

Valoración de la proteína C reactiva en pacientes con arteriopatía periférica. Modificaciones con tratamiento antiagregante

E. Puras-Mallagray, S. Cancer-Pérez, S. Luján-Huertas, M. Gutiérrez-Baz, M. Perera-Sabio, J.M. Alfayate-García, en nombre de los investigadores del estudio CRATER

EVALUATION OF C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE. MODIFICATIONS WITH ANTIPLATELET DRUG TREATMENT

Summary. Introduction. The determination of basal levels of C-reactive protein (CRP) is of help in cataloguing vascular risk in patients with symptomatic peripheral arterial disease (PAD). Aims. The aim of this study was to evaluate plasma levels of CRP in a cohort of patients with PAD and the effect of treatment with antiplatelet drugs (clopidogrel) on CRP levels, as well as to determine the relationship between CRP and the presence of metabolic syndrome (MS). Patients and methods. An observational, epidemiological, interventional prospective, multicentre study carried out on 1455 patients with PAD. Data analysed included patient records, clinical examination, Ankle brachial indexes and clinical analyses both at the beginning and after two months' treatment with clopidogrel. CRP was determined with the standard and ultrasensitive methods (n = 628 patients). Demographic data, cardiovascular risk factors and previous cardiovascular events were analysed by descriptive statistics. A t-test was used to analyse the continuous variables, the signed rank test was employed when the normality hypothesis was not satisfied and chi-squared was utilised for categorical variables. Results. Statistically significant differences were detected in the figures for CRP between the initial and final visits in patients with a basal CRP > 3 mg/L according to the ultrasensitive method (p = 0.001). No statistically significant differences existed in the CRP values for the population with MS. Conclusions. After two months' treatment, in patients with PAD, clopidogrel lowered levels of CRP in plasma when they had a basal value above 3 mg/L. There is no relation between the presence of MS and high basal levels of CRP in patients with PAD. [ANGIOLOGÍA 2005; 57: 5-18]

Key words. Cardiovascular risk. Clopidogrel. C-reactive protein. Inflammation. Metabolic syndrome. Peripheral vascular disease.

Unidad de Cirugía Vascular. Fundación Hospital de Alcorcón. Alcorcón, Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Enrique Puras Mallagray. Unidad de Cirugía Vascular. Fundación Hospital de Alcorcón. Budapest, 1. E-28922 Alcorcón (Madrid). E-mail: epuras@fhacorcon.es

© 2005, ANGIOLOGÍA

Introducción

La claudicación intermitente de las extremidades inferiores es la manifestación clínica más común de la arteriosclerosis obliterante o enfermedad arte-

rial periférica (EAP). Aunque corresponde a estados iniciales de la evolución de la enfermedad arterial obstructiva crónica, se necesita un buen control clínico para conseguir minimizar sus consecuencias mórbidas [1]. En sí misma,

la claudicación intermitente es una condición benigna en la que menos de un 5% de los pacientes requerirán alguna intervención de revascularización a 5 años [2]. Es importante señalar que los pacientes con arteriopatía de las extremidades inferiores tienen un alto riesgo de fallecer debido a algún accidente cardiovascular [2], el cual puede incrementarse hasta 15 veces en pacientes que han sufrido EAP durante mucho tiempo [3].

El tratamiento de la claudicación intermitente persigue, por un lado, la mejora de la sintomatología clínica y, por otro, la prevención de las complicaciones derivadas de la aterosclerosis sistémica [4-6], como son la aparición de accidentes isquémicos agudos en el territorio coronario y cerebrovascular, que son mucho más frecuentes en pacientes con arteriopatía periférica.

Existen diferentes tratamientos farmacológicos utilizados en pacientes con claudicación intermitente. Entre los empleados con mayor frecuencia destacan los agentes hemorreológicos, los antiagregantes plaquetarios, los prostanoídes, los fármacos relacionados con el metabolismo, y los vasodilatadores [5]. En concreto, el tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios como la aspirina [7], la ticlopidina [8] o el clopidogrel [9] han demostrado la capacidad de prevenir entre un 25 y un 35% la recurrencia de eventos cardiovasculares. El clopidogrel, análogo químico de la ticlopidina, demostró ser más potente y menos tóxico que ésta [10].

En el estudio CAPRIE se observó que el clopidogrel resultaba más efectivo que la aspirina (RRR 8,7%) en la pre-

vención de eventos como ictus isquémico, infarto de miocardio o muerte cardiovascular. De hecho, el subgrupo de pacientes con EAP incluidos en dicho estudio fue el que pareció alcanzar mayores beneficios, al lograr una reducción del riesgo relativo del 23,8% [9].

La presencia de factores de riesgo cardiovasculares (RCV) como el tabaco, la hipertensión arterial (HTA), la hiperlipemia o la diabetes influyen decisivamente en el desarrollo de la EAP [6,11]. Sin embargo, el conocimiento de las bases inflamatorias de la aterotrombosis ha permitido describir algunos marcadores como son la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno, cuya valoración podría contribuir a predecir tanto la aparición como la evolución de la EAP [12,13], y tener en cuenta posibles complicaciones cardiovasculares [14-16]. Para Rossi et al [16], la tasa de eventos coronarios en pacientes que se sometieron a revascularización periférica por enfermedad arterial de miembros inferiores se relacionó de manera estadísticamente significativa con los niveles de PCR preoperatorios (38% de eventos con PCR elevada frente a 7% con PCR normal o baja, $p < 0,05$). Además, la determinación de estos u otros parámetros de la inflamación puede llegar a ser en un futuro el patrón de valoración para predecir el RCV y monitorizar el efecto de diversos tratamientos médicos, tal y como hoy en día manejamos los valores de colesterol, LDL, hemoglobina glicosilada y otros.

