

Proteína C reactiva y fibrilación auricular. Un viejo marcador en busca de un nuevo sitio

Antonio Hernández Madrid

Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia y el impacto clínico de la fibrilación auricular (FA), el trastorno más frecuente del ritmo cardíaco, continúa creciendo. La fisiopatología de la FA es aún poco conocida y en general se admite que la mayoría de los casos se debe a fibrosis o degeneración del músculo auricular, enfermedad sinusal o de las vías de conducción y a la propia cardiopatía subyacente o al envejecimiento.

En los últimos años es posible encontrar en la bibliografía gran cantidad de información sobre el papel de la proteína C reactiva (PCR) en la enfermedad cardiovascular como un predictor de eventos vasculares¹⁻³ y se han intentado identificar variables que pudieran aumentar o disminuir este factor de inflamación. La elevación de la PCR se ha identificado como un predictor pronóstico en individuos sanos, en pacientes con angina estable o inestable, en pacientes postinfarto de miocardio y tras una parada cardíaca.

La posibilidad de que la inflamación asociada a la FA pueda ser demostrada con la ayuda de este marcador, la PCR, ha captado la atención reciente de muchos investigadores. En estudios histológicos, como el de Frustaci et al⁴, se ha demostrado la presencia de infiltrados inflamatorios en biopsias de pacientes con FA aislada, ausentes en un grupo control. Asimismo, diversos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre las concentraciones de PCR y la FA⁵. En estudios de caso-control se ha demostrado una correlación entre las concentraciones de PCR y el resultado de la cardioversión⁶. Es en este contexto donde se enmarca el artículo de Zarauza et al⁷, publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 125-9

Correspondencia: Dr. A. Hernández Madrid.
Unidad Arritmias. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar Viejo, Km 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: ahernandez.hrc@salud.madrid.org

Full English text available from: www.revespcardiol.org

LA PROTEÍNA C REACTIVA: ORIGEN

La inflamación produce múltiples respuestas distantes del lugar corporal donde se presenta. Muchos de estos cambios están acompañados de las llamadas proteínas reactivas de fase aguda (que acompañan tanto respuestas inflamatorias crónicas como agudas). La PCR es un reactante de fase aguda no específico de enfermedad que ha sido tradicionalmente empleado para detectar lesiones agudas, infecciones e inflamaciones, así como para evaluar la actividad de las enfermedades inflamatorias. Esta proteína se produce fundamentalmente en el hígado con el control de las citocinas, en especial de la interleucina-6, que es el polipéptido usado como señal celular producida por células activadas, generalmente macrófagos, y originada en el sitio patológico. La PCR, así llamada por su capacidad de precipitar el polisacárido C de *Streptococcus pneumoniae*, fue la primera proteína de fase aguda descrita y es un buen marcador sistémico de inflamación y daño tisular.

MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LA PCR

Las concentraciones basales de PCR se dividen en tercios en la población; < 1, 1-3 y > 3 mg/l. Es en estos valores, previamente considerados «normales», donde las concentraciones de proteína C parecen tener valor predictivo. El refinamiento de las técnicas de laboratorio para detectar PCR (PCR ultrasensible) permite poner de manifiesto la inflamación de bajo grado asociada a la enfermedad vascular. Esto no está implementado en muchos laboratorios en la actualidad, que continúan proporcionando sólo valores > 3 mg o incluso especifican sólo el resultado «negativo» (valores cualitativos en relación con el punto de corte). Los viejos métodos analíticos estaban diseñados para detectar sólo concentraciones elevadas (> 8 mg/l).

GUÍAS CLÍNICAS Y PCR

En unas guías clínicas publicadas sobre «Marcadores de inflamación y enfermedad cardiovascular»⁸ se indicó que las concentraciones de corte de PCR de <

1, 1-3 y > 3 mg/l correspondían a tasas de riesgo de eventos vasculares futuros bajo, moderado y alto, respectivamente. Se aconsejó la determinación de 2 muestras separadas por al menos 2 semanas. Esto es así porque la PCR se suele normalizar 2 semanas después del cese de la inflamación. Las concentraciones > 10 mg/l deben ser repetidas para descartar cualquier inflamación aguda y, en caso de ser persistentes, considerar una etiología no cardiovascular. En el estudio de Zarauza et al⁷ cabe destacar que, como se deduce de los datos presentados, prácticamente todos los pacientes presentaban cifras < 10 mg/l.

