angina post-IAM	26 (13%)
Reinfarto	7 (3%)
Complicaciones mecánicas	5 (2%)
Fallecimiento	16 (8%)

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; TCIV: trastornos de conducción intraventricular.

hora de duración; 2) cambios electrocardiográficos indicativos de IAM, y 3) elevación enzimática de la creatinfosfocinasa (CPK) por encima de 200 mU/ml, que constituía realmente el *gold standard* diagnóstico con el fin de no incluir algunos pacientes con angina inestable. Se consideró infarto de miocardio sin onda Q la presencia de trastornos en la repolarización ventricular (segmento ST u onda T) con elevación enzimática posterior. Se descartaron todos aquellos pacientes que inicialmente presentaron bloqueo de rama izquierda, portadores de marcapasos o que sufrieran de procesos neoplásicos, inflamatorios crónicos y/o inmunológicos. Tampoco se incluyeron aquellos pacientes con una evolución superior a las 24 h desde el comienzo de los síntomas, ni aquellos otros en los que las muestras sanguíneas no pudieron recogerse por fallecimiento precoz o fueron invalidadas total o parcialmente por fallos en su almacenamiento.

Los pacientes fueron tratados con aspirina y trombolíticos, bien estreptocinasa (SK) o activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA), tan pronto como se estableció la sospecha de IAM (dolor y ECG) y no existía contraindicación para ello, en el mismo servicio de urgencias. Los pacientes eran posteriormente ingresados en la unidad coronaria hasta su alta (mediana de estancia 3 días) al servicio de cardiología y su posterior alta hospitalaria (mediana de estancia en el hospital 9 días con intervalo entre 6-12 días). Fue prioritario el criterio terapéutico precoz con aspirina y/o trombolítico ante la sospecha de IAM, antes que la recogida de muestras sanguíneas.

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos considerados fueron la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia y el tabaquismo. Se consideró sólo la mortalidad hospitalaria de los pacientes como episodio evolutivo.

### Protocolo de estudio

Las muestras sanguíneas se obtuvieron durante las primeras 24 h posteriores a la admisión del paciente en el hospital (mediana de 18 h con intervalo entre 6 y 24 h). Los pacientes cuyas primeras muestras no se almacenaron correctamente o se recogieron con posterioridad a esas 24 h iniciales fueron descartados.

El hemograma y el recuento de leucocitos se determinaron de forma rutinaria al ingreso del paciente en el hospital. El proteinograma, subpoblación linfocitaria y la PCR sólo se pudieron realizar diariamente y no en el momento del ingreso del paciente. Los linfocitos T y la subpoblación linfocitaria se determinaron en el laboratorio de hematología por inmunofluorescencia indirecta previo lavado con suero fisiológico y centrifugado. Mediante anticuerpos monoclonales se detectaron los marcadores de superficie de los linfocitos y subpoblaciones. Se consideró normal la relación CD4/CD8 entre 1,8 y 2. Para la determinación de la PCR se utilizó el método de inmunoanálisis turbidimétrico: la turbidez originada por los complejos antígeno-anticuerpo en presencia de polietilenglicol se midió biocromáticamente con un par de filtros de 340/650 nm, siendo dicha turbidez directamente proporcional a la concentración de PCR de la muestra. Se consideraron cifras normales para la PCR entre 0 y 5 mg/l.

La haptoglobina se determinó por nefelometría, considerándose cifras normales entre 60 y 270 mg/dl.

Las muestras para la determinación de citocina o interleucina 1 beta (IL-1 beta) fueron etiquetadas y almacenadas a  $-70^{\circ}\text{C}$ , hasta la obtención de muestras suficientes, testándose las concentraciones por duplicado mediante el método ELISA (Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay) en el servicio de microbiología.

Para la obtención de las concentraciones máximas de CPK, mediante un método enzimático, las muestras se obtuvieron de forma rutinaria cada 4 h.

