

La PCR-as al mes de implantar un *stent* coronario metálico puede ser predictora de eventos adversos tardíos

Juan-Antonio Fournier^a, Carmen Delgado-Pecellín^b, Aurelio Cayuela^c, Soledad Cabezón^a y María-Dolores Mendoza^b

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^bDepartamento de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^cServicio de Documentación Clínica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

La proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) tiene un valor incierto en el intervencionismo coronario percutáneo (ICP). En 68 pacientes consecutivos tratados con *stents* metálicos, se determinaron PCR-as y troponina T pre-ICP, post-*stent*, a las 8 h, a las 24 h y a los 30 días. Los objetivos finales fueron muerte, infarto de miocardio y nueva revascularización. El seguimiento medio post-ICP fue 16,6 meses. Los pacientes con eventos tuvieron PCR-as más alta a las 24 h ($p = 0,05$) y a los 30 días ($p < 0,02$). El área bajo la curva ROC de 30 días fue la más sensible (80%) y específica (72%) para predecir eventos. La supervivencia libre de eventos a los 12 meses fue superior cuando la PCR-as a los 30 días era $\leq 2,5$ mg/l que cuando estuvo más elevada ($p = 0,04$). Por lo tanto, determinar PCR-as 30 días tras el ICP puede ser útil para predecir eventos tardíos.

Palabras clave: *Angioplastia coronaria. Stent coronario. Proteína C reactiva.*

The High-Sensitivity C-Reactive Protein Level One Month After Bare-Metal Coronary Stenting May Predict Late Adverse Events

The significance of the high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level in percutaneous coronary interventions (PCIs) is unclear. Troponin-T and hs-CRP levels were measured before PCI, after stenting, and 8 h, 24 h, and 30 days after the procedure in 68 consecutive patients who received bare-metal stents. The study endpoints were death, nonfatal myocardial infarction, and the need for revascularization. The mean follow-up time after PCI was 16.6 months. Patients who experienced an event had higher hs-CRP levels 24 h ($P=.05$) and 30 days ($P<.02$) after stenting. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve at 30 days had the highest sensitivity (i.e., 80%) and specificity (i.e., 72%) for predicting an event. The 12-month event-free survival rate (Kaplan-Meier) was greater when the hs-CRP level at 30 days was ≤ 2.5 mg/L than when it was above this value ($P=.04$). Consequently, measuring the hs-CRP level 30 days after stenting may be useful for predicting late events.

Key words: *Coronary angioplasty. Coronary stent. C-reactive protein.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El valor pronóstico de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) ha sido profusamente estudiado en la cardiopatía isquémica¹. En el intervencionismo coronario percutáneo (ICP), sin embargo, su significado pronóstico podría ser diferente, pues la agresión

mecánica a la pared vascular induce por sí misma una respuesta inflamatoria sistémica². Por otra parte, no están bien establecidas las diferencias entre las muestras obtenidas basalmente y las obtenidas después del procedimiento.

El objetivo de este estudio es evaluar, en una serie prospectiva de pacientes a los que se implantó un *stent* coronario metálico, el valor de diferentes muestras secuenciales de PCR-as.

MÉTODOS

Entre mayo de 2002 y enero de 2003, se incluyó en un estudio prospectivo y abierto sobre el valor de PCR-

Correspondencia: Dr. J.A. Fournier.
Espinosa y Cárcel, 57, 9.º B. 41005 Sevilla. España.
Correo electrónico: jafournier@gmail.com

Recibido el 10 de abril de 2007.
Aceptado para su publicación el 17 de septiembre de 2007.

