

# Enfermedad cardiovascular aterosclerótica: la utilidad de la proteína C reactiva en la identificación de la placa «vulnerable» y del paciente «vulnerable»

Ramón Arroyo-Espliguero<sup>a</sup>, Pablo Avanzas<sup>b</sup> y Juan C. Kaski<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hospital General Universitario. Guadalajara. España.

<sup>b</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>c</sup>Coronary Artery Disease Research Unit. Department of Cardiological Sciences. St. George's Hospital Medical School. Londres. Reino Unido.

A pesar de los avances en investigación cardiovascular, tanto clínica como básica, la enfermedad arterial coronaria sigue siendo una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo occidental. La inflamación de la pared arterial se ha consolidado como un mecanismo etiopatogénico implicado en la iniciación, el desarrollo y la inestabilización del proceso aterogénico. De hecho, la aterosclerosis es considerada actualmente una enfermedad inflamatoria. Entre los marcadores biológicos de este proceso inflamatorio (proteína sérica A del amiloide, fibrinógeno, recuento leucocitario, neopterinina, moléculas de adhesión endotelial, citocinas, etc.), la proteína C reactiva (PCR) es el que mayor esfuerzo investigador ha concentrado en los últimos años.

La evidencia acumulada hasta el momento actual sugiere que la PCR de alta sensibilidad representa un predictor de riesgo cardiovascular, tanto en pacientes con enfermedad coronaria como en sujetos aparentemente sanos. De hecho, recientemente se ha sugerido que la PCR es un predictor de riesgo más potente que los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y añade valor pronóstico al de la escala convencional de Framingham<sup>1</sup>. Diversos tratamientos farmacológicos que han demostrado reducir la morbimortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular y en individuos aparentemente sanos, como la aspirina, los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), las tienopiridinas y los agonistas del receptor activado

del peroxisoma proliferador (PPAR) también han demostrado reducir la inflamación arterial y los valores sanguíneos de PCR. Sin embargo, actualmente se desconoce si la inhibición de la inflamación y la consecuente reducción de la PCR se traducen en una disminución de los eventos clínicos. En el caso de las estatinas o de los IECA, el beneficio en términos de mortalidad no parece explicarse sólo por sus efectos hipolipemiantes o antihipertensivos, respectivamente, sino que parecen estar mediados, al menos en parte, por sus efectos antiinflamatorios. En el Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), un estudio de prevención primaria en 5.742 sujetos de riesgo bajo-moderado para el desarrollo de eventos cardiovasculares, el tratamiento con lovastatina fue altamente efectivo en la reducción de eventos entre los sujetos con valores basales de cLDL superiores a 149 mg/dl (mediana de la distribución de cLDL en la población global del estudio). Sin embargo, el tratamiento con lovastatina se mostró igual de eficaz en reducir el desarrollo de eventos en sujetos con valores de cLDL normales y de PCR elevados<sup>2</sup>. Los resultados de este estudio son interesantes porque confirmaron que los valores elevados de PCR son predictores del riesgo cardiovascular y que la determinación de la PCR unida al *screening* lipídico mejora la valoración global del riesgo y, además, porque sugirieron que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son efectivos incluso en pacientes aparentemente sanos sin hipercolesterolemia pero que presentan una tendencia al desarrollo de eventos cardiovasculares detectada por la elevación de la PCR. De hecho, la reciente guía clínica de la American Heart Association/Centers for Disease Control and Prevention (AHA/CDC) considera una indicación de clase IIa la determinación de PCR de alta sensibilidad en la estratificación del riesgo cardiovascular en prevención primaria, especialmente en los individuos con un riesgo global de eventos coronarios moderado (10-20% a los 10 años según la escala convencional de

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 382-7

Correspondencia: Prof. J.C. Kaski.  
Director of Coronary Artery Disease Research Unit.  
Head, Department of Cardiological Sciences. St. George's Hospital  
Medical School.  
Cranmer Terrace, London SW17 0RE. United Kingdom.  
Correo electrónico: jkaski@sghms.ac.uk

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

Framingham), en los que el médico necesita información adicional para decidir la realización de pruebas diagnósticas, para recomendar una modificación más agresiva del estilo de vida o para instaurar tratamientos cardioprotectores (aspirina, estatinas, IECA, etc.)<sup>3</sup>.

