

Nuevos datos sobre el valor pronóstico de los marcadores inflamatorios en pacientes con síndrome coronario agudo

New Data on the Prognostic Value of Inflammatory Markers in Patients with Acute Coronary Syndrome

FERNANDO ALFONSO¹, JUAN SANCHÍS²

El estudio PACS (*Prognosis in Acute Coronary Syndromes*) fue realizado en 1.500 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (SCASEST) atendidos en 11 unidades coronarias de la Argentina desde enero de 2000 a mayo de 2002. (1, 2) El objetivo de este estudio prospectivo y multicéntrico fue establecer el valor pronóstico de diferentes biomarcadores en la estratificación de riesgo de estos pacientes. (1, 2) En el estudio de Hirschson Prado y colaboradores (3) que se publica en este número de la *Revista Argentina de Cardiología* se analizó específicamente si el nivel de glóbulos blancos (GB) al ingreso se relaciona con la complejidad de las lesiones coronarias y con el pronóstico de los pacientes con SCASEST. Del total de los pacientes con SCASEST incluidos en el subestudio PACS angiográfico, los autores incluyeron para su análisis 580 pacientes con una coronariografía precoz (mediana tiempo de 48 horas) y un recuento de GB dentro de las 24 horas del ingreso. La población estudiada se dividió atendiendo a los percentiles de GB (< 7.700 , entre 7.700 y 11.500 y $> 11.500/\text{mm}^3$). Se encontró que los pacientes con nivel superior de GB tenían más frecuentemente placas complicadas y trombo visible en la angiografía y también mayor extensión de enfermedad coronaria. Además, a los 6 meses de seguimiento, la incidencia del evento adverso combinado de muerte o infarto de miocardio fue del doble en estos pacientes. (3) Los resultados de este estudio demuestran que en los pacientes con SCASEST la elevación de GB al ingreso se asocia no solo con lesiones coronarias más complejas, sino también con peor pronóstico a mediano plazo.

Estos resultados son muy relevantes; en primer lugar, por la sencillez de la propuesta de estudiar los GB al ingreso en los pacientes con SCASEST y, en segundo lugar, por sus importantes implicaciones. (3) Además, el estudio genera muchas reflexiones de interés. (3) Como en cualquier estudio observacional, sería importante conocer si la población seleccionada para este análisis

difiere de la población general del estudio PACS para poder garantizar la validez externa de los hallazgos. Es probable que solo se seleccionaran para coronariografía precoz a los pacientes más graves y también que en ellos se hubieran realizado estudios analíticos más completos. El análisis descripto permite realizar una mejor estratificación del riesgo en los pacientes más graves, pero no conocemos su utilidad real en la población general de pacientes con SCASEST. Una limitación del estudio es que el bajo número de eventos impide un análisis aislado de la mortalidad, que es el evento que más se relaciona con la elevación de GB en pacientes con infarto agudo de miocardio. Por otra parte, no sabemos si los GB u otros marcadores inflamatorios más tardíos se mantuvieron elevados durante un cierto tiempo, lo que también podría condicionar un pronóstico más adverso. Además, la elevación de los GB al ingreso se asoció con lesiones angiográficamente más complejas y con enfermedad coronaria más extensa. Estos dos factores ya condicionan un peor pronóstico de los pacientes. Aunque el peor pronóstico podría deberse simplemente a estas características anatómicas más desfavorables, el análisis multivariado realizado por los autores nos orienta a que, en realidad, el pronóstico adverso podría ser más bien la expresión de una afectación inflamatoria mayor. De hecho, la clave sobre el posible valor diagnóstico y pronóstico de la elevación precoz de los GB en los pacientes con SCASEST reside en establecer si este marcador analítico constituye un predictor pronóstico *independiente* o si, en realidad, depende de su asociación con otros marcadores de riesgo. En este estudio el número inicial de GB tenía un valor pronóstico adicional a las variables clínicas convencionales pero no lograba ser identificado como un predictor independiente de eventos adversos cuando en el modelo estadístico se incluían otras variables analíticas. (3) Esto es importante ya que en este estudio los pacientes con niveles más altos de GB al ingreso también tenían niveles más altos de proteína