TABLA 1. Características clínicas de la población de pacientes que recibió *stents* metálicos estratificada según valores basales de proteína C reactiva de alta sensibilidad

	Total	PCR-as \leq 2,5 mg/l	PCR-as $>$ 2,5 mg/l	p
Pacientes	68 (100)	26 (38)	42 (62)	
Edad (años)	61 \pm 10	59,5 \pm 11	62,3 \pm 10	0,26
Varones	53 (78)	20 (77)	33 (79)	0,87
Hipertensión	36 (53)	14 (54)	22 (52)	0,90
Diabetes	23 (34)	13 (50)	10 (24)	0,02
Hiperlipemia	34 (50)	13 (50)	11 (50)	1,00
Tabaquismo	26 (38)	10 (39)	16 (38)	0,98
Obesidad	17 (25)	7 (27)	10 (25)	0,77
Angina estable	12 (18)	4 (15)	8 (19)	0,90
SCASEST con TnT normal	45 (66)	18 (69)	17 (64)	0,90
SCASEST con TnT alta (IAM no-Q)	11 (16)	4 (15)	7 (17)	0,90
Fracción de eyección	61 \pm 4	62 \pm 3	61 \pm 5	0,60
Vasos tratados por paciente	2,0 \pm 1,1	2,2 \pm 1,1	1,9 \pm 1,0	0,17
<i>Stents</i> por paciente	2,3 \pm 1,3	2,5 \pm 1,2	2,2 \pm 1,2	0,37

IAM: infarto agudo de miocardio; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; TnT: troponina T. Las cifras expresan n (%) o media \pm desviación estándar.

as en el ICP a 68 pacientes consecutivos, 12 (18%) con angina estable y 56 con síndrome coronario agudo sin elevación de ST (SCASEST). Todos habían recibido al menos un *stent* coronario metálico. El objetivo principal del estudio fue predecir eventos cardiacos adversos mayores (ECAM) al año. Se consideraron ECAM la muerte, el infarto agudo de miocardio (IAM) y la necesidad de nueva revascularización. Se excluyó a los pacientes con IAM transmural con elevación de ST, revascularización coronaria, *stents* fármacoactivos, abciximab o eptifibatida por su acción antiinflamatoria, enfermedades infecciosas, neoplásicas o sistémicas que pudieran confundir el estado inflamatorio de la cardiopatía isquémica y, finalmente, los que desarrollaron ECAM antes de finalizar la recogida secuencial de muestras. Se definió el IAM post-ICP como la elevación de troponina T (TnT) \geq 2,5 veces su valor normal. Todos los pacientes aceptaron participar. El seguimiento se efectuó mediante entrevistas personales o contacto con familiares o médicos extrahospitalarios.

El implante de los *stents* metálicos se realizó mediante técnicas estándar, mayoritariamente por vía radial. El resultado se consideró satisfactorio cuando no hubo complicaciones inmediatas y la estenosis residual del *stent* fue $<$ 20%. Después del ICP todos los pacientes recibieron clopidogrel al menos 1 mes, y aspirina, bloqueador beta y estatina de manera indefinida. Otros medicamentos se usaron discrecionalmente.

Las muestras secuenciales de PCR-as se tomaron inmediatamente antes del ICP, tras implantar el *stent*, a las 8 y a las 24 h y a los 30 días. Se obtuvo por centrifugación el suero y se almacenó a -20 °C. La determinación cuantitativa de PCR-as se hizo mediante prueba de N látex PCR mono con nefelómetro Behring NB II (Dade Behring, Marburg, Alemania). Para determinar la TnT se utilizó el reactivo Troponin T STAT (Roche Diagnostics).