La PCR es también un predictor de recurrencia de eventos cardiovasculares y muerte, tanto a corto como a largo plazo, en pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA), e incluso se ha demostrado su capacidad pronóstica independiente de otros marcadores de riesgo, como las troponinas o el péptido natriurético tipo B<sup>4</sup>. Sanchís et al<sup>5</sup> analizan, en este número de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, la relación entre la PCR de alta sensibilidad, la troponina I y la complejidad angiográfica de la lesión causante en 125 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST y con enfermedad coronaria significativa de un vaso<sup>5</sup>. En este estudio, los pacientes con valores elevados de PCR presentaban una mayor frecuencia de lesión causante trombótica, de lesiones con flujo TIMI < 3 y de concentraciones elevadas de troponina I. Por tanto, Sanchís et al<sup>5</sup> sugieren que tanto la actividad inflamatoria de la pared vascular como la del foco de necrosis miocárdica podrían estar implicadas en la elevación de los valores de PCR en pacientes con SCA. Sin embargo, según refieren los propios autores, la contribución parcial de la inflamación arterial o del miocardio necrótico a la elevación de los marcadores de inflamación depende del momento de la determinación de estos marcadores. La PCR de alta sensibilidad fue determinada a una mediana de 72 h desde el ingreso hospitalario, con una distribución de concentraciones muy amplia que en el caso de los pacientes con lesiones causantes trombóticas presentaba un rango intercuartílico de 6 a 65 mg/l. Teniendo en cuenta que en este trabajo el 85% de las lesiones causantes trombóticas se identificaron en pacientes con elevación de troponina I, es difícil saber si la concentración elevada de PCR que presentan estos pacientes refleja únicamente la magnitud de la reacción inflamatoria inespecífica de fase aguda a la necrosis miocárdica, el proceso inflamatorio que lleva a la inestabilización coronaria aterosclerótica o la combinación de ambos mecanismos.

En estudios previos, Katritsis et al<sup>6</sup> encontraron una significativa relación entre los valores de PCR y la complejidad angiográfica de la placa aterosclerótica, específicamente con la presencia de trombosis intracoronaria, la localización excéntrica de la lesión y la irregularidad en sus contornos<sup>6</sup>. Aunque es posible que la morfología de las lesiones angiográficas identifique un número elevado de placas vulnerables, no todas las características angiográficas que definen una placa aterosclerótica como «compleja» o de tipo C en la clasificación de la AHA/ACC son consecuencia de un proceso inflamatorio agudo o reflejan la persistencia o la actividad del proceso aterogénico inicial. Sin embargo, es más probable que los marcadores angio-

