

CIRUGÍA CARDIOVASCULAR DEL ADULTO – ARTÍCULO ORIGINAL

Biomarcadores inflamatorios y extensión de aterosclerosis coronaria en pacientes con síndrome coronario agudo: Estudio observacional prospectivo en un hospital general universitario



Pedro Pérez Díaz^{a,*}, José Abellán Huerta^a, Alfonso Jurado Román^b,
Ignacio Sánchez Pérez^a, María Thiscal López Lluva^a, Raquel Frías García^a,
Jorge Martínez del Río^a, Alfonso Morón Alguacil^a y Fernando Lozano Ruiz-Poveda^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR), Ciudad Real, España

^b Servicio de Cardiología, Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 16 de junio de 2019; aceptado el 3 de noviembre de 2019

Disponible en Internet el 1 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Proteína C reactiva;
Fibrinógeno;
Aterosclerosis;
Enfermedad de las
arterias coronarias

Resumen

Objetivo: encontrar una relación entre los niveles de proteína c reactiva (PCR) y fibrinógeno, y la extensión de la aterosclerosis en el síndrome coronario agudo.

Métodos: estudio observacional prospectivo, en el que se incluyeron 873 pacientes con síndrome coronario atendidos en un hospital entre 2016 y 2018. Se analizaron niveles de PCR y fibrinógeno, marcadores metabólicos y extensión de la aterosclerosis coronaria.

Resultados: no se halló correlación positiva entre los niveles de PCR y fibrinógeno y los marcadores metabólicos, así como tampoco con enfermedad de uno, dos y tres vasos (p 0,829; p 0,810).

Conclusiones: los niveles sanguíneos de PCR y fibrinógeno se relacionan con la tasa de eventos cardiovasculares, pero no se ha podido demostrar que exista relación entre estos y la severidad de la aterosclerosis coronaria.

© 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedroperezdiaz61@gmail.com (P. Pérez Díaz).

KEYWORDS

C - reactive protein;
Fibrinogen levels;
Atherosclerosis;
Coronary arterial
disease

Circulating markers of inflammation and severity of coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome: Prospective observational study in a general university hospital

Abstract

Objective: To determine whether there is a relationship between C - reactive protein and fibrinogen levels and the extent of atherosclerosis in acute coronary syndrome.

Methods: A prospective observational study was conducted that include 873 patients with coronary syndrome treated in a hospital between the years 2016 and 2018. An analysis was made that included C - reactive protein and fibrinogen levels, metabolic markers, extent of coronary atherosclerosis.

Results: No positive correlation was found between the C - reactive protein and fibrinogen levels and the metabolic markers, nor with one, two, or three vessel disease ($P = .829$; $P = .810$).

Conclusions: Although blood C-Reactive Protein and fibrinogen levels are associated with the rate of cardiovascular events, this study was unable to demonstrate whether there is a relationship between these and the severity of the coronary atherosclerosis.

© 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Proteína C reactiva (PCR)

Es una proteína codificada por el gen PCR, localizado en el locus 1q21-q23 del cromosoma 1. Perteneció al grupo de las pentraxinas y está constituida por cinco subunidades idénticas, que conforman una estructura pentamérica estable con un peso molecular de 105 KD. Su síntesis es inducida en el hepatocito de manera reactiva a infecciones, inflamación subaguda/crónica o neoplasias, gracias a la mediación de citoquinas como IL-1, IL-6 y TNF- α ¹.

Es, además, el biomarcador inflamatorio más estudiado en la enfermedad cardiovascular. Esta proteína, además de opsonizar las bacterias en el seno de una infección aguda o subaguda, opsoniza las lipoproteínas de baja densidad (LDL), facilitando su adquisición por parte de los macrófagos en la placa de ateroma².

Esta proteína incrementa la expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales (selectina-E, VCAM-1, ICAM-1)³ e induce la liberación de otras citoquinas proinflamatorias, tales como IL-6 e IL-8, que perpetúan el estado inflamatorio, así como reactantes de fase aguda positivos, como proteína sérica A. Asimismo, algunos estudios han demostrado su capacidad provasoconstrictora, ya que inhibe la actividad de la óxido-nítrico sintasa a nivel local⁴, y procoagulante, pues incrementa los niveles sanguíneos de protrombina y D-dímero en las cuatro horas posteriores a la infusión de PCR recombinante⁵.