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:386-389. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i5.3146>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2013;81:408-414. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i5.1807>

Dirección para separatas:

Fernando Alfonso. Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, IIS-IP, Universidad Autónoma de Madrid, c/ Diego de León 62. Madrid 28006. España

¹ Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España

² Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Departamento de Medicina. Universitat de València. Valencia, España

C reactiva (PCR) y de troponinas. (3) Sin embargo, es especialmente interesante que en el subgrupo preespecificado de pacientes con PCR elevada (> 3 mg/dl), el recuento de GB sí permitía obtener una mejor estratificación pronóstica. (3) Finalmente, también sería muy interesante conocer si en este contexto la revascularización coronaria o la administración de tratamiento farmacológico coadyuvante específico (especialmente antiplaquetarios y estatinas) lograba mejorar la evolución de los pacientes con mayor riesgo.

DIFERENTES PERSPECTIVAS SOBRE LA INFLAMACIÓN VASCULAR

La inflamación tiene un papel trascendental en el proceso de la aterosclerosis coronaria, tanto en sus fases iniciales como en las complicaciones que ocurren en fases más avanzadas. (4-7) Así, podemos estudiar la inflamación vascular desde el mismo comienzo del daño endotelial, pero también cuando se produce una complicación trombótica en una placa aterosclerótica madura. De forma similar podemos estudiar el estado inflamatorio a nivel sistémico. Finalmente, en los pacientes en los que el SCA ha condicionado una necrosis cardíaca, podemos analizar la inflamación a nivel miocárdico. (4-7)

A nivel de la pared vascular, cualquier agresión inicial sobre el endotelio vascular aumenta la adherencia de leucocitos y su activación *in situ*. (4-7) El proceso se autorregula por la liberación local de moléculas de adhesión, factores quimiotácticos y citocinas proinflamatorias que eventualmente terminan por favorecer el desarrollo inicial de la placa de ateroma. (4-7) Por otro lado, existen sólidos datos que demuestran el papel fundamental de la inflamación como desencadenante de las complicaciones trombóticas en pacientes con placas vulnerables maduras. Actualmente, las nuevas técnicas de imagen intracoronaria ya nos permiten identificar directamente diferentes sustratos anatómopatológicos en los pacientes con SCA. (8) Así, la presencia de una placa rota con trombo asociado es más frecuente en los pacientes con SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) que en los pacientes con SCASEST. (8) Además, en algunos pacientes con SCA se produce una erosión en una placa fibrosa en lugar de la rotura clásica de un fibroateroma de cápsula fina. (9) Curiosamente, datos recientes sugieren que este diferente sustrato anatómico culpable también se asocia con patrones inflamatorios y trombóticos diferenciados. (9, 10) Así, los pacientes con erosión de una placa fibrosa tienen niveles más altos de mieloperoxidasa sérica y, por lo tanto, un patrón inflamatorio diferente del encontrado en aquellos con rotura de placa. (9) De forma similar, en los pacientes con erosión de placa el trombo intracoronario asociado está constituido fundamentalmente por agregados plaquetarios y es mucho menos rico en fibrina. (10) De hecho, algunas técnicas, como la tomografía de coherencia óptica, incluso nos permiten ver directamente los cúmulos

de macrófagos en las placas de los pacientes con SCA. (11) A su vez, la importancia de la inflamación a nivel sistémico ha quedado bien definida por la elevación de innumerables biomarcadores inflamatorios y también por la demostración de múltiples placas rotas en forma simultánea en diferentes lechos coronarios. (4-7) Finalmente, la propia necrosis miocárdica también produce una reacción inflamatoria intensa. (4-7) En los pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio los neutrófilos llegan precozmente al miocardio dañado, pero luego son los macrófagos –derivados de los monocitos intravasculares– los que anidan en la zona liberando localmente sustancias tóxicas y favoreciendo la producción de colágeno. Aunque los monocitos llegan más tarde, su efecto es más duradero y liberan diversas sustancias proinflamatorias entre las que se destaca la interleucina 6, que estimula la producción de PCR hepática. (4-7) Como sabemos, la PCR es el marcador inflamatorio más estudiado en la patología cardiovascular. (1-7)