gráficos de complejidad reflejen una placa inflamada inestable en pacientes con SCA, como los incluidos en el estudio de Sanchís et al<sup>5</sup>, que en pacientes con angina crónica estable. Pero en el momento actual es realmente el contexto clínico, más que la morfología angiográfica de la lesión, lo que define la inestabilidad inflamatoria aguda de la placa. En trabajos de nuestro grupo, la correlación hallada entre la PCR y la complejidad angiográfica de la placa en pacientes con SCA no se mantuvo en pacientes con angina crónica estable<sup>7-9</sup>. La ulceración, la irregularidad y la excentricidad, elementos que definen a una placa compleja, pueden representar una rotura de placa parcialmente cicatrizada, una lesión trombótica recanalizada o la secuela de una placa rota en pacientes con angina estable, y no necesariamente un evento inflamatorio agudo. Es la composición (p. ej., infiltrado celular, núcleo lipídico y moléculas inflamatorias), y no la morfología angiográfica, lo que realmente determina la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica. Sin embargo, y a pesar de la inherente limitación de la angiografía en la caracterización de la composición de la placa, la valoración angiográfica de la complejidad presenta una potente correlación con la vulnerabilidad valorada por ecografía intravascular (IVUS)<sup>10</sup>. Estudios tanto anatomopatológicos como clínicos han confirmado la relación directa de la PCR y de mecanismos inflamatorios con la vulnerabilidad de la placa. Es más, estos estudios han demostrado que en el SCA existe una afección inflamatoria generalizada pancoronaria que se traduce en el desarrollo de múltiples placas vulnerables y complejas<sup>11-14</sup>. Buffon et al<sup>11</sup> encontraron una actividad inflamatoria generalizada a través del árbol coronario independiente de la localización de la lesión causante. Rioufol et al<sup>12</sup> también encontraron evidencias de esta implicación pancoronaria al identificar mediante IVUS al menos 2 roturas de placa en el 79% de los pacientes con SCA. Los mismos resultados se obtuvieron con angioscopia<sup>13</sup> y en muestras anatomopatológicas *post mortem*. La medición de marcadores inflamatorios, como la PCR y otros, puede representar un avance en este sentido y aportar al clínico un marcador asequible que permita identificar qué lesiones y qué pacientes sufren un proceso inflamatorio capaz de desencadenar un evento coronario agudo. Trabajos de nuestro grupo han demostrado en pacientes con SCA una estrecha correlación entre diferentes marcadores de inflamación, como la PCR, la neopterinina y el recuento de neutrófilos, con el número de lesiones angiográficamente complejas, reflejo de la inestabilización y el incremento de la vulnerabilidad pancoronaria<sup>7,8</sup>. Nuestros resultados indican que la PCR es un marcador de actividad clínica en pacientes con enfermedad coronaria y que puede ser considerado como un marcador biológico del proceso inflamatorio difuso que origina la inestabilización coronaria multifocal cau-

sante de los eventos coronarios agudos y de la progresión de la enfermedad coronaria. El estudio de Sanchís et al<sup>5</sup> también aporta información relevante en este sentido ya que, a pesar de analizar exclusivamente a pacientes con enfermedad de un solo vaso, en su trabajo la PCR se relaciona significativamente con marcadores de inestabilidad clínica y angiográfica del proceso coronario aterosclerótico. Con independencia de esta capacidad pronóstica, la PCR no aporta información clínica adicional a la que ofrecen la sintomatología del paciente, las alteraciones electrocardiográficas y la elevación de los marcadores de daño miocárdico (troponina I o T) en lo que respecta a la indicación de procedimientos diagnósticos y la instauración de tratamientos médicos o invasivos. Sin embargo, los estudios con PCR y otros marcadores de inflamación en pacientes con SCA ofrecen una importante información fisiopatológica sobre la implicación de mecanismos inflamatorios en la inestabilización del proceso aterogénico y en el desarrollo de la placa compleja. Recientemente se ha postulado que la PCR quizá no sea un mero marcador biológico, sino un factor de riesgo cardiovascular directamente implicado en la génesis de la placa aterosclerótica vulnerable. La PCR ejerce una multitud de efectos en la biología endotelial, favoreciendo un fenotipo proinflamatorio y proaterogénico: la PCR disminuye la transcripción de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), aumenta los valores de endotelina 1 (ET-1) y promueve la expresión de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, VCAM-1) y de proteínas quimiotácticas (MCP-1). Resultados de estudios preliminares incluso sugieren que la PCR activa la vía de señalización del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) en las células endoteliales, disminuyendo la diferenciación y supervivencia de las células progenitoras endoteliales. Los efectos proaterogénicos de la PCR no quedan limitados a la afección endotelial, ya que aumenta la expresión del receptor de la angiotensina tipo 1 (AT<sub>1</sub>-R) en las células musculares lisas, promoviendo su proliferación y migración, así como la producción de radicales libres de oxígeno<sup>15</sup>.