FACTORES QUE ALTERAN LAS CONCENTRACIONES DE PCR

Las concentraciones de PCR pueden modificarse por múltiples características del paciente o por diferentes tratamientos. Fármacos como las estatinas, los fibratos, la niacina y los antiagregantes, así como la pérdida de peso y el ejercicio, han demostrado ser eficaces para reducir las concentraciones de PCR. Por otra parte, fármacos como las estatinas, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, entre otros, han mostrado eficacia para reducir las recurrencias de FA. Parte de este posible efecto antiarrítmico podría ser explicado a través de su actividad antiinflamatoria. Por desgracia, en el estudio de Zarauza et al⁷ no se recogen los tratamientos concomitantes, por lo que desconocemos si las diferencias basales en ellos pudieron influir en las concentraciones de PCR y, por qué no, en el mantenimiento del ritmo sinusal.

INFLAMACIÓN EN LA GÉNESIS Y LA PERSISTENCIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

En estudios recientes se señala la presencia de un nexo entre los procesos inflamatorios y el desarrollo de la FA. La inflamación puede no ser solamente una respuesta al proceso arrítmico subyacente, sino una parte integral de éste (fig. 1).

El primer estudio que demostró la presencia de inflamación en pacientes con FA fue el de Frustaci et al⁴. En las biopsias de 12 pacientes con FA aislada estos autores observaron la presencia de infiltrados inflamatorios, necrosis y fibrosis frente a las biopsias normales de un grupo de pacientes control. En 2001, Chung et al⁹, mediante un diseño de casos y controles, evaluaron retrospectivamente la PCR en 131 pacientes con arritmias auriculares. La PCR se asoció con un aumento del doble de arritmias auriculares, después de su ajuste con múltiples variables de confusión ($p < 0,001$). Sin embargo, en este artículo no se indica si la inflamación es la causa o la consecuencia de la FA. Estos mismos autores demostraron que las concentraciones de PCR eran significativa-

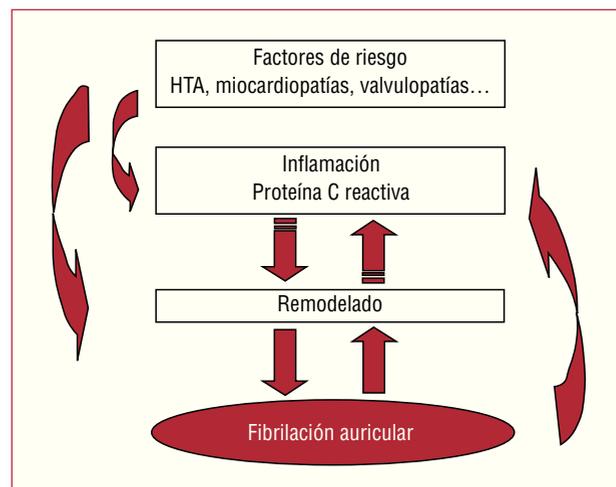


Fig. 1. Papel de la inflamación en la fibrilación auricular: ¿marcador, productor o ambos? Podría ocurrir tanto que el inicio de la fibrilación auricular activase directamente una inflamación o bien que la inflamación promoviera el comienzo y la perpetuación. Sin embargo, ambos mecanismos pueden estar interrelacionados. HTA: hipertensión arterial.

mente más altas en pacientes con FA paroxística o crónica que en los controles y, además, que las concentraciones eran más altas en el grupo con FA crónica que en el de FA paroxística. Asimismo, la FA es una complicación frecuente tras la cirugía cardíaca. Tras la realización de un *bypass* cardiopulmonar, las concentraciones de los marcadores inflamatorios y los complejos de complemento-PCR aumentan, con un pico en el segundo y tercer días poscirugía que coincide con el pico de incidencia de FA. Sin embargo, esta asociación puede ser inespecífica y simplemente reflejar la reacción a la fase aguda del estrés hemodinámico y quirúrgico¹⁰.

CLASIFICACIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR, INFLAMACIÓN Y PCR

Las teorías fisiopatológicas de la FA incluyen que ésta sea iniciada por un aumento del automatismo en focos ectópicos, aislados o múltiples, generalmente en relación con las venas pulmonares o con el desarrollo de múltiples circuitos de reentrada en las aurículas. El sustrato anatómico se refiere a la arquitectura auricular (fibrosis, necrosis, infiltrados, etc.) y el sustrato electrofisiológico se refiere a la heterogeneidad de la aurícula (acortamiento del período refractario, pérdida de la adaptación a la frecuencia, enlentecimiento de la velocidad de conducción auricular, etc.).