A pesar de la abrumadora evidencia que demuestra el papel fisiopatológico de la inflamación en la génesis de los SCA, debemos recordar que la mayoría de las estrategias terapéuticas dirigidas específicamente contra la cascada inflamatoria en estos pacientes (esteroides, anticuerpos anticomplemento o antilinfocitos, etc.) no han logrado los resultados esperados. (4-7) A raíz de estos datos, algunos investigadores sugieren que la leucocitosis sería más un marcador que un agente causal en este proceso. (5) Sin embargo, estudios más recientes enfatizan en la importancia de identificar nuevas dianas terapéuticas que se centren en el nexo fisiopatológico que relaciona la inflamación vascular con las vías de la activación plaquetaria y la trombosis. (12)

ESTUDIOS PREVIOS

La importancia de la leucocitosis como parámetro inflamatorio se ha estudiado tanto en los pacientes con SCACEST como en los que sufren un SCASEST. (4-7) En pacientes con SCACEST la respuesta leucocitaria clásicamente se ha interpretado como un reactante de fase aguda disparado por la agresión isquémica, pero también muy relacionado con la alteración de la perfusión microvascular y con la extensión de la necrosis. (13-16) El daño microvascular parece estar determinado, al menos en parte, por la acumulación local de neutrófilos en el miocardio necrótico. (15, 16) Sin embargo, los leucocitos también parecen desempeñar un papel crucial en el proceso reparativo posterior. (13-16) Múltiples estudios han demostrado que la cifra de GB al ingreso se asocia con la mortalidad de los pacientes con SCACEST tanto a corto como a largo plazos. (13-16) En pacientes con infarto de miocardio, la leucocitosis inicial también se ha asociado con la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva, mientras que la monocitosis periférica se ha relacionado fundamentalmente con disfunción ventricular y con el desarrollo de aneurismas. (15) Aunque la cifra total

de GB es un determinante pronóstico fundamental en estos pacientes, hay estudios que sugieren que la neutrofilia y la linfopenia tienen implicaciones pronósticas diferenciadas. (13, 16) De hecho, algunos investigadores han sugerido emplear el cociente neutrófilos/linfocitos por obtener una rentabilidad mayor en los estudios pronósticos. (16)

En pacientes con SCACEST tratados con angioplastia primaria, un estudio de la Clínica Mayo (14) sugirió que la leucocitosis predecía la presencia de una oclusión completa en la arteria responsable, un tamaño mayor del infarto y una evolución clínica peor. En este estudio la leucocitosis no se asociaba con el grado de reperfusión epicárdica o miocárdica tras la intervención. Sin embargo, Mariani y colaboradores (15) demostraron, también en pacientes tratados con angioplastia primaria, que el pico de neutrófilos y de monocitos se asociaba con mejor *blush* miocárdico y con una resolución más precoz de la elevación del segmento ST. En este estudio, los neutrófilos, pero no los monocitos, se asociaron con el pico de CPK. Además, tanto el valor de los monocitos como el grado de perfusión miocárdica se asociaron con la recuperación de la función ventricular a los 6 meses de seguimiento. (15) Finalmente, Núñez y colaboradores (16) encontraron, en una serie de 515 pacientes consecutivos con SCACEST, que una cifra elevada de GB al ingreso ($> 10.000/\text{mm}^3$) era un predictor independiente de mortalidad que, de hecho, duplicaba la mortalidad a los 3 años de seguimiento.