**TABLA 2**  
**Características clínicas y bioquímicas diferenciales según terapéutica trombolítica**

Parámetro	IAM (trombólisis) (n = 117)	IAM (sin trombólisis) (n = 83)	p
Edad (años)	63 ± 1,1	66,5 ± 1,4	0,03
> 80 años	6 (5%)	13 (16%)	0,006
Dolor-analítica (h)	10 (6-14)	16 (8-23)	0,05
IAM sin onda Q	3 (2%)	18 (21%)	0,001
Anticoagulación	65 (56%)	31 (37%)	0,05
Aspirina	114 (97%)	64 (77%)	0,005
CPK máxima (mU/ml)	1.087 ± 116	652 ± 68	0,006
PCR (mg/l)	41 ± 5	69 ± 10	0,009
IL-1 beta (pg/dl)	104 ± 20	40 ± 6,3	0,01
Fibrinógeno (g/l)	3,05 ± 0,16	4,79 ± 0,22	< 0,001
Albúmina (g/dl)	4,2 ± 0,05	4 ± 0,06	0,1
Haptoglobina (mg/dl)	190 ± 8	237 ± 13	0,009
Gammaglobulina (g/dl)	0,84 ± 0,30	0,93 ± 0,36	0,05
Alfa-1-globulina (g/dl)	0,23 ± 0,008	0,28 ± 0,016	0,01
Alfa-2-globulina (g/dl)	0,6 ± 0,01	0,7 ± 0,02	0,007

IAM: infarto agudo de miocardio; PCR: proteína C reactiva; IL: interleucina; pg: picogramos. Los resultados están expresados en media ± EEM (error estándar de la media).

### Método estadístico

Para la comparación de medias de variables continuas se utilizaron la prueba de la t de Student y la correlación de Pearson. Cuando se compararon grupos diferentes en el número de pacientes, se utilizó como medida de dispersión el error estándar de la media (EEM). Para la asociación de variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia (pruebas de la  $\chi^2$  de Mantel-Haenzel) y las *odds ratios* no ajustadas en análisis univariado con el 95% de intervalo de confianza. Para el punto de corte de cada parámetro bioquímico se utilizaron las curvas ROC (Receiver Operating Characteristics)<sup>11</sup>, basándonos en un programa comercial (ROC ANALYZER).

Las variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado fueron analizadas en regresiones logísticas multivariantes para determinar su valor predictivo.

Se consideraron significativas las diferencias para una  $p < 0,05$ . Se utilizó un paquete estadístico de ordenador (SPSS para Windows version 6.1) para la realización de los cálculos.

### RESULTADOS

En la **tabla 1** se observan las características clínicas de los pacientes. Fallecieron 16 pacientes (8%), de los

cuales en 4 (el 25% de los fallecidos o el 2% del global) el modo de muerte fue súbito, con disociación electromecánica y sospecha clínica de rotura cardíaca.

En la **tabla 2** se observan las características clínicas y bioquímicas diferenciales según terapéutica trombolítica. Clínicamente se diferenciaron ambos grupos en la edad de los pacientes, la presencia de infartos sin onda Q y en la terapéutica anticoagulante y antitrombótica. El tiempo de extracción para las muestras sanguíneas desde el comienzo de la crisis dolorosa también fue superior en los pacientes que no recibieron terapéutica trombolítica.

En cuanto a los principales reactantes de fase aguda, existieron diferencias entre ambos grupos, a excepción de las concentraciones de albúmina. Fueron superiores las concentraciones de PCR, haptoglobina y las globulinas en los pacientes tratados sin trombolíticos. La IL-1 beta fue superior en los pacientes tratados con trombolíticos. El fibrinógeno, como consecuencia de la trombólisis, fue estadísticamente inferior en los pacientes que recibieron SK o rt-PA.

Hemos observado una correlación, aunque débil, del pico máximo de CPK con las concentraciones de PCR, considerado el grupo globalmente ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,004$ ), con terapéutica trombolítica ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,005$ ) o sin ella ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,05$ ). La máxima correlación de las CPK se observó con el recuento leucocitario en aquellos pacientes que no recibieron terapéutica trombolítica ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,0001$ ).

En la **tabla 3** se pueden observar las principales variables clínicas y bioquímicas asociadas a la mortalidad, con su correspondiente *odds ratio* (OR). Estuvieron por encima de la media de mortalidad del 8%, de forma significativa, la presencia de signos de insuficiencia cardíaca al ingreso (Killip  $\geq 2$ ) (mortalidad del 21%), la presencia de leucocitosis en el hemograma inicial superior a 10 leucocitos/nl (mortalidad del

12%), neutrofilia superior al 80% (mortalidad del 18%) y una PCR superior a 20 mg/l (mortalidad del 11%). Aunque existió una mayor mortalidad en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con cocientes CD4/CD8 bajos, las diferencias no llegaron a ser significativas.