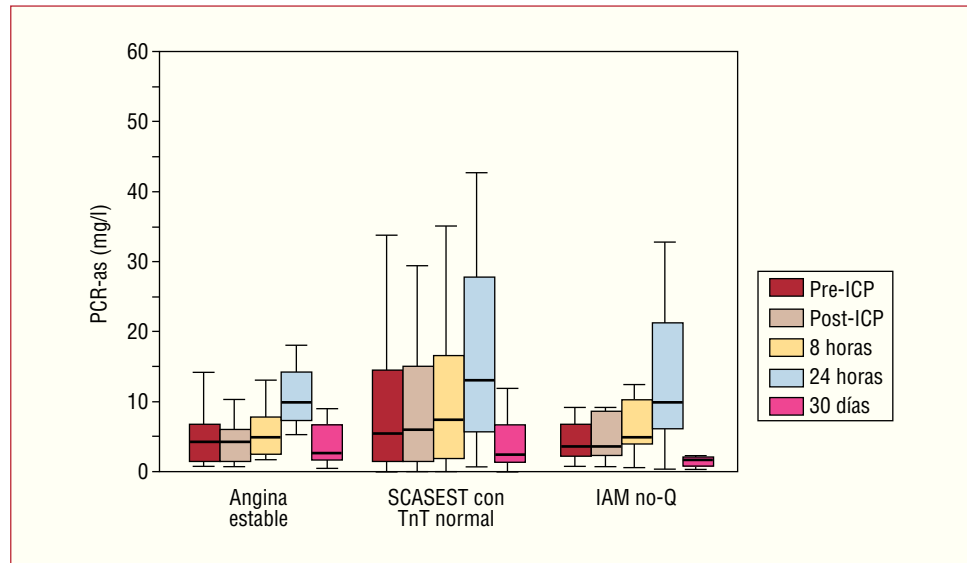
Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y las variables cuantitativas, mediante media \pm desviación típica o mediana (intervalo intercuartílico), según siguieran o no una distribución normal. Los valores de PCR-as según grupos de estudio se compararon mediante la prueba de la U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se compararon por medio del test de la χ^2 de Pearson. La sensibilidad y la especificidad de las diferentes muestras de PCR-as se obtuvo a partir de curvas ROC (*receiver operating characteristic*), calculando el área bajo la curva de cada una de ellas. Con la muestra de mayor sensibilidad y especificidad se confeccionó una tabla con las coordenadas de la curva y se determinó el punto de corte de PCR-as que marcaba las máximas sensibilidad y especificidad. El pequeño tamaño de la muestra no permitió su análisis multivariable. La supervivencia libre de eventos se analizó mediante el método de Kaplan-Meier y las curvas se compararon mediante el test de *log rank*. Las diferencias se consideraron significativas estadísticamente para un valor de $p <$ 0,05. Todos los análisis se efectuaron mediante el paquete estadístico SPSS 14.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se incluyó a 68 pacientes. Dos pacientes fueron excluidos por elevación de la TnT más de 2,5 veces (0,60 y 0,74 μ g/ml) en las primeras 24 h. Entre las 24 h y los 30 días no hubo ninguna exclusión. Las características clínicas de la población incluida se consignan en la tabla 1. La media de edad de las mujeres fue más alta que la de los varones (67 \pm 9 y 58 \pm 10 años; $p =$ 0,01). La mediana de seguimiento fue de 16,6 (15,3-

Fig. 1. Diagrama de cajas en el que se muestran los valores secuenciales de PCR-as durante el ICP con *stent* metálico estratificados según el diagnóstico clínico. IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; TnT: troponina T.



19,4) meses. Los pacientes con y sin ECAM no mostraron diferencias basales significativas. En el diagrama de caja (fig. 1) se observa que la PCR-as se elevó siempre post-ICP hasta alcanzar el máximo a las 24 h, y retornaba a valores normales o casi normales a los 30 días.

Los ECAM registrados fueron: 3 muertes de causa cardíaca (2 muertes súbitas y 1 shock cardiogénico) y 7 revascularizaciones percutáneas, todas por reestenosis de *stent*. Los 3 pacientes fallecidos fueron varones de más edad que los supervivientes (72 ± 5 y $60,4 \pm 10$ años; $p = 0,06$). El tiempo medio de aparición de los eventos fue 129 ± 107 días. La PCR-as de pacientes con ECAM frente a la de pacientes sin ECAM no mostró diferencias significativas pre-ICP, post-*stent* y a las 8 h, pero fue más elevada a las 24 h (23,30 [9,90-42,00] frente a 10,75 [6,04-19,1]; $p = 0,05$) y a los 30 días (7,15 [2,54-9,20] frente a 2,25 [1,30-5,00]; $p < 0,02$) (tabla 2). El incremento a las 24 h respecto del basal no mostró diferencias significativas ($\Delta = 2,9$ y $\Delta = 2,5$; $p = 0,45$).