El valor de la leucocitosis inicial en pacientes con SCACEST también se ha estudiado. (17-21) En estos pacientes, como la necrosis miocárdica es menor o incluso inexistente, la leucocitosis puede permitir una estimación mucho más fiel del componente inflamatorio primario a nivel vascular. (17-21) Estudios clásicos demostraron una asociación entre la leucocitosis al ingreso y el pronóstico de estos pacientes. (17, 18) Sin embargo, en estos estudios iniciales el valor de la leucocitosis no fue ajustado por la presencia de los factores de riesgo clásicos ni por otras variables potencialmente confundidoras. (17, 18) Por ejemplo, la presencia de leucocitosis ha sido mucho más frecuente en fumadores, y este hallazgo también se confirma en el estudio de Hirschson Prado y colaboradores que aquí comentamos. (3) Estudios más recientes se han centrado en analizar si la leucocitosis es un predictor pronóstico independiente. En una serie de 634 pacientes con SCACEST, Sanchís y colaboradores (19) demostraron que la leucocitosis era un predictor independiente de mortalidad, incluso tras ajustar por los valores máximos de troponina. El valor pronóstico de los leucocitos se circunscribió al subgrupo de pacientes con infarto de miocardio, definido por la elevación de troponina, dato que sugiere que la necrosis miocárdica podría ser el principal estímulo para la elevación de los GB, aunque la inflamación vascular también debe ser mayor en los pacientes con infarto. En cualquier caso, parece que se requiere un grado elevado de inflamación en el vaso y/o en el área de necrosis miocárdica, como

ocurre en el infarto agudo de miocardio y menos en la angina inestable, para que tenga repercusión en el recuento sistémico de GB. (19) En este sentido, se echa de menos en el presente estudio de Hirschson Prado y colaboradores un análisis separado de los subgrupos de pacientes con troponina elevada y normal. Por otra parte, Sánchez y colaboradores (20) sugirieron que el componente inflamatorio era especialmente marcado en los pacientes diabéticos con SCACEST. En estos pacientes, el número de leucocitos pero también la PCR y el fibrinógeno eran predictores independientes de mortalidad cardiovascular. En este estudio tampoco existió correlación entre estos marcadores séricos de inflamación (incluyendo la leucocitosis) y la elevación de troponinas, lo que podría indicar que la inflamación no se justificaba simplemente por la necrosis miocárdica. (20) Finalmente, en un amplio estudio que incluyó un total de 4.329 pacientes con SCA tratados con angioplastia (75% SCACEST) la mortalidad al año estaba directamente relacionada con la tasa de leucocitos al ingreso. (21) Curiosamente, en el análisis multivariado la tasa de leucocitos, pero no la PCR, se identificó como un predictor independiente de mortalidad. Además, el valor pronóstico de la leucocitosis se confirmaba tanto en pacientes con SCACEST como en aquellos con SCACEST. Y asimismo, la leucocitosis se asoció con la mortalidad tardía, incluso en los pacientes que recibían tratamiento con estatinas.

CONSIDERACIONES FINALES

El recuento de GB al ingreso es una variable sencilla, barata y universalmente disponible. Todavía no sabemos si en los pacientes con SCA la leucocitosis debe considerarse como causa, efecto o como un simple marcador del proceso fisiopatológico subyacente. Queda pendiente por establecer si la capacidad de predecir el pronóstico en los pacientes con SCACEST puede mejorar con la incorporación de este simple parámetro analítico a las escalas de riesgo convencionales y a los algoritmos diagnósticos y terapéuticos que utilizamos en la práctica clínica diaria. Como ejemplo muy ilustrativo de este concepto, debemos recordar que las implicaciones pronósticas de la PCR no solo están bien establecidas, sino que, además, son independientes de otros marcadores pronósticos clásicos. Sin embargo, la incorporación de la PCR a las escalas de riesgo convencionales no ha logrado mejorar de forma significativa nuestra capacidad de predicción de eventos adversos en el seguimiento. Por este motivo, su uso de rutina en la práctica clínica todavía no se ha consolidado y su empleo continúa relegado a fines de investigación. (22)