En un análisis de regresión logística multivariada, la estimación de riesgo relativo de mortalidad precoz ajustado por variables clínicas, edad, sexo, Killip  $\geq 2$ , terapéutica trombolítica y FRCV asociado a las variables reactantes de fase aguda, la única variable con valor predictivo independiente de mortalidad fue la neutrofilia. El riesgo de muerte para aquellos pacientes con neutrofilia superior al 80% fue de 3,6 (OR = 3,6; intervalo de confianza del 95% [IC del 95%] = 1,7-8;  $p = 0,001$ ).

Ninguna otra variable clínica (ni siquiera la esperada valoración hemodinámica) ni bioquímica de los reactantes de fase aguda (PCR, IL-1 beta, proteinograma, etc.) tuvo valor predictivo independiente de mortalidad.

## DISCUSIÓN

La constatación de que un proceso inflamatorio se encuentra presente en la cardiopatía isquémica aguda, así como su cuantificación y su relación con determinadas variables clínicas/hemodinámicas, ha sido tema de investigación y revisión por diversos autores en los últimos años<sup>8,9,12-15</sup>. Nos parece importante tanto desde el punto de vista pronóstico como por las posibles actitudes terapéuticas que podrían derivarse en un futuro, si la reacción inflamatoria fuera de alguna manera perjudicial para la estabilidad miocárdica<sup>12</sup>.

No obstante, en cuanto a la metodología, no pueden unificarse los grupos si los reactantes de fase aguda en el IAM están determinados por la terapéutica establecida inicialmente (trombólisis o angioplastia). Existen evidencias de que la terapéutica trombolítica con SK induce la activación de los polimorfonucleares con un pico superior de elastasa plasmática y de péptidos derivados del fibrinógeno<sup>6,7</sup>. Por contra, la PCR alcanza su pico máximo a las 48 h del comienzo del IAM<sup>13</sup> y guarda una estrecha relación con la extensión del infarto medido por la concentración de CPK máxima en aquellos pacientes sin terapéutica trombolítica<sup>14</sup>. Se han observado pequeñas elevaciones de PCR en pacientes con arterias responsables del infarto abiertas, en contraposición con aquellos que presentaban una arteria coronaria ocluida<sup>15</sup>.

En nuestra experiencia, la reacción inflamatoria de las proteínas secretadas en el hígado parece más intensa en aquellos pacientes a quienes no se les ha administrado trombolítico y, por lo tanto, tienen una mayor posibilidad de presentar una arteria ocluida. No obstante, la mayor respuesta inflamatoria en los pacientes sin terapéutica lítica sólo ha demostrado una débil co-

**TABLA 3**  
**Mortalidad por IAM: variables clínicas y bioquímicas asociadas**

Variables (dicotómicas)	Muerte (%)	OR	IC del 95%	p
Edad > 80 años	14	1,9	0,5-7,5	NS
Sexo (varón)	8	0,87	0,26-2,8	NS
Tabaquismo	6,7	0,70	0,24-2	NS
Diabetes mellitus	12	2	0,7-6	NS
Killip $\geq 2$ (ingreso)	21	5,2	1,8-15	0,02
Trombólisis	10	1,9	0,6-6,4	NS
Leucocitosis (> 10/nl)	12	5,4	1,16-25	0,01
Neutrofilia (> 80%)	18	5,4	1,7-17	0,004
PCR (> 20 mg/l)	11	6	0,74-49	0,05
CD4/CD8 (< 0,5)	12,5	1,6	0,32-8,3	NS
Albúmina (< 4 g/l)	8,6	2	0,47-9	NS

OR: *odds ratio* bruta; IC del 95%: intervalos de confianza del 95%; PCR: proteína C reactiva; CD: subpoblación linfocitaria 4 y 8; nl: nanolitros.

relación con la extensión de la necrosis, medida por las concentraciones de CPK máximas. Las concentraciones de PCR se han correlacionado débilmente y de forma similar con las de CPK de pacientes tratados con y sin trombolíticos. Según Maseri<sup>16</sup>, ello no resulta sorprendente, ya que la elevación de PCR no depende exclusivamente del tamaño del IAM ni de la apertura de la arteria afectada, sino más bien de una variabilidad individual en la respuesta inmunitaria. En determinaciones seriadas de la PCR, los picos más elevados se obtienen cuando dicha proteína de fase aguda se encuentra elevada al ingreso del paciente en el hospital, sin que exista todavía movilización enzimática.