Muchos estudios observacionales han sugerido la asociación entre los niveles altos de esta proteína, la prevalencia de lesiones ateroscleróticas y el riesgo de primer evento cardiovascular, así como recurrencia de los mismos. Algunos, incluso, determinan que el hallazgo de una cifra superior a 2,4 mg/l duplica el riesgo de sufrir un evento coronario que con un nivel inferior al 1 mg/l. Sin embargo, debido a que una PCR elevada puede tener múltiples causas, no es una prueba específica⁶⁻⁹. Hingorani *et al.* definieron una

tasa de falsos positivos de 20, 10 y 5% cuando el punto de corte para la PCR en el seno de enfermedad cardiovascular se tomaba en 3,80; 6,65 y 9,74 mg/dl respectivamente¹⁰. Aunque los niveles plasmáticos de proteína C reactiva parecen actuar como un predictor independiente de eventos cardiovasculares, el mayor valor predictivo positivo parece agregarse en el contexto de pacientes con riesgo cardiovascular intermedio¹¹. Kaptoge *et al.*, por su parte, sugirieron que la concentración plasmática de PCR presentaba una asociación lineal con muchos factores de riesgo convencionales¹².

La elevación de la proteína C reactiva es cuantitativamente superior en pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) que en aquellos con ángor estable, lo cual sugiere que la inflamación de la pared arterial coronaria desempeña un papel importante en la inestabilidad de la placa de ateroma¹³⁻¹⁵.

Existe cierta controversia en la literatura médica sobre la correlación entre los niveles de PCR y la extensión de la lesión aterosclerótica a nivel coronario. Redberg *et al.* no demostraron correlación positiva entre los niveles de PCR y el "score" de calcio medido en angio-tomografía de arterias coronarias en una cohorte de mujeres postmenopáusicas asintomáticas¹⁶. Hunt *et al.*, por su parte, tampoco demostraron relación significativa en idéntica medición en varones de entre 40 a 45 años, pertenecientes a la armada de Estados Unidos¹⁷. Tataru *et al.*, sin embargo, realizaron un estudio observacional de casos y controles prospectivos, en el que analizaron 1.411 pacientes con antecedente reciente de infarto agudo de miocardio, a quienes les realizaron una coronariografía durante su seguimiento posterior (sin especificarse exactamente en qué momento del mismo), y encontraron que los niveles más altos de la PCR circulante se relacionaban con el número de arterias coronarias afectadas, sin diferencias significativas en cuanto a la severidad de la estenosis por la clasificación de DeBakey¹⁸.

En un estudio de características similares, realizado por Madsen *et al.*, pero en el contexto de 269 pacientes

con dolor torácico a estudio, equivalente anginoso posible o ángor de esfuerzo a quienes se les realizó coronariografía, se evidenció que los sujetos con coronarias sin lesiones angiográficamente significativas tenían niveles de PCR menores que aquellos con enfermedad de uno, dos o tres vasos ($p < 0,001$). Sin embargo, cuando se compararon entre los grupos no se detectaron diferencias estadísticamente significativas¹⁹.

Fibrinógeno

El fibrinógeno (factor I de la coagulación) se codifica por los genes FGA, FGB y FGG, situados todos ellos en el brazo largo del cromosoma 4 (4q28) y cuya expresión induce la transcripción de las cadenas alfa, beta y gamma respectivamente, que se combinan para formar el fibrinógeno funcional. En conjunto, se trata de una glicoproteína de 46 nanómetros de longitud y elevado peso molecular (340 kilodalton), que tiene una vida media de unas 100 horas, durante las cuales se degrada en dímeros de fibrina por la acción de la trombina, cumpliendo un rol fundamental en la inflamación aguda y subaguda y, sobre todo, en la hemostasia secundaria.

En la placa de ateroma, al igual que ocurría con la PCR, el fibrinógeno facilita la adquisición de las lipoproteínas LDL por los macrófagos e induce la expresión de moléculas de adhesión endotelial, fundamentalmente ICAM-1^{20,21}, incrementándose la permeabilidad vascular. De igual forma, se une al receptor IIb/IIIa de la superficie plaquetaria, con la consiguiente activación y agregación plaquetaria²² y liberación de citoquinas proinflamatorias, que perpetúan el estado inflamatorio y facilitan la migración de leiomocitos de la túnica media arteriolar²³.