Las diferentes curvas ROC no mostraron diferencias significativas antes de las 24 h para predecir ECAM. Por el contrario, las áreas bajo la curva de 24 h (0,72 [0,55-0,89]; $p = 0,017$) y de 30 días (0,77 [0,62-0,92]; $p = 0,003$) sí fueron significativas para predecir eventos, ambas de modo similar al compararlas. El punto de corte que marcó la máxima sensibilidad (80%) y especificidad (72%) en la curva de 30 días fue el de 2,5 mg/l. La PCR-as a los 30 días $> 2,5$ mg/l se asoció a un aumento del riesgo de ECAM de 6,15 veces. La figura 2 muestra que la supervivencia libre de eventos (Kaplan-Meier) a los 12 meses fue significativamente menor cuando PCR-as fue $> 2,5$ mg/l que cuando fue $\leq 2,5$ mg/l (el 76,5 frente al 94,1%; $p = 0,04$).

TABLA 2. Análisis bivariable de determinaciones secuenciales de proteína C reactiva de alta sensibilidad en una población de pacientes que recibió *stents* metálicos estratificada según aparición de eventos adversos tras un seguimiento de 12 meses

	Sin ECAM* (n = 58)	Con ECAM (n = 10)	p
Pre-ICP	4,18 (1,47-9,63)	7,97 (2,40-28,5)	0,13
Post-ICP	4,34 (1,61-10,10)	8,88 (2,70-22,70)	0,10
A las 8 h	5,11 (2,20-11,80)	11,82 (4,30-25,00)	0,14
A las 24 h	10,75 (6,04-19,1)	23,30 (9,90-42,00)	0,05
A los 30 días	2,25 (1,30-5,00)	7,15 (2,54-9,20)	0,02

ECAM: eventos cardíacos adversos mayores; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; TnT: troponina T.

*Los ECAM sólo hacen referencia a la combinación de muerte y reestenosis, pues no hubo ningún paciente con IAM en el seguimiento. Los valores expresan la mediana (intervalo intercuartílico). El análisis comparativo entre grupos se efectuó mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

DISCUSIÓN

Se ha demostrado recientemente, mediante recogida de muestras en el seno coronario, que la compresión mecánica producida por el inflado del balón y el despliegue del *stent* libera PCR desde la placa de ateroma³. Por ello, el significado de la elevación de PCR post-ICP es aún objeto de controversia. También se ha postulado que una PCR basal elevada se asocia a mayor incidencia de ECAM⁴, pero no de reestenosis^{5,6}. En nuestro estudio, la ausencia de diferencias basales significativas en la PCR-as de pacientes con angina estable o con SCASEST, así como en relación con los factores de riesgo, debe ser interpretada con cautela,

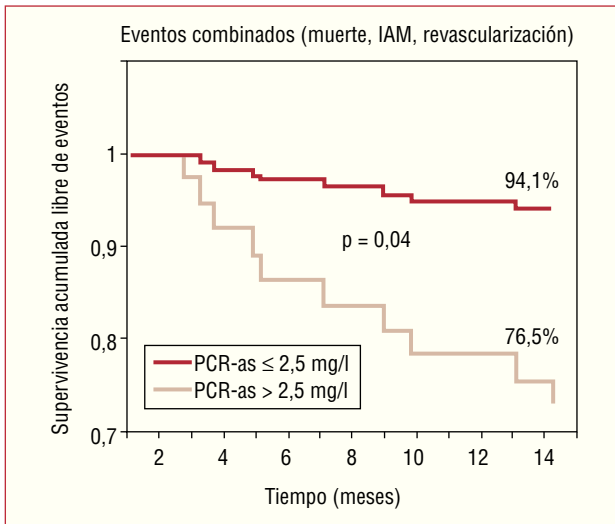


Fig. 2. Estimación de la supervivencia acumulada libre de eventos (Kaplan-Meier) a 12 meses, según la concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) a los 30 días de implantado un *stent* metálico sea > 2,5 mg/l o no. IAM: infarto agudo de miocardio.

ya que se trata de una población pequeña. De todas formas, Ridker et al⁷ ya observaron que más del 30% de los pacientes con angina inestable severa no tenían PCR-as elevada, y Heeschen et al⁸ también señalaron que el riesgo de reestenosis es independiente del valor de la TnT previa. La influencia de los factores de riesgo en la PCR siempre se ha considerado poco marcada e incluso, por algunos, controvertida⁹.

