

## El eptifibatide reduce los valores de proteína C reactiva tras angioplastia coronaria

Álvaro Merino Otermin, Miguel Artaiz Urdaci, Jaume Bergadá García, María Riera Sagrera, Bernat Vidal Salvá y Antonio Rodríguez Fernández

Instituto Cardiológico. Clínica Rotger. Palma de Mallorca.

Para evaluar el papel de la trombosis arterial en la elevación de la proteína C reactiva determinamos los valores en suero de este marcador de inflamación en 31 pacientes con angioplastia coronaria. En 17 pacientes se bloqueó la generación de trombina mediante eptifibatide durante 12 h. No se apreciaron diferencias entre el grupo tratado y el grupo control, preangioplastia ( $0,32 \pm 0,4$  frente a  $0,56 \pm 0,57$  mg/dl;  $p = \text{NS}$ ) ni postangioplastia ( $0,35 \pm 0,42$  frente a  $0,53 \pm 0,5$  mg/dl;  $p = \text{NS}$ ). A las 6 h posprocedimiento, el grupo tratado mantuvo constantes los valores de proteína C reactiva, mientras que el grupo control presentó ya cifras significativamente mayores ( $0,43 \pm 0,5$  frente a  $1,02 \pm 0,89$  mg/dl;  $p < 0,05$ ). A las 24 h se redujo la concentración de proteína C reactiva en el grupo con eptifibatide ( $0,24 \pm 0,27$  frente a  $1,34 \pm 0,89$  mg/dl;  $p < 0,001$ ), pero a las 48 h se elevó de nuevo, aunque en menor grado ( $0,57 \pm 0,55$  frente a  $2,18 \pm 2,1$  mg/dl;  $p < 0,05$ ). El eptifibatide redujo significativamente los valores de proteína C reactiva postangioplastia.

**Palabras clave:** *Inhibidores de la agregación plaquetaria. Angioplastia coronaria. Trombosis.*

### Eptifibatide Blocks the Increase in C-Reactive Protein Concentration after Coronary Angioplasty

We measured C-reactive protein concentrations in 31 patients with interventional procedures after blocking thrombosis in 17 of them by the administration of a 12 hour long infusion of eptifibatide in order to evaluate the role of arterial thrombosis. There were no differences in C reactive protein concentration between the treated and control group pre-angioplasty ( $0.32 \pm 0.4$  vs  $0.56 \pm 0.57$  mg/dl;  $p = \text{NS}$ ), nor post-angioplasty ( $0.35 \pm 0.42$  vs  $0.53 \pm 0.5$  mg/dl,  $p = \text{Ns}$ ). The eptifibatide group maintained basal C reactive protein concentrations 6 hours after the procedure, while the control group had a significant increase ( $0.43 \pm 0.5$  vs  $1.02 \pm 0.89$  mg/dl;  $p < 0.05$ ). There was a decrease in C reactive protein 24 hours after angioplasty in eptifibatide group ( $0.24 \pm 0.27$  vs  $1.34 \pm 0.89$  mg/dl;  $p < 0.001$ ), but it increased again 48 hours after the procedure although to a lesser extent than in the control group ( $0.57 \pm 0.55$  vs  $2.18 \pm 2.1$  mg/dl;  $p < 0.05$ ). Eptifibatide, a synthetic peptide which is a selective blocker of the platelet GP IIb/IIIa receptor significantly reduced C-reactive protein concentration after angioplasty.

**Key words:** *Platelet aggregation inhibitors. Coronary angioplasty. Thrombosis.*

## INTRODUCCIÓN

La proteína C reactiva (PCR) se encuentra elevada en pacientes con enfermedad coronaria estable demostrada por angiografía, y sus valores en suero se disparan en los acontecimientos coronarios agudos como la angina inestable y el infarto agudo de miocardio<sup>1-9</sup>. Todos los autores coinciden en que un au-

mento brusco de la situación inflamatoria se traduce en la elevación de los citados marcadores que, a su vez, inducen la activación del sistema de la coagulación con gran generación de trombina y el consiguiente aumento de la trombosis intraarterial<sup>9-12</sup>. Existe la posibilidad, sin embargo, de que la trombina circulante, a su vez, produzca una elevación de los marcadores inflamatorios, completando un círculo de retroalimentación que explicaría la gran elevación de la PCR y las citocinas en los pacientes con trombosis arterial<sup>13</sup>. En este estudio evaluamos si el bloqueo de la generación de trombina mediante un inhibidor del receptor de glucoproteína (GP) IIb/IIIa (eptifibatide) reduce la elevación de la PCR tras angioplastia coronaria.