Levenson *et al.* realizaron un estudio observacional en 1995 en el que incluyeron a 652 hombres de entre 40 y 60 años, con factores de riesgo, y midieron los niveles basales de fibrinógeno, sometiéndolos a ecografía doppler de arteria carótida interna, aorta abdominal y femoral. El análisis de regresión lineal múltiple demostró que existía una asociación independiente entre los niveles de fibrinógeno y la presencia y extensión de aterosclerosis a estos niveles²⁴.

El estudio Northwick Park Heart analizó la aparición de eventos cardiovasculares en 1.510 pacientes varones de entre 40 y 64 años, en función de parámetros analíticos tales como niveles de colesterol, factor VII, VIII y I (fibrinógeno), con un tiempo de seguimiento de 7 a 13 años. El fibrinógeno fue factor de riesgo mayor para enfermedad arterial coronaria y tuvo, independientemente de la edad, mayor valor predictivo positivo para infarto de miocardio que el colesterol^{25,26}.

El estudio Gothenburg incluyó 792 hombres de 54 años de edad media, y analizó la morbimortalidad cardiovascular y global a corto-medio plazo (13 años y medio de seguimiento). Se detectaron 92 casos de infarto de miocardio y 37 de ictus, mientras que el fibrinógeno se decantó como el principal predictor independiente de riesgo para infarto a corto y medio plazo^{27,28}.

Finalmente, el estudio PROCAM examinó individuos del sexo masculino sin antecedentes personales de cardiopatía isquémica, de tal forma que el tercil superior de sus niveles (375 mg/dl) demostró sensibilidad y especificidad cercana al 70% para el desarrollo de eventos cardiovasculares^{29,30}.

Arnau *et al.* realizaron un estudio observacional prospectivo en el que incluyeron 325 pacientes consecutivos ingresados en un servicio de cardiología con sospecha de síndrome coronario agudo, dividieron los valores de fibrinógeno en terciles y evaluaron la incidencia de eventos cardiovasculares en cada estrato. El tercil de niveles de fibrinógeno superiores a 375 mg/dl demostró mayor tasa de infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular, o ambas, a mediano plazo (15 meses de seguimiento) ($p < 0,0001$). Estos resultados se mantuvieron cuando ajustaron por factores de riesgo clásicos, como edad, angina previa y descenso del segmento ST al ingreso. De esta manera concluyeron que los valores elevados de fibrinógeno parecen asociar un peor pronóstico a corto y largo plazo en pacientes ingresados con sospecha de ángor inestable³¹.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con cardiopatía isquémica a quienes se les realizó coronariografía por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) o infarto de miocardio evolucionado (dolor típico de más de 12 horas de duración, con criterios clínicos, analíticos y electrocardiográficos de infarto).

En la base de datos de trabajo de la unidad de hemodinámica del Hospital de Ciudad Real (centro de tercer nivel), se encontraban registradas en formato Excell 1.643 coronariografías realizadas entre los meses de enero de 2016 y enero de 2018. Estas coronariografías correspondían a pacientes que pertenecían a las Áreas Sanitarias de Ciudad Real, La Mancha Centro y Puertollano (poblaciones de Ciudad Real, Daimiel, Valdepeñas, Tomelloso...) y en quienes se sospechaba cardiopatía isquémica. De los 1.643 iniciales se seleccionaron 873 procedimientos realizados por síndrome coronario agudo. Se llevó a cabo un cálculo del tamaño muestral, en el cual, considerando una desviación típica de 5 mg/dl para la proteína C reactiva y de 150 mg/dl para el fibrinógeno, siendo la potencia del 95% y el error tipo 1 del 5%, se precisarían 10 pacientes con coronarias normales, 20 con enfermedad de un vaso, 20 con enfermedad de dos vasos y 20 con enfermedad de tres vasos. Teniendo en cuenta unas posibles pérdidas del 10%, la muestra total se calculó en 70 pacientes ($n = 70$).