Las principales diferencias que hemos encontrado en los parámetros bioquímicos de los pacientes con IAM con y sin terapéutica trombolítica podrían explicarse por la secuencia en el tiempo de la cascada de activación de los reactantes de fase aguda. Sólo la IL-1 beta se ha encontrado más elevada en aquellos pacientes con trombólisis que han tenido en nuestro estudio un menor tiempo desde el comienzo del dolor hasta la extracción de las muestras plasmáticas. La IL-1 beta secretada por el fagocito mononuclear activado antecede a cualquier reactante hepático y de forma específica actúa sobre los fagocitos mononucleares y el endotelio vascular para aumentar aún más la síntesis de IL-1 beta e inducir la de la IL-6<sup>17</sup>. Esta última es la única citocina capaz de estimular a nivel hepático la síntesis de las proteínas de fase aguda y en particular de la PCR y el amiloide A.

Los leucocitos polimorfonucleares, además de constituir una barrera defensiva del huésped contra la infección, también desempeñan un papel importante en la patogenia de procesos inflamatorios no infecciosos. Diversos trabajos implican a los neutrófilos en la fisiopatología de la lesión isquémica: existe una gran acumulación en el tejido isquémico y/o reperfundido, intervienen en la lesión endotelial y ante la estimulación de la agresión isquémica, aumentan su agregabilidad y oclusión de la microcirculación<sup>18,19</sup>. Ello podría aumentar la zona lesionada, hipofuncionante y explicar el valor predictivo de la neutrofilia en la mortalidad de estos pacientes. En nuestra experiencia una leucocitosis superior a 10 ng/l y una neutrofilia superior al 80% durante las primeras 24 h del IAM se asocia a una probabilidad de muerte cinco veces superior. Pero, además, la neutrofilia superior al 80% ajustada por variables clínicas predictivas (edad, sexo, Killip o FRCV) constituía por sí sola un riesgo de mortalidad 3,6 veces superior durante la estancia hospitalaria. Una gran activación polimorfonuclear no sólo se correlaciona con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica aguda sino también con una mayor extensión de las lesiones coronarias y un pobre pronóstico<sup>20,21</sup>.

No hemos encontrado otros reactantes de fase aguda con criterio pronóstico. Algunos autores han dado

valor a las *subpoblaciones linfocitarias*. Blum et al<sup>8</sup>, en 39 pacientes con IAM, encuentran que aquellos pacientes que a su ingreso presentaron valores de CD4 bajos tenían una mayor incidencia de reinfarcto y muerte. Syrjala et al<sup>22</sup> observaron que una relación CD4/CD8 invertida a su ingreso hospitalario era signo de mal pronóstico. El mecanismo de la depresión de los CD4 no se encuentra aclarado, pero podría ser consecuencia de una reacción de estrés con repercusión en la respuesta inmunitaria.

El *significado pronóstico* de la PCR ha sido puesto de manifiesto en los últimos años por parte de diversos autores<sup>9,10</sup>. Liuzzio et al<sup>9</sup>, en 1994, ya observaron una mayor morbilidad en la angina inestable cuando dicha proteína de fase aguda persistía elevada. Recientemente, Pietilä et al<sup>23</sup> encuentran una asociación significativa entre mortalidad a los 6 meses después de un IAM y el pico máximo de PCR durante la fase aguda, en ausencia de una asociación significativa con el tamaño del infarcto. Nosotros hemos encontrado sólo cierto valor asociativo de la variable PCR (cifras superiores a 20 mg/l) con la mortalidad (con un riesgo seis veces superior de mortalidad) pero no un valor predictivo-pronóstico, probablemente por la falta de determinaciones seriadas.

### Limitaciones del estudio

Aunque el número de pacientes es relativamente elevado, creemos que cuando se realizan subgrupos de población (por mortalidad o por complicaciones) resulta pequeño, pudiéndose establecer regresiones logísticas multivariadas sólo desde un punto de vista de grupo global. Además, los pacientes no fueron consecutivos (mortalidad precoz, aquellos con pérdida de muestras y los de evolución superior a 24 h no fueron incluidos), por lo que el grupo queda sesgado y explica en parte las diferencias con un grupo de estudio multicéntrico en la incidencia de morbimortalidad, así como en las variables clínicas predictivas<sup>24</sup>. Aunque algunos reactantes de fase aguda se ponen en marcha muy rápidamente, otros requieren mayor tiempo para su alteración. La determinación de una sola muestra en este estudio y la falta de otras interleucinas (IL-6 o factor de necrosis tumoral [TNF]) restan cierto valor al trabajo. No obstante, para establecer el valor predictivo de una variable deben considerarse fundamentalmente aquellas recogidas en la valoración inicial del paciente. La realización de un seguimiento de los reactantes de fase aguda durante la hospitalización del paciente tiene gran valor fisiopatológico pero poco valor predictivo.