Nuestro estudio, al igual que otros previos, muestra que un valor elevado de PCR a las 24 h indica posiblemente un mayor riesgo de ECAM a largo plazo¹⁰. Sin embargo, el interés principal está en señalar que a los 30 días del ICP, PCR-as también es suficientemente sensible y específica para predecir ECAM tardíos. Los pacientes con PCR-as a los 30 días > 2,5 mg/l tuvieron un riesgo 6 veces mayor de ECAM al año, especialmente reestenosis del *stent*. Ello indica que, tras implantar un *stent* metálico, no sólo tenga significación pronóstica el máximo de inflamación alcanzado en las primeras 24-48 h, sino tal vez también la persistencia de un estado inflamatorio mantenido. Hahn et al¹¹ también encontraron útil la determinación de PCR al mes en 87 pacientes seguidos durante 3 años después del ICP, y Kinjo et al¹² también observaron, de forma similar, que cuando una concentración de PCR persistía elevada a los 25 días de un IAM, la mortalidad a largo plazo era mayor. Esta hipótesis, sin embargo, deberá ser confirmada en estudios que incluyan una mayor población de pacientes.

La limitación más importante de este trabajo es la baja inclusión de pacientes, que no permite su análisis multivariable para establecer el carácter independiente

o no de la relación entre PCR-as y ECAM tardíos. Otra limitación es no haber determinado el momento con máximo inmediato de PCR-as, que pudo estar por encima de las 24 h. Ello hubiera permitido una mejor valoración del incremento experimentado después del ICP.

Podemos concluir que en pacientes que reciben un *stent* convencional, cifras > 2,5 mg/l de PCR-as a los 30 días del procedimiento parecen asociarse a una mayor incidencia de ECAM tardíos, especialmente reestenosis del *stent*.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Azar RR, McKay RG, Kiernan FJ, Seecharran B, Feng YJ, Fram DB, et al. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am J Cardiol.* 1997;80:1476-8.
3. Ramadan MM, Kodama M, Mitsuma W, Ito M, Kashimura T, Ikrar T, et al. Impact of percutaneous coronary intervention on the levels of interleukin-6 and C-reactive Protein in the coronary circulation of subjects with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;98:915-7.
4. Rahel BM, Visseren FLJ, Suttrop MJ, Plokker THW, Kelder JC, De Jongh BM, et al. Preprocedural serum levels of acute-phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Res.* 2003;60:136-40.
5. Segev A, Kassam S, Buller CE, Lau HK, Sparkes JD, Connelly PW, et al. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. *Eur Heart J.* 2004;25:1029-35.
6. Gomma AH, Hirschfield GM, Gallimore JR, Lowe GD, Pepys MB, Fox KM. Preprocedural inflammatory markers do not predict restenosis after successful coronary stenting. *Am Heart J.* 2004;147:1071-7.
7. Ridker PM, Cook NR. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation.* 2004;109:1955-9.
8. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML, for the CAPTURE Investigators. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a Comparative analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1535-42.
9. Saito M, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Ohruji M, Matsuoka H. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2003;167:73-9.
10. Saleh N, Svane B, Hansson LO, Jensen J, Nilsson T, Danielsson O, et al. Response of serum C-reactive protein to percutaneous coronary interventions has prognostic value. *Clin Chem.* 2005;51:2124-30.
11. Hahn JY, Kim HS, Koo BK, Na SH, Chung JW, Youn TJ, et al. One-month follow-up C-reactive protein may be a useful predictor of angiographic restenosis and long-term clinical outcomes after bare metal stent implantation. *Int J Cardiol.* 2006;109:267-9.
12. Kinjo K, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, et al; on behalf of The Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Impact of high-sensitivity C-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;91:931-5.