Tras la selección de la muestra, debido a la accesibilidad de la que se dispone y por su correlación con el riesgo cardiovascular, se recogieron variables de evaluación clínicas (edad, sexo, tabaquismo, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial enfermedad renal crónica), analíticas (glucemia, hemoglobina glicosilada, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, creatina fosfoquinasa, troponina.I, PCR y fibrinógeno), electrocardiográficas (SCASEST, SCAEST o infarto agudo de miocardio evolucionado), de imagen cardíaca (función sistólica del ventrículo izquierdo), angiográficas (número de arterias coronarias con lesión angiográfica significativa [$>70\%$], flujo coronario epicárdico en vaso responsable, oclusión total *versus* oclusión total...), temporales (duración de los síntomas, retraso de reperfusión) y pronósticas y de mortalidad (complicaciones periprocedimiento, morbimortalidad intrahospitalaria y

a medio plazo). Ninguno de los pacientes que fueron analizados en este estudio presentaba una infección activa en el momento del ingreso que justificase la elevación de los reactantes de fase aguda de origen no-cardiovascular. Respecto al fibrinógeno, se hizo un análisis de subgrupos para el sexo y los diferentes factores de riesgo cardiovascular, ya que sexo femenino y tabaquismo podrían modificar los niveles basales de fibrinógeno, tal que los resultados fueron similares al análisis global.

Los marcadores inflamatorios se solicitaron en la analítica de ingreso del paciente, ya fuese en urgencias de nuestro hospital o de su hospital de referencia. La PCR fue medida utilizando el método turbidimétrico. En la reacción se combina la PCR con un anticuerpo específico y forma complejos antígeno-anticuerpo insolubles, tal que se mide el cambio de absorbancia a 340 nm, siendo este cambio directamente proporcional a la concentración de PCR de la muestra. En nuestro centro este análisis se realiza generalmente con el analizador UniCelDxC 880i (Beckman Coulter®), y los valores de referencia en el laboratorio son < 1 mg/dl. El fibrinógeno se mide mediante el método de la trombina-tiempo de Clauss, el cual calcula el índice de conversión del fibrinógeno en fibrina en una muestra de plasma diluido en presencia de exceso de trombina. Cuando ese plasma se coagula por el exceso de trombina, el nivel de fibrinógeno es inversamente proporcional al tiempo de coagulación. Se reconoce como el método más idóneo por su gran precisión, rapidez, reproducibilidad y sensibilidad en los resultados^{32,33}. Las muestras para el estudio de coagulación generalmente son procesadas en autoanalizadores ACL-TOP 500 (Beckman Coulter®), y los valores de referencia de fibrinógeno de nuestro laboratorio son 200-500 mg/dl.

Se exploró el ajuste a distribución normal de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, y se usó el test de la X^2 de Pearson y el test exacto de Fisher para el análisis inferencial entre variables cualitativas. Se empleó el test de la t de Student y ANOVA de un factor para comparar las variables cuantitativas (por ejemplo, niveles de PCR en fase aguda o subaguda postinfarto agudo de miocardio) con las cualitativas, y el coeficiente de correlación de Pearson para establecer si existe relación entre los niveles de biomarcadores inflamatorios, cardíacos y metabólicos en la fase aguda del evento cardiovascular. La U de Mann Whitney y el test de Kruskal Wallis sirvieron para analizar muestras que no se ajustaban a la distribución normal. Se consideró un grado de significación estadística (p) < 0,05 como estadísticamente significativo, y se empleó el programa estadístico SPSS versión 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) para ejecutar el análisis inferencial.

Resultados

De los 70 pacientes incluidos en la muestra, 49 fueron varones (70%) y 21 (30%) mujeres. La edad media fue $66,6 \pm 12,3$ años (rango 31-87). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables de evaluación clínicas en función de la extensión de la aterosclerosis coronaria (tabla 1).

Las variables de evaluación edad, hemoglobina glicosilada, triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL siguieron una distribución normal según el test estadístico

de normalidad de Shapiro-Wilk (p 0,797; p 0,214; p 0,263; p 0,364; y p 0,332 respectivamente), por lo que se usó la media y la desviación típica para su análisis descriptivo. Por su parte, leucocitos, glucemia, CPK, CK-MB, troponina-I, PCR, fibrinógeno y FEVI no se ajustaron a una distribución normal (p 0,030; p 0,031; p < 0,001; p < 0,001; p 0,001; p 0,009; p 0,033 y p < 0,001 respectivamente), por tanto se empleó la mediana y el rango intercuartílico (amplitud intercuartílica).