### CONCLUSIONES

Los reactantes de fase aguda tienen un determinado espectro, según las características de los pacientes que

reciben o no terapéutica lítica, que debe tenerse presente a la hora de diseñar nuevos trabajos. Existe asociación entre variables bioquímicas y complicaciones posteriores en el IAM, pero el único reactante de fase aguda con valor predictivo independiente de mortalidad es la neutrofilia en la primera y sencilla determinación del recuento y fórmula leucocitaria practicada al paciente a su ingreso.

Se requiere un mayor volumen de pacientes, con inclusión de todos y cada uno de ellos para poder establecer subgrupos de población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. *Inmunología celular y molecular*. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill, 1995.
2. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 1.872-1.885.
3. Alexander RW. Inflammation and coronary diseases. *N Engl J Med* 1994; 331: 468-469.
4. Laskin DL, Pendino KL. Macrophages and inflammatory mediators in tissue injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 655-677.
5. Tashiro H, Shimokawa H, Yamamoto K, Nagano M, Momohara M, Murumatu K et al. Monocyte-related cytokines in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1995; 130: 446-452.
6. Bell D, Jackson M, Nicoll JJ, Millar A, Dawes J, Muir AL. Inflammatory response, neutrophil activation, and free radical production after acute myocardial infarction: effect of thrombolytic treatment. *Br Heart J* 1990; 63: 82-87.
7. Airaghi L, Lettino M, Grazia Manfredi M, Matthew J, Catania A. Endogenous cytokine antagonists during myocardial ischemia and thrombolytic therapy. *Am Heart J* 1995; 130: 204-211.
8. Blum A, Sclarovsky S, Rehavia E, Shohat B. Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1B, and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; 127: 1.226-1.230.
9. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys M et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
10. Ueda S, Ikeda U, Yamamoto K, Takahashi M, Nishinaga M, Nago N et al. C-reactive protein as predictor of cardiac rupture after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1996; 131: 857-860.
11. Burgueño MJ, García Bastos JL, González-Buitrago JM. Las Curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 661-670.
12. Barrabés JA, González MA, Ruiz Meana M, García Dorado D. Control farmacológico de la respuesta inflamatoria durante la reperfusión miocárdica. En: Fernández Avilés F, Iñiguez Romo A, Alonso Martín J, Pérez Villacastín J, editores. *Farmacología Cardiovascular*. Madrid: SEC, 1996; 162-168.
13. De Beer FC, Hind CPK, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum CRP concentration in myocardial infarction and ischemia. *Br Heart J* 1982; 47: 239-243.
14. Pietilä K, Harmoinen AP, Tepo A. Acute phase reaction infarct size and in-hospital morbidity in myocardial infarction patients treated with streptokinase or recombinant tissue plasminogen activator. *Ann Med* 1992; 23: 529-535.
15. Pietilä K, Harmoinen A, Hermens W, Simoons ML, Van de Werf F, Verstraete M. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarction patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 1993; 14: 915-919.
16. Maseri A, Biasucci LM, Liuzzo G. Determinants of the acute phase response in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; 17: 1.301-1.302.
17. Guillén I, Blanes M, Gómez-Lechón MJ, Castell JV. Cytokine signaling during myocardial infarction: sequential appearance of IL-1 beta and IL-6. *Am J Physiol* 1995; 269: R229-R235.
18. Granger DN, Korhuitis RJ. Physiologic mechanisms of post-ischemic tissue injury. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 311-332.
19. Ricevuti G, De Servi S, Mazzone A, Angoli L, Ghio S, Specchia G. Increased neutrophil aggregability in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; 11: 814-818.
20. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic heart disease. *J Am Med Assoc* 1987; 257: 2.318-2.324.
21. Kostis JB, Turkevich D, Sharp J. Association between leukocyte count and the presence and extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1984; 53: 997-999.
22. Syrjala H, Surcel HM, Ilonen J. Low CD4/CD8 lymphocyte ratio in acute myocardial infarction. *Clin Exp Immunol* 1991; 83: 326-328.
23. Pietilä KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996; 17: 1.345-1.349.
24. Cabadés A, Valls F, Echanove I, Francés M, Sanjuán R, Calabuig J et al. Registro de pacientes con infarto agudo de miocardio de la ciudad de Valencia. Estudio multicéntrico hospitalario RIC-VAL. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 383-396.