Los eventos moleculares y celulares que conducen al remodelado auricular con fibrosis, característico de la FA, parecen comprender alteraciones hemodinámicas, metabólicas, oxidativas e inflamatorias que actuarían en concierto con factores genéticos. Se han encontrado isoformas de la miosina, fibrosis y evidencia de daño oxidativo mediado por radicales libres en la aurícula de pa-

cientes con FA. Podría ocurrir tanto que el inicio de la FA activase directamente la inflamación como que la inflamación promoviera el comienzo y la perpetuación de la FA. Sin embargo, ambos mecanismos pueden estar interrelacionados. La activación auricular rápida, provocada por un foco automático en la vena pulmonar, puede producir el inicio de la apoptosis en los miocitos auriculares. Este daño puede inducir una respuesta inflamatoria que sería, por tanto, la causa del remodelado estructural y favorecería el mantenimiento de la FA. Por otra parte, la presencia de inflamación sistémica con concentraciones elevadas de PCR puede predisponer a los pacientes a desarrollar FA. La activación local del complemento, mediada por la PCR ligándose a los componentes fosfolipídicos de las células dañadas y a patógenos extraños, amplificaría la inflamación local. La PCR también induce la secreción de citocinas, como la MCP-1, y la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales, e incorpora directamente a monocitos a través de un receptor para la PCR. La PCR, además, sensibiliza las células endoteliales para la histólisis por células T infiltrantes.

En pacientes con FA, el desbalance entre la perfusión y las demandas metabólicas puede conducir a isquemia de los miocitos auriculares, cambios estructurales microscópicos y taquicardiomiopatía auricular. Las adaptaciones del corazón a la frecuencia, conocidas como remodelado metabólico, eléctrico, contráctil y anatómico, se encuentran presentes en pacientes con FA y es tentador hipotetizar que la inflamación puede estar implicada, al menos en parte, en este proceso. La FA genera más FA y las asociaciones positivas con marcadores inflamatorios y la duración de la FA indican que la inflamación puede ser el mediador de este mecanismo. Por analogía con el papel de la PCR en la cardiopatía isquémica, la PCR no sería sólo un marcador de inflamación, sino que también desempeñaría un papel activo en su fisiopatología. Y lo opuesto, la PCR puede ser una consecuencia más que una causa en la fisiopatología. Los estudios epidemiológicos pueden identificar asociaciones, pero no pueden establecer la causalidad o los mecanismos. La PCR como marcador se ha propuesto que podría ser útil para evaluar la actividad de la FA y abre la puerta a nuevas intervencio-

nes farmacológicas moduladoras del riesgo asociado con el aumento de esta proteína.

PCR Y FIBRILACIÓN AURICULAR, ÉXITO DE LA CARDIOVERSIÓN Y RECURRENCIAS POSTERIORES

En distintos estudios, casi todos publicados muy recientemente, se han analizado las concentraciones de PCR en pacientes que recibieron cardioversión eléctrica por FA (tabla 1)^{6,11-15}. Psychari et al¹⁶ analizaron las concentraciones de la proteína C y la interleucina-6 en relación con el tamaño auricular izquierdo y la duración de los episodios en pacientes con FA y, a diferencia de Zarauza et al⁷, sí encontraron correlación con estos parámetros. La PCR fue un predictor independiente de FA, al compararlo con pacientes-control, y estuvo correlacionada positivamente con el tamaño auricular y las concentraciones de interleucina-6 y de forma negativa con la función ventricular izquierda. Las concentraciones de interleucina-6 estuvieron positivamente relacionadas con la duración de la FA antes de la cardioversión. La relación entre las concentraciones de la PCR y la interleucina-6 con el tamaño auricular izquierdo y la duración de la FA pueden indicar que la inflamación puede participar en el proceso de remodelado auricular. En un estudio de 106 pacientes con FA cardiovertida en el que se analizaron las concentraciones de PCR y las recurrencias⁶ con un seguimiento de 140 ± 144 días, las concentraciones de PCR fueron un predictor independiente de recurrencia de FA (*odds ratio* [OR] = 5,30; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,46-11,5).