Puesto que PCR y fibrinógeno no se ajustaban a distribución normal y además en todos los casos había menos de 30 individuos en alguno de los grupos, se utilizó el test de Kruskal-Wallis para la comparación entre estas variables cuantitativas con la variable anatomía coronaria. De esta forma, la mediana de niveles de PCR fue 1,06 mg/dl, 0,5 mg/dl, 1,6 mg/dl y 1,14 mg/dl en pacientes con coronarias normales y enfermedad de uno, dos y tres vasos respectivamente (p 0,829). Por otro lado, la mediana de niveles de fibrinógeno resultaron 410 mg/dl, 396 mg/dl, 435 mg/dl y 437 mg/dl en pacientes con coronarias normales y lesiones monovasos, de dos y tres vasos respectivamente (p 0,810) (tabla 2).

Los niveles de PCR fueron superiores en los pacientes que sufrieron un síndrome coronario agudo y presentaban una lesión oclusiva (TIMI = 0) (mediana 2,7 mg/dl) en comparación con aquellos en quienes existía perfusión distal en el momento del cateterismo urgente o emergente (TIMI = 1, 2, 3) (mediana 0,8 mg/dl), con tendencia a la significación estadística (p 0,08). Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en los niveles de fibrinógeno en sangre en función de si la arteria se encontraba ocluida o discretamente permeable (mediana 418 mg/dl vs. 405 mg/dl respectivamente; p 0,535) (tabla 3).

La mediana de los niveles de proteína C reactiva en fases subaguda postinfarto agudo de miocardio fue 2,7, 0,5 y 1,2 mg/dl en coronariografías con flujo distal TIMI = 0, 1 y 2 de la lesión responsable respectivamente (p = 0,338). De igual manera, De la misma manera, no detectamos diferencia significativa en los niveles de fibrinógeno en función del grado de obstrucción coronaria medido mediante el flujo TIMI distal a la estenosis (398, 418, 460 y 418 mg/dl en TIMI = 0, 1, 2 y 3, respectivamente; p 0,662) (tabla 4).

Al aplicar el test de correlación de Pearson únicamente se detectó correlación positiva entre niveles de PCR y leucocitosis (p 0,037), con ausencia de correlación entre estos y glucemia (p 0,245), HBA1C (p 0,603), triglicéridos (p 0,402), colesterol total (p 0,276), colesterol LDL (p 0,486), CPK pico (p 0,911), CK-MB (p 0,579) y troponina-I (p 0,824). Los niveles de fibrinógeno, por su parte, se correlacionaban positivamente con la leucocitosis, al igual que lo hacía la PCR (p 0,034), sin ninguna otra correlación positiva (glucemia, p 0,221; HBA1C, p 0,085; triglicéridos, p 0,951; colesterol total, p 0,817; colesterol LDL, p 0,508; CPK pico, p 0,465; CK-MB pico, p 0,612; y troponina-I, p 0,380). Existió correlación positiva entre los niveles de PCR y fibrinógeno en fase aguda y subaguda postinfarto agudo de miocardio (p 0,002). En el análisis de subgrupos para el sexo y los diferentes factores de riesgo cardiovascular, los resultados fueron similares al análisis global.

No se detectó correlación positiva entre los niveles de PCR y fibrinógeno y la duración de los síntomas, tiempo desde el inicio de síntomas hasta urgencias ni tiempo desde

Tabla 1 Análisis comparativo de variables de evaluación clínicas

Variable	Coronarias normales	Enfermedad de un vaso	Enfermedad de dos vasos	Enfermedad de tres vasos	P
Edad	60 ± 14,9 años	66,5 ± 12,9 años	68,3 ± 10,7 años	68,4 ± 11,5 años	0,305
Sexo					
Varones	40%	70%	75%	80%	0,140
Mujeres	60%	30%	25%	20%	
Tabaquismo					0,904
Nunca fumador	60%	45%	45%	47,4%	
Exfumador > 2 años	0%	5%	0%	5,3%	
Exfumador < 2 años	20%	20%	10%	15,8%	
Fumador activo	20%	30%	45%	31,6%	
Diabetes mellitus	10%	35%	45%	15,8%	0,102
Dislipidemia	20%	35%	50%	10,2%	0,048
Hipertensión arterial	40%	65%	70%	36,8%	0,108
ICP previa	0%	20%	20%	5%	0,221
CABG previa	0%	0%	5%	5%	0,672
ERC	0%	10,5%	5%	5%	0,696
Killip - Kimball					0,630
I	100%	46,7%	82,4%	71,4%	
II	0%	26,7%	5,9%	14,3%	
III	0%	6,7%	5,9%	0%	
IV	0%	20%	5,9%	14,3%	