El alto riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares que presentan los pacientes con cifras elevadas de PCR, la implicación de los marcadores inflamatorios en la génesis de la placa vulnerable y los hallazgos del interesante estudio de Sanchís et al<sup>5</sup>, particularmente la relación entre la PCR y la presencia de una lesión causante trombótica y/o con flujo TIMI < 3, generan una serie de importantes cuestiones clínicas que deben ser investigadas con estudios especialmente diseñados para ello. Teniendo en cuenta la estrecha relación entre la PCR y la vulnerabilidad-complejidad de la lesión causante, ¿recomiendan las cifras elevadas de PCR la realización de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) con el uso concomitante de *stents* e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa?, ¿recomien-

dan la utilización de dispositivos de protección distal durante el ICP?, ¿recomiendan el tratamiento previo con estatinas, incluso en los pacientes con cifras de colesterol normales? Es más, dado el alto riesgo de eventos tras el ICP en pacientes con concentraciones elevadas de PCR<sup>16</sup>, ¿debería retrasarse el ICP hasta la normalización de dichas cifras? Independientemente de las acciones encaminadas a la estabilización clínica de la placa causante, y teniendo en cuenta la utilidad de la PCR como marcador biológico del proceso de vulnerabilidad pancoronaria<sup>7,8,14</sup>, la identificación del paciente «vulnerable» mediante la PCR y una estrategia médica basada en la reducción de las concentraciones de PCR tras la instauración progresiva de medicaciones con demostrados efectos arteriales antiinflamatorios (aspirina y clopidogrel, estatinas, IECA, agonistas de los PPAR como los fibratos y las tiazolidinedionas, y tal vez los bloqueadores beta) podrían controlar, incluso revertir, el proceso inflamatorio aterosclerótico y reducir el riesgo de muerte, infarto de miocardio o ictus, así como la necesidad de revascularización y rehospitalización. Por último, también debemos preguntarnos si la PCR es realmente el marcador de inflamación más adecuado para identificar el riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes con SCA. El estudio «Systemic Inflammation Evaluation in patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndromes» (SIES-TA)<sup>17</sup> ha sido diseñado con este propósito y sus resultados se esperan en los próximos meses. Según los resultados obtenidos en estudios previos y los hallazgos de Sanchís et al<sup>5</sup>, es probable que el uso de marcadores de inflamación represente un importante avance en la identificación de los pacientes vulnerables, quienes pueden obtener claros beneficios con la instauración de tratamientos que eviten la progresión de la enfermedad coronaria y el desarrollo de eventos cardiovasculares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles S, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
3. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M, 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.
4. Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, 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.
5. Sanchís J, Bodí V, Llácer A, Facila L, Martínez-Brotóns A, Insa L, et al. 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;57:382-7.
  6. Katritsis D, Korovesis S, Giazitzoglou E, Parissis J, Kalivas P, Webb-Peploe MM, et al. C-reactive protein concentrations and angiographic characteristics of coronary lesions. *Clin Chem* 2001;47:882-6.
  7. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Cosín-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:401-8.
  8. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosín-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J, et al. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes [en prensa]. *Heart* 2004.
  9. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosín-Sales J, Quiles J, Zouridakis E, Kaski JC. Multiple complex stenoses, high neutrophil count and C-Reactive protein levels in patients with chronic stable angina [en prensa]. *Atherosclerosis* 2004.
  10. Maehara A, Mintz GS, Bui AB, Walter OR, Castagna MT, Canos D, et al. Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:904-10.
  11. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12.
  12. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804-8.
  13. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1284-8.
  14. Zairis M, Papadaki O, Manousakis S, Thoma M, Beldekos D, Olympios C, et al. C-reactive protein and multiple complex coronary artery plaques in patients with primary unstable angina. *Atherosclerosis* 2002;164:355-9.
  15. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
  16. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104:992-7.
  17. Kaski JC, Cruz-Fernández JM, Fernández-Bergés D, García-Moll X, Martín Jadraque L, Mostaza J, et al. Marcadores de inflamación y estratificación de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo: diseño del estudio SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndromes). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:389-95.