Sin embargo, no todos los estudios han demostrado la capacidad predictora de recurrencias de FA poscardioversión. Así, Conway et al¹¹ analizaron las concentraciones de PCR, interleucina-6, activación plaquetaria, daño endotelial, factor tisular y fibrinógeno en 54 pacientes. Las concentraciones de la PCR fueron predictoras del éxito agudo de la cardioversión (pacientes con éxito 2 mg/l y sin éxito 3,2 mg/l; $p = 0,04$), pero no tuvieron capacidad predictora del resultado a los 2 meses poscardioversión (en pacientes con FA, 0,29 mg/l, y en pacientes con ritmo sinusal, 2 mg/l; $p =$

TABLA 1. Concentraciones de proteína C reactiva y recurrencia de la fibrilación auricular en distintas series

Autor y referencia bibliográfica	Año de publicación	PCR grupo Recurrencia, FA mg/l	PCR grupo mantiene RS, mg/l	p	<i>Odds ratio</i>
Cosgrave et al ¹²	2005	21,6	24	0,710	–
Acevedo et al ¹³	2005	12 ± 18	5 ± 1,5	0,030	–
Watanabe et al ⁶	2005	1,3 ± 1,7	0,3 ± 0,2	0,005	5,3 (IC del 95%, 2,46-11,5)
Wazni et al ¹⁴	2005	3,95	1,81	0,002	–
Malouf et al ¹⁵	2005	10,7 ± 13,7	6,0 ± 15,8	0,036	2,19 (IC del 95%, 1,05-4,55)
Conway et al ¹¹	2004	2,9	2	0,057	0,34 (IC del 95%, 0,11-1,03)

FA: fibrilación auricular; IC: intervalo de confianza; PCR: proteína C reactiva; RS: ritmo sinusal.

0,07). El resto de los parámetros analizados no tuvo capacidad predictora inicial ni a los 2 meses. Tampoco en el estudio de Zhang et al¹⁷ las concentraciones de PCR poscirugía sirvieron para distinguir a los pacientes con y sin FA. En este mismo estudio, las estatinas sí tuvieron capacidad de reducir la FA de forma independiente de las concentraciones de PCR. Asimismo, en un estudio de Cosgrave et al¹² realizado en 81 pacientes con FA que recibieron cardioversión eléctrica, los valores de PCR no sirvieron para discriminar el éxito agudo de la cardioversión y tampoco la recurrencia de la FA a los 2 meses. En el estudio de Zarauza et al⁷ llama la atención que las concentraciones de PCR no fueran diferentes en el grupo de fracaso agudo de la cardioversión eléctrica frente al grupo con éxito. Y esto, pese a que la FA era de mucha mayor duración (en algunos pacientes posiblemente superiores a 2 años). Ello nos debe hacer pensar en la supuesta utilidad como marcador de «actividad» inflamatoria, así como la necesidad de conocer individualmente los cambios evolutivos de la PCR, si es que hay.

Dernellis et al¹⁸ presentaron un estudio aleatorizado diseñado para evaluar la hipótesis de que la terapia antiinflamatoria disminuiría la recurrencia de FA en pacientes tratados en una fase temprana de la enfermedad. Demostraron que los pacientes que recibieron metilprednisolona tras su primer episodio de FA persistente sintomática presentaron menos recurrencias, lo cual se correlacionó con menores concentraciones plasmáticas de PCR. Las concentraciones medias de PCR durante el seguimiento se correlacionaron con el riesgo de recurrencia de la FA y, lo más importante, los pacientes de distintos grupos con similares concentraciones de PCR tenían también tasas parecidas de recurrencia de FA, lo que apoyaba el concepto de que son los efectos antiinflamatorios los que disminuyen la recurrencia. Estos mismos autores también publicaron un estudio¹⁹ en 80 pacientes en el que observaron el efecto de atorvastatina en la reducción de la proteína C y, a la vez, de la FA paroxística. En este estudio aleatorizado consiguieron controlar los episodios en un 65% del grupo tratado frente a sólo un 10% del grupo placebo. Las concentraciones basales de la PCR eran de 6,4 mg/l en el grupo placebo y de 5,8 mg/l en el grupo atorvastatina. Tras el tratamiento, el grupo placebo tenía unos valores de 6,1 mg/l y el grupo atorvastatina de 2,8 mg/l ($p = 0,001$). También hay estudios que sugieren que los inhibidores de la angiotensina pueden reducir la FA basándose en un mecanismo antiinflamatorio²⁰.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los hallazgos deben ser interpretados cuidadosamente debido a las limitaciones inherentes al diseño, que pueden incluir un sesgo de selección y factores de confusión conocidos y aún desconocidos. La prueba

de causalidad evidentemente no puede ser demostrada. Además, muchos estudios, como el presente, están basados en medidas basales únicas de PCR que pueden no reflejar el proceso inflamatorio a lo largo del tiempo. Otra limitación es la falta de datos de parámetros de inflamación en los pacientes antes del comienzo de la FA. Los datos actuales no permiten afirmar si la inflamación es un mediador o un perpetuador de la FA, es decir, si es un epifenómeno o una vía causal. La asociación de la PCR con factores de riesgo metabólico puede proporcionarle de forma indirecta parte de su valor predictivo y no clarifica estrategias de tratamiento.