Tabla 2 Biomarcadores inflamatorios y anatomía coronaria

Biomarcadores inflamatorios	Coronarias normales	Enfermedad de un vaso	Enfermedad de dos vasos	Enfermedad de tres vasos	P
PCR (mg/dl)	1,06 ± 2,08	0,5 ± 8,7	1,6 ± 4,7	1,14 ± 5,11	0,829
Fibrinógeno (mg/dl)	410 ± 118	396 ± 142	435 ± 127	437 ± 149	0,810

Tabla 3 Biomarcadores inflamatorios en lesión no oclusiva vs. oclusiva

Biomarcadores inflamatorios	Lesión no-oclusiva	Lesión oclusiva (TIMI = 0)	P
PCR	0,8 ± 2,1	2,7 ± 15	0,08
Fibrinógeno	418 ± 131	398 ± 110	0,535

Tabla 4 Biomarcadores inflamatorios y grado de oclusión arterial

Biomarcadores inflamatorios	TIMI = 3	TIMI = 2	TIMI = 1	TIMI = 0	P
PCR		1,2 ± 1,4	0,5	2,7 ± 15	0,338
Fibrinógeno	418	460 ± 160	418	398 ± 110	0,662

urgencias hasta hemodinámica, así como tampoco con la tasa de complicaciones periprocedimiento. En esta muestra de 70 pacientes, únicamente falleció uno durante el periodo de seguimiento, por lo que no se considera relevante el análisis de la morbimortalidad a corto-medio plazo en estos pacientes.

Discusión

La PCR y el fibrinógeno son los marcadores inflamatorios cuya relación con la fisiopatología de la enfermedad

cardiovascular ha sido más estudiada. Los niveles de PCR se han sugerido como factor predictor de evento cardiovascular en pacientes asintomáticos con factores de riesgo cardiovascular, y, de hecho, algunos estudios indican que niveles superiores a 2,4 mg/l duplican el riesgo de sufrir un evento coronario⁵⁻⁸. Sin embargo, el valor predictivo positivo solamente es significativo en pacientes con un riesgo cardiovascular intermedio¹⁰. Estos niveles son significativamente mayores en pacientes con síndrome coronario agudo en comparación con cardiopatía isquémica estable, lo cual sugiere que la inflamación de la pared arterial coronaria desempeña un papel importante en

la inestabilidad de la placa de ateroma¹²⁻¹⁴. Asimismo, la mayoría de estudios publicados sugieren la existencia de una asociación independiente entre los niveles de fibrinógeno y la presencia y extensión de aterosclerosis a diferentes niveles del cuerpo —coronaria, abdominal e iliobifemoral—²³⁻²⁵. En nuestro estudio, sin embargo, no se halló ningún valor límite, tanto de PCR como de fibrinógeno, a partir del cual se pudiera establecer que existiese un riesgo aumentado de presentar una enfermedad arterial coronaria severa multivaso, ni lesión oclusiva responsable.

El estudio de Tataru *et al.* sugirió que los niveles más elevados de la PCR se relacionaban con el número de arterias coronarias afectadas en pacientes con antecedente reciente de infarto de miocardio (sin especificar la cronología del mismo, es decir el infarto podría haber sucedido hace una semana, hace un mes...) ¹⁷. Por su parte, Madsen *et al.* realizaron un estudio similar que mostró una relación positiva entre PCR y anatomía coronaria en pacientes con dolor torácico a estudio, equivalente anginoso posible o ángor de esfuerzo¹⁸. No se encontró ningún estudio que analizase la anatomía coronaria en función de los niveles de fibrinógeno. En cualquier caso, lo que parece claro es que no existen estudios en los que se analice la relación cuantitativa entre los niveles sanguíneos de la proteína C reactiva y el fibrinógeno y la extensión de la enfermedad arterial coronaria severa específicamente en fase aguda o subaguda de un síndrome coronario. Es por esto por lo que se decidió realizar este estudio observacional, en el que únicamente se incluyeron pacientes con niveles de PCR y fibrinógeno medidos en la fase aguda (o subaguda) del síndrome coronario agudo, y se compararon con la anatomía coronaria de los mismos.