Correspondencia: Dr. A. Merino.  
Instituto Cardiológico. Clínica Rotger.  
Santiago Rusiñol, 9. 07012 Palma de Mallorca.  
Correo electrónico: amerino@clinicarotger.es

Recibido el 20 de marzo de 2001.  
Aceptado para su publicación el 6 de julio de 2001.

## PACIENTES Y MÉTODO

El estudio está diseñado de manera prospectiva con todos los criterios de inclusión y exclusión determinados previamente.

### Pacientes y diseño del estudio

Se incluyó a 31 pacientes consecutivos a los que se realizó una angioplastia coronaria en nuestro laboratorio de hemodinámica. Se excluyó a los pacientes con enfermedades que pudieran presentar valores elevados de PCR: enfermedades inflamatorias, infecciosas, neoplásicas, endocrinas, metabólicas o con cirugía o infarto agudo de miocardio recientes (< 3 meses), pacientes con angioplastia sobre injerto venoso y con angioplastia en el infarto agudo de miocardio.

Los pacientes fueron incluidos en los dos grupos de forma consecutiva. Primero se incluyó a 17 pacientes con tratamiento y a continuación a 14 pacientes que constituyen el grupo control. Todos los pacientes siguieron el protocolo habitual de angioplastia de nuestro centro. El grupo tratado de 17 pacientes recibió un bolo de 180 µg/kg i.v., más una perfusión de eptifibatide de 2 µg/kg/min i.v. al finalizar la angioplastia, inmediatamente después de extraer la muestra de sangre posprocedimiento. La perfusión de eptifibatide se mantuvo durante 12 h y no se continuó posteriormente con el fin de observar si se producía una reelevación de la PCR por reanudación de la generación de trombina. El grupo control de 14 pacientes recibió tratamiento convencional.

### Análisis de laboratorio y recogida de las muestras

Se extrajeron muestras de sangre pre y postangioplastia, y a las 6, 24 y 48 h tras el procedimiento. La recogida de la PCR se hizo en tubos de bioquímica sin coagulante y centrifugado a 2.000 × 10 min. Se analizó en nuestro centro mediante nefelometría. Se consideró 0,3 mg/dl como límite de la normalidad<sup>14</sup>.

### Análisis estadístico

La comparación entre grupos se realizó mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney y se empleó

ANOVA con test de Friedman para comparaciones de medias entre grupos. Se consideró el nivel de significación  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Los dos grupos fueron similares en edad (control 65,1 ± 10,2; eptifibatide 62,7 ± 8,8 años;  $p = \text{NS}$ ), superficie corporal (1,8 ± 0,18 frente a 1,95 ± 0,17 m<sup>2</sup>;  $p = \text{NS}$ ), antecedentes de hipertensión arterial (42,8 frente a 47%;  $p = \text{NS}$ ), tabaquismo (21,4 frente a 47%;  $p = \text{NS}$ ), e hipercolesterolemia (21,4 frente a 29,4%;  $p = \text{NS}$ ). Se excluyó a los pacientes diabéticos. Tampoco hubo diferencias en la presentación clínica: nueve de 14 pacientes del grupo control (64,3%) y nueve de 17 pacientes del grupo tratado (52,9%) presentaron angina inestable ( $p = \text{NS}$ ). Las características angiográficas de la lesión también fueron similares en los dos grupos. El 64,3% del grupo control tenía una lesión B2 o C, frente al 62,5% de los pacientes tratados ( $p = \text{NS}$ ). El 71,4% de los controles y el 75% de los pacientes tratados presentaron lesiones con bordes irregulares ( $p = \text{NS}$ ). No hubo diferencias en la gravedad ni en el diámetro final de la lesión medidas por angiografía cuantitativa (estenosis preprocedimiento: control 82,8 ± 14,1% frente a eptifibatide 83,1 ± 11,5%;  $p = \text{NS}$ ) (estenosis posprocedimiento: control -2,5 ± 8,4% frente eptifibatide -1,7 ± 4,5%;  $p = \text{NS}$ ). La presión máxima de dilatación también fue similar (control 18,1 ± 4,1 frente a eptifibatide 19,5 ± 3,4 atm;  $p = \text{NS}$ ). Ningún paciente presentó cifras de CK/MB elevadas tras el procedimiento. Los valores de PCR tras angioplastia en los dos grupos se detallan en la tabla 1.