UTILIDAD CLÍNICA

Estudios como el presente, por el que debemos felicitar a los autores, nos proporcionarán muchos marcadores potenciales candidatos para ser analizados de forma sistemática en la evaluación de los pacientes en el futuro. La estratificación de riesgo es importante si nos dirige a encauzar la terapia y los recursos hacia los grupos con mayor beneficio. La utilidad clínica de la medida de la PCR se deberá medir sobre la base de que nos permita elaborar una estrategia, farmacológica o no, de prevención de la FA. Para esto debe aclararse si la inflamación por sí misma es un factor de riesgo modificable y podría ser la base para el desarrollo de nuevas terapias para los pacientes con FA.

IMPLICACIONES CLÍNICAS Y CONCLUSIONES

La PCR podría no ser sólo un marcador de inflamación en pacientes con FA, sino desempeñar un papel activo en su fisiopatología. Por otra parte, la PCR puede ser una consecuencia, más que una causa, en la fisiopatología relacionada con la FA. Los estudios epidemiológicos pueden identificar la asociación, pero no pueden establecer la causalidad, ya que esto requiere otras investigaciones clínicas. La determinación de la actividad inflamatoria en la FA mediante un marcador sencillo nos abriría nuevas puertas hacia una intervención farmacológica que modulara esta inflamación (aspirina, estatinas, fibratos, bloqueadores de la angiotensina, etc.).

BIBLIOGRAFÍA

1. González M, Ruiz Ros JA, Pérez-Paredes M, Lozano ML, Giménez DM, Martínez-Corbalán F, et al. Efecto de la administración precoz de pravastatina en los valores de proteína C reactiva y de interleucina 6 en la fase aguda del infarto de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:916-23.
2. Sanchis J, Bodi V, Llacer A, Facila L, Martínez-Brotons A, Insa L, et al. Relación de los valores de proteína C reactiva con los ha-

- lazgos angiográficos y los marcadores de necrosis en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:382-7.
3. Engelmann M, Hastrup Svendsen J. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2005;26:2083-92.
 4. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96:1180-4.
 5. Anderson JL, Allen Maycock C, Lappé D, Crandall B, Horne B, Bair T, et al. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2004;94:1255-9.
 6. Watanabe E, Arakawa A, Uchiyama T, Kodama I, Hishida H. High sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after cardioversion. *Int J Cardiol.* 2005 Jun 16; [Epub ahead of print].
 7. Zarauza J, Rodríguez MJ, Fariñas C, Hernando JP, Ceballos B, Gutiérrez B, et al. Relación entre concentraciones de proteína C reactiva y recurrencia precoz de la fibrilación auricular tras cardioversión eléctrica. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:125-9.
 8. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for health-care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511.
 9. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104:2886-91.
 10. Bruins P, Te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, Van Hardevelt FW, De Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation.* 1997;96:3542-8.
 11. Conway D, Buggins P, Hughes E, Lip G. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion and persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2004; 94:508-10.
 12. Cosgrave J, Foley BJ, Bahadur K, Bennet K, Crean P, Walsh MJ. Inflammatory markers are not associated with outcomes following elective external cardioversion. *Int J Cardiol.* 2005 Oct 27; [Epub ahead of print].
 13. Acevedo M, Corbalan R, Braun S, Pereira J, Navarrete C, González I. C-reactive protein and atrial fibrillation: «evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia». *Int J Cardiol.* 2005 Jun 25; [Epub ahead of print].
 14. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, Shaaraoui M, Chung MK, Almahameed S, et al. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart.* 2005;91:1303-5.
 15. Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, Rosales AG, Davison DE, Murali NS, et al. High sensitivity C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1284-7.
 16. Psychari S, Apostolou T, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos D. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2005;95:764-7.
 17. Zhang H, Heerdt PM, Park B, Fleisher M, Thaler HT. Statin use is associated with a reduction in atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery independent of C-reactive protein. *Chest.* 2005; 128:3421-7.
 18. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentration during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2004;25:1100-7.
 19. Dernellis J, Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2005;150:1064e7-1064e12.
 20. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung TK, Thorin E, Nattel S. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and independent pathways. *Cardiovasc Res.* 2003;60:315-25.