En este estudio, sin embargo, no se detectaron diferencias significativas entre los niveles de PCR y fibrinógeno y el número de arterias coronarias afectadas, así como tampoco entre niveles altos de estos biomarcadores en función del flujo sanguíneo distal a la lesión responsable (TIMI = 0, 1, 2, 3). Las diferencias en cuanto a resultados podrían explicarse por un tamaño muestral reducido, especialmente de los pacientes a quienes conseguimos medirle la PCR, con la consiguiente poca potencia estadística del estudio. Al analizar las características basales de las muestras recogidas lo cierto es que son superponibles a la nuestra. No obstante, no se descarta que no exista relación entre los niveles de marcadores inflamatorios y la anatomía coronaria en el seno de un infarto agudo puesto que, como se ha dicho previamente, esto no se ha estudiado concretamente en ese momento de la cardiopatía isquémica. No se describieron procesos infecciosos o inflamatorios agudos en los pacientes, y los resultados se mantuvieron homogéneos al ajustar por sexo, tabaquismo activo, diabetes, hipercolesterolemia e hipertensión arterial, así como al evaluar de manera individual síndromes coronarios agudos sin elevación, con elevación e infartos evolucionados. De esta manera, no parece probable que otras causas de elevación de reactantes de fase aguda influyeran en los resultados del estudio tal y como se ha planteado.

Kaptoge *et al.* sugirieron que la PCR plasmática presentaba una asociación lineal con niveles de glucemia, triglicéridos y colesterol HDL entre otros¹¹. No se encontraron estudios en la literatura que analizaran semejante comparación en torno a los niveles de fibrinógeno; tampoco

algún estudio que analizase la correlación entre niveles de biomarcadores inflamatorios y cardíacos en el seno de un síndrome coronario agudo. Este estudio únicamente detectó correlación positiva entre niveles de PCR y fibrinógeno, así como PCR y leucocitosis. No existió correlación entre PCR y fibrinógeno con glucemia, HBA1C, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, CPK pico, CK-MB y troponina I. La explicación más plausible a esta diferencia de hallazgos en este estudio respecto al de Kaptoge *et al.* es el tamaño muestral reducido ya que, al igual que ocurría en el caso anterior, las características basales eran similares a las de nuestro estudio.

Existen múltiples estudios que relacionan los niveles de proteína C reactiva y fibrinógeno con el riesgo de padecer un evento cardiovascular a medio-largo plazo⁵⁻⁸. Sin embargo, en esta muestra únicamente falleció un paciente durante el periodo de seguimiento, por lo que no se considera relevante el análisis de la morbimortalidad a corto-medio plazo en estos pacientes.

La principal limitación de este estudio consistió en que, dentro del tamaño muestral definido inicialmente (n = 70), los niveles de proteína C reactiva únicamente fueron medidos en un total de 20 pacientes, y de ellos, en la mayoría de los casos fue medida durante la fase subaguda del síndrome coronario, y no en fase aguda propiamente dicha. Esto obliga a ser muy prudentes a la hora de establecer conclusiones, especialmente en lo que a la proteína C reactiva y su papel en la enfermedad cardiovascular se refiere. Así pues, con los datos de los que disponemos hasta ahora, incluyendo este estudio, es posible recomendar, por el momento, la medición de los niveles de PCR y fibrinógeno en los pacientes con síndrome coronario agudo para evaluar el riesgo de presentar nuevos eventos a largo plazo, pero no para utilizarlo como predictor de la extensión de la aterosclerosis coronaria.