Hacen falta, por lo tanto, nuevos estudios que nos permitan conocer mejor el posible valor pronóstico de la determinación precoz de los GB en pacientes seleccionados con SCACEST. Tras la amplia expectación generada en la literatura por las implicaciones de la inflamación –tanto a nivel local como sistémico– en el desarrollo del SCA, no podemos dejar pasar esta

nueva oportunidad para establecer definitivamente el valor de este parámetro, tan sencillo y humilde, pero al mismo tiempo potencialmente tan importante, como lo demuestra el estudio de Hirschson Prado y colaboradores, (3) en el pronóstico de los pacientes con SCASEST.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez De Arenaza D, Bahit C, Dadone J. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:859-66. <http://doi.org/dgjp8>
2. Navarro Estrada JL, Gabay JM, Alvarez J, Szejfman C, Matas CR, Farrás A, et al. Relation of C-reactive protein to extent and complexity of coronary narrowing in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. A prospective cohort study. *Coron Artery Dis* 2004;15:477-84. <http://doi.org/fmj5h4>
3. Hirschson Prado A, Navarro Estrada JL, Dominé E, Merlo P, Vázquez G, Botto F, et al. Recuento de glóbulos blancos como predictor de hallazgos angiográficos y eventos clínicos en los síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del segmento ST. Subanálisis del estudio PACS angiográfico. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:408-414. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i5.1807>
4. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72. <http://doi.org/nmm>
5. Bodí V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Minana G, Benet I, et al. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: Unraveling the thread. *Am Heart J* 2008;156:1065-73. <http://doi.org/fhcmv>
6. Brasier AR. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signaling pathway mediating vascular inflammation. *Cardiovasc Res* 2010;86:211-8. <http://doi.org/dq5j4s>
7. Christia P, Frangogiannis NG. Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2013;97:271-81.
8. Alfonso F, Virmani R. New morphological insights on coronary plaque rupture: bridging the gap from anatomy to clinical presentation? *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:83-6. <http://doi.org/dhv876>
9. Ferrante G, Nakano M, Prati F, Niccoli G, Mallus MT, Ramazzotti V, et al. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study. *Circulation* 2010;122:2505-13. <http://doi.org/bh58qd>
10. Sato Y, Hatakeyama K, Yamashita A, Marutsuka K, Sumiyoshi A, Asada Y. Proportion of fibrin and platelets differs in thrombi on ruptured and eroded coronary atherosclerotic plaques in humans. *Heart* 2005;91:526-30. <http://doi.org/bwpgsd>
11. Alfonso F, Sandoval J, Cárdenas A, Medina M, Cuevas C, Gonzalo N. Optical coherence tomography: from research to clinical application. *Minerva Med* 2012;103:441-64.
12. Alfonso F, Angiolillo DJ. Targeting p-selectin during coronary interventions: the elusive link between inflammation and platelets to prevent myocardial damage. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2056-9. <http://doi.org/nmn>
13. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-43. <http://doi.org/bd9pqr>
14. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, Costantini CO, Mehran R, Garcia E, et al. Relation between leucocyte count, myonecrosis, myocardial perfusion, and outcomes following primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2007;99:1067-71. <http://doi.org/fsfk7x>
15. Mariani M, Fétiveau R, Rossetti E, Poli A, Poletti F, Vandoni P, et al. Significance of total and differential leucocytes count in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2006;27:2511-5. <http://doi.org/cfphxx>
16. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:747-52. <http://doi.org/ddnc5c>
17. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001;87:636-9. <http://doi.org/bn97tt>
18. Mueller C, Neumann FJ, Perruchoud AP, Buettner HJ. White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularisation. *Heart* 2003;89:389-92. <http://doi.org/crcs6q>
19. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bertomeu V, Consuegra L, Bosch MJ, et al. Prognostic usefulness of white-blood cell count on admission and one-year outcome in patients with non-ST elevation acute chest pain. *Am J Cardiol* 2006;98:885-9. <http://doi.org/c6hv5b>
20. Sanchez PL, Morinigo JL, Pabon P, Martin F, Piedra I, Palacios IF, et al. Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2004;90:264-9. <http://doi.org/b64jkh>
21. Ndrepepa G, Braun S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, Schulz S, et al. Total leucocyte count, but not C-reactive protein, predicts 1-year mortality in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:651-8. <http://doi.org/cmz725>
22. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol* 2013;62:397-408. <http://doi.org/nmp>