## DISCUSIÓN

### Proteína C reactiva y enfermedad coronaria

El aumento de los valores de proteína C reactiva se ha relacionado con la inestabilidad persistente y subclínica de la placa de ateroma. La elevación de la PCR tanto en sujetos sanos como pacientes con angina estable se asocia a una mayor incidencia de acontecimientos cardiovasculares<sup>1-4,9</sup>. Los pacientes con angina inestable y PCR elevada presentan un aumento significativo del riesgo de isquemia recurrente, infarto y muerte<sup>5-8</sup>. Por último, en la angioplastia coronaria se

TABLA 1. Análisis estadístico de los valores de proteína C reactiva en los dos grupos

	Valores de proteína C reactiva tras angioplastia coronaria				
	Pre-ACTP	Post-ACTP	6 h	24 h	48 h
Eptifibatide	0,32 ± 0,4 (1,5-0,03)	0,35 ± 0,42 (1,6-0,03)	0,43 ± 0,5 (2,1-0,05)	0,24 ± 0,27 (0,8-0)	0,57 ± 0,55 (1,61-0)
Control	0,56 ± 0,57 (2,12-0,1)	0,53 ± 0,5 (2-0,1)	1,02 ± 0,89 (3,1-0,41)	1,34 ± 0,89 (3,76-0,67)	2,18 ± 2,1 (4,31-0,57)
p	NS	NS	< 0,05	< 0,001	< 0,05

ACTP: angioplastia coronaria. Los valores se expresan como valor medio ± desviación estándar y, entre paréntesis, el intervalo de valores.

produce una fractura de la placa de ateroma convirtiendo una lesión estable en una inestable, y también se produce un aumento de la proteína C reactiva que tiene un pico máximo a las 24-48 h y se normaliza a las 72 h<sup>15</sup>.

### **Mecanismos propuestos para la elevación de proteína C reactiva en la enfermedad coronaria**

La explicación actual relaciona la elevación de la PCR en pacientes coronarios o tras angioplastia a la presentación o inducción de un «brote inflamatorio agudo»<sup>1-10</sup>. Los factores de riesgo cardiovascular inducen la secreción de factor estimulador de las colonias de macrófagos (MCSF) por el endotelio. El MCSF estimula la producción de más MCSF y de IL-1 $\beta$  por el mismo endotelio y los macrófagos de la pared arterial, y favorece la adhesión de monocitos al endotelio, quienes, a su vez, liberan citocinas<sup>10,12</sup>. Los macrófagos/monocitos activados por citocinas producen grandes cantidades de IL-6, que liberadas en sangre provocan la producción de PCR por los hepatocitos, células endoteliales y macrófagos<sup>10-12</sup>. Éste podría ser el mecanismo por el que se hallan valores elevados de MCSF, IL-6 y PCR en los paciente con aterosclerosis, pero no explica totalmente por qué en los síndromes coronarios agudos estos marcadores se encuentran más elevados que en los pacientes estables.

Proponemos que la relación entre inflamación y trombosis es recíproca. La elevación de la PCR, IL-1 $\beta$  e IL-6 tiene efectos procoagulantes a nivel general y de la lesión aterosclerótica<sup>10,11</sup>. La PCR, además, induce la formación de factor tisular por los monocitos<sup>12</sup>. Por ambas vías se activa la coagulación, que conduce últimamente a la formación de trombina en grandes cantidades, y a una situación trombogénica intraarterial muy activa. La trombina estimula la liberación de IL-1 por los macrófagos<sup>13</sup>, que a su vez induce la producción de grandes cantidades de PCR por los propios macrófagos, células endoteliales y hepatocitos, y se volvería a activar el sistema de coagulación formando un círculo cerrado de retroalimentación entre inflamación y trombosis arterial.

Existen datos recientes que apoyan una relación entre la activación de la coagulación y la elevación de la PCR. Ikonomidis et al estudiaron a 40 pacientes con enfermedad coronaria estable demostrada y con PCR elevada (> 0,3 mg/dl) y hallaron una reducción media de los valores de PCR de 1,25 a 0,23 mg/dl tras un mes de tratamiento con 300 mg/día de aspirina<sup>10</sup>. En un análisis retrospectivo, el abciximab redujo los valores de PCR tras angioplastia en un subgrupo de pacientes con angina inestable del estudio EPIC<sup>16</sup>. Por último, en los pacientes con una sepsis severa que presentan una situación inflamatoria aumentada, con PCR elevada, se observa una disminución de los reactantes

de fase aguda (incluida la PCR) cuando se les administra un antagonista de la trombina, como es la anti-trombina III<sup>17</sup>.