Conclusiones

En este estudio no se halló una correlación positiva entre los niveles de PCR y fibrinógeno y el número de vasos afectados (coronarias normales, enfermedad de uno, dos y tres vasos) en pacientes ingresados con diagnóstico de certeza de síndrome coronario agudo. No se detectaron tampoco mayores niveles de estos biomarcadores inflamatorios en los casos que presentaban oclusión completa de la arteria responsable en comparación con aquellos con oclusión incompleta. No se objetivó correlación entre los niveles de estos biomarcadores inflamatorios y el grado de estenosis de la arteria responsable (TIMI = 0, 1, 2, 3). Se demostró correlación positiva entre niveles de PCR y fibrinógeno con niveles de leucocitos en sangre de estos pacientes durante la fase aguda o subaguda del infarto. No existió correlación, sin embargo, entre PCR y fibrinógeno con glucemia, HBA1C, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, CPK pico, CK-MB y troponina I. La escasa casuística de eventos en el seguimiento impidió la valoración de la relación entre niveles de PCR o fibrinógeno y la probabilidad de eventos cardiovasculares y mortalidad a medio-largo plazo (un único paciente fallecido durante todo el estudio).

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Manzur F, Alvear C, Norma A. Papel de la proteína C reactiva en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Colomb Cardiol*. 2011;18:273–8.
- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103:1194.
- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102:2165.
- Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106:913.
- Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, Zwaginga JJ, van den Bogaard B, Reitsma PH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res*. 2005;96:714.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, 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.
- Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1897.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805–12.
- Lloyd-Jones DM, Llu K, Tlan L, Greenland P. Narrative review: assessment of C-Reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2006;145:35–42.
- Hingorani AD, Sofat R, Morris RW, Whincup P, Lowe GD, Mindell J, et al. Is it important to measure or reduce C-reactive protein in people at risk of cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2012;33:2258–64.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, 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.
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al., Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:132.
- 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.
- Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation*. 1998;98:2370.
- Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1990;65:168.
- Redberg RF, Rifai N, Gee L, Ridker PM. Lack of association of C-reactive protein and coronary calcium by electron beam computed tomography in postmenopausal women: implications for coronary artery disease screening. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:39–43.
- Hunt ME, O'Malley PG, Vernalis MN, Feuerstein IM, Taylor AJ. C-reactive protein is not associated with the presence or extent of calcified subclinical atherosclerosis. *Am Heart J*. 2001;141:206–10.
- Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, von Eckardstein A, Assmann G, et al. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2000;21:1000–8.
- Madsen T, Skou HA, Hansen VE, Fog L, Christensen JH, Toft E, et al. C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2001;88:1139–42.
- Hicks RC, Golledge J, Mir-Hasseine R, Powell JT. Vasoactive effects of fibrinogen on saphenous vein. *Nature*. 1996;379:818–20.
- Retzinger GS, DeAngeli AP, Patuto SJ. Adsorption of fibrinogen to droplets of liquid hydrophobic phases. Functionality of the bound protein and biological implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1948–57.
- Schneider DJ, Taatjes DJ, Howard DB. Increased reactivity of platelets induced by fibrinogen independent of its binding to the IIb-IIIa surface glycoprotein: a potential contributor to cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:261–6.
- Smith EB. Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. *Clin Haematol*. 1986;15:355–70.
- Levenson J, Giral P, Razavian M, Garipey J, Simon A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1263–8.
- Meade TW, North WR, Chakrabarti R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet*. 1980;1:1050–4.
- Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1986;2:533–7.
- Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984;311:501–5.
- Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen: a major coronary risk factor. *J R Coll Gen Pract*. 1985;35:565–9.
- Balleisen L, Schulte H, Assmann G. Coagulation factors and the progress of coronary heart disease. *Lancet*. 1987;2:461–3.
- Baker IA, Sweetnam PM, Yarnell JW, Bainton D, Elwood PC. Haemostatic and other risk factors for ischaemic heart disease and social class: evidence from the Caerphilly and Speedwell studies. *Int J Epidemiol*. 1988;17:759–65.
- Arnau MA, Rueda J, Martínez LV, Osa Sáez A, Almenar Bonet L, Morillas Blasco P, et al. Prognostic value of fibrinogen in patients admitted with suspected unstable angina and non-q-wave myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:622–30.
- Zamora Y, Rodríguez LM, Castillo DC, Almagro Vázquez D, Agramonte Yanes O, Fonseca Polanco C, et al. Introducción en el Instituto de Hematología e Inmunología, del método de von Clauss para la determinación del fibrinógeno. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2010;26:253–4.
- Val Jordán E, Nebra A, Virgos B. Marcadores de riesgo de hemorragia cerebral en el perioperatorio de tumores cerebrales [tesis doctoral]. Universidad de Zaragoza. 2017.