### **Diseño del estudio y análisis de los resultados**

La secuencia de acontecimientos de este trabajo se ha diseñado para ajustarse al máximo a la secuencia de acontecimientos que se suceden en un síndrome coronario agudo. En primer lugar, disponemos de valores basales de PCR. Después, determinamos el momento exacto de inducción de la trombosis arterial por fractura de la placa al realizar una angioplastia coronaria. Dado que la PCR comienza a elevarse a las 6 h del estímulo y tiene una vida media de 19 h, tomamos muestras de sangre en esos intervalos de tiempo previamente conocidos<sup>15</sup>. A continuación, en el grupo tratado administramos eptifibatide tras producir el estímulo trombogénico mediante angioplastia, con la finalidad de observar si el fármaco es capaz de bloquear la elevación de la PCR con el estímulo ya provocado. Y, por último, suspendemos la perfusión de eptifibatide a las 12 h para observar si pasada la vida media del fármaco (2 a 4 h) se produce una reelevación de la PCR por nueva generación de trombina.

Los dos grupos fueron similares en edad, superficie corporal, factores de riesgo cardiovascular, presentación clínica y características angiográficas de la lesión. No se apreció elevación enzimática en ningún paciente.

La PCR basal (pre y postangioplastia) fue similar en los dos grupos. A las 6 h ya se observaba una diferencia significativa: en el grupo tratado con eptifibatide se bloqueó el ascenso de la PCR que normalmente se observa tras una angioplastia. A las 24 h, la diferencia era significativa (tabla 1). A las 48 h de la angioplastia y 36 h después de haber interrumpido la perfusión de eptifibatide se volvió a formar PCR en el grupo tratado.

El eptifibatide es un péptido que bloquea selectivamente el receptor GP IIb/IIIa de la familia de las integrinas, que se encuentra exclusivamente en plaquetas y megacariocitos. El eptifibatide bloquea la zona KGD y la zona de anclaje de la cadena  $\gamma$  del fibrinógeno, y no posee efectos antiinflamatorios conocidos. Tiene una vida media de 2 a 4 h y se elimina por vía renal<sup>18</sup>. El receptor GP IIb/IIIa es la vía común de agregación de la plaqueta, sea cual sea el mecanismo de activación. La agregación se acompaña de la liberación de sustancias que promueven más agregación y la formación de trombina, con la consiguiente activación del sistema de coagulación. Las dosis establecidas de eptifibatide están orientadas a bloquear el 80% de los receptores de la plaqueta, consiguiendo una reducción significativa (aunque no completa) de la agregación plaquetaria y de la generación de trombina. En nuestro estudio, la PCR no aumenta e incluso dismi-

nuye en algunos pacientes con la perfusión de eptifibatide. Por el contrario, aumenta a las 36 h de haber suspendido la perfusión, indicando una relación entre el tratamiento con eptifibatide y los valores de PCR. Esta relación no puede ser otra que el efecto antitrombótico del fármaco.

### Limitaciones del estudio

El número de pacientes incluidos es reducido, pero la diferencia entre los valores medios es muy evidente, por lo que los resultados deben ser considerados como válidos. Sin embargo, se debe realizar más estudios para confirmar estos resultados, que analicen mediadores de la producción de PCR como IL-6 y otras citocinas, además de un parámetro que cuantifique la producción de trombina.

### CONCLUSIONES

El eptifibatide bloquea el aumento en los valores de proteína C reactiva que se observan habitualmente tras angioplastia coronaria. Al tratarse de un fármaco que bloquea selectiva y específicamente el receptor GP IIb/IIIa, sin ningún otro efecto conocido, se concluye que el mecanismo por el que la PCR aumenta tras angioplastia es de tipo trombótico.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
2. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
3. MRFIT Research Group. Relation of C-Reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-547.
4. König W, Sund M, Frölich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation pre-

dicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation* 1999; 99: 237-242.

5. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner D, McCabe C, Cannon CP et al. C-reactive protein is a predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes. A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.
6. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L, FRISC study. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-4210.
7. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore R, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB 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.
8. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predicts recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-860.
9. Bazzino O. Valor pronóstico de la determinación de la proteína C reactiva en la angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1-6.
10. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100: 793-798.
11. Garcia-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 990-1003.
12. Nakagomi A, Freedman SB, Geczy CL. Interferon- $\gamma$  and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein. *Circulation* 2000; 101: 1785-1791.
13. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 1718-1720.
14. Shine B, De Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 1981; 117: 13-23.
15. 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: 2370-2376.
16. Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, Deckelbaum LI, Barnathan ES, Patel KK et al. Abciximab suppresses the rise in plasma levels of inflammatory markers following PTCA. *Circulation* 2000; 102: II330.
17. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Muhlhaber D, Jochum M. Effect of antithrombin III supplementation on inflammatory response in patients with severe sepsis. *Shock* 1998; 10: 90-96.
18. Heras M, Escolar G. Eptifibatida. Un inhibidor selectivo de la glucoproteína GPIIb/IIIa. *Drugs Today* 2000; 36 (Supl 13): 1-22.