Existen datos que sugieren que clopidogrel actúa disminuyendo la expresión de P-selectina [17], los niveles de

PCR [17] y la expresión de CD40L [18], lo que demostraría un efecto del clopidogrel sobre la inflamación.

Los datos expuestos aquí forman parte del estudio CRATER, cuyo objetivo principal es evaluar los niveles basales de PCR ultrasensible en una población de pacientes con EAP y determinar si tras 2 meses de tratamiento con clopidogrel se modifican los valores de PCR y fibrinógeno.

Pacientes y métodos

Población de estudio

Inicialmente la población de este estudio estaba formada por 1.455 de los pacientes que participaron en el estudio CRATER (población de seguridad). Los pacientes analizados en el estudio estadístico son sólo aquellos en los que se pudo determinar los niveles de PCR por el método ultrasensible y además cumplieron el tratamiento con clopidogrel en > 80% de las tomas ($n = 628$) (población de efectividad). El método estándar no permite discriminar valoraciones de la PCR en el intervalo bajo y, por lo tanto, el grupo de pacientes con PCR estándar no forma parte del análisis estadístico a efectos de valorar las modificaciones de la PCR basal con tratamiento antiagregante. Lamentablemente, un número considerable de centros no contaba en sus laboratorios con determinaciones de PCR por método ultrasensible.

Todos los pacientes incluidos eran mayores de 45 años y presentaban claudicación intermitente de grado 1, 2 o 3

según la escala de Rutherford [19]. La claudicación de miembros inferiores podía estar en fase inicial o encontrarse en fase secundaria a angioplastia o cirugía reconstructiva realizada entre los 45 días y los 12 meses previos a la inclusión en el estudio. No se incluyeron aquellos pacientes que ya estaban en tratamiento con un buen control sintomático y en los que no existía ningún motivo para un cambio de su tratamiento. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron hipersensibilidad a clopidogrel o a cualquiera de sus excipientes, alguna enfermedad inflamatoria crónica, procesos infecciosos agudos, cuadros febriles, traumatismos recientes o intervención quirúrgica durante los 45 días previos a la inclusión, para evitar modificaciones en la PCR basal. El tratamiento de estudio se aplicó sólo en aquellos casos en los que el médico consideró que era el más eficaz para el paciente, y nunca con la intención de incluir el paciente en el estudio.

Diseño del estudio

Estudio multicéntrico, de observación, epidemiológico y prospectivo de intervención, realizado en las condiciones de utilización habitual del fármaco para las indicaciones aprobadas. Al paciente se le realizaban dos controles a lo largo del estudio, cuya duración era de 8 semanas. En la visita de inclusión al inicio del estudio, se registraba las características demográficas del paciente, el grado de claudicación intermitente y/o cirugía arterial periférica previa, los factores de RCV asociados, la existencia de eventos cardiovasculares previos y los tratamien-

tos farmacológicos. Asimismo, se determinaba el índice tobillo-brazo (ITB) y se realizaba una analítica general, en la que también se medían los niveles plasmáticos de PCR ultrasensible y fibrinógeno. A continuación se instauraba tratamiento con clopidogrel, en dosis de 75 mg diarios.

A las 8 semanas de la inclusión, se realizaba la visita final en la que se preguntaba al paciente sobre cambios en el tratamiento, posibles efectos adversos del tratamiento y aparición de eventos vasculares. Al final del estudio se determinaban de nuevo los niveles plasmáticos de PCR ultrasensible y fibrinógeno.

Análisis estadístico

La variable principal del estudio fue evaluar los niveles plasmáticos de PCR en una cohorte de pacientes con arteriopatía periférica. Otras variables consistieron en evaluar la influencia del tratamiento con clopidogrel sobre los niveles de PCR y fibrinógeno comparando sus concentraciones al inicio y fin del estudio. Asimismo, se evaluó el número de pacientes que tenían síndrome metabólico (SM) y su correlación con los niveles de PCR ultrasensible.

Se comprobó la bondad de ajuste a una distribución normal de las variables a analizar mediante la prueba de Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov. En los casos en que fue adecuada la utilización de pruebas paramétricas se realizó un *t*-test con datos apareados para las variables continuas. En caso de no cumplir la hipótesis de normalidad, la comparación se realizó mediante la prueba de *signed rank test*. Para las variables categóricas

se aplicó la prueba de chi al cuadrado. La prueba no paramétrica utilizada en este caso fue el test de Mantel-Haenszel.

Para algunas variables, el número de pacientes (*n*) puede no coincidir con el total de pacientes debido a los valores faltantes o *missing*.

Análisis de inocuidad

Para el análisis de inocuidad se recogieron todos los acontecimientos adversos registrados y se incluyó información referente al momento de aparición, a la duración, la gravedad y relación con el fármaco en estudio. Se analizará, también de forma descriptiva, los abandonos y sus causas.

Criterios de valoración

La caracterización de la EAP se realizó registrando el estadio de la claudicación del paciente según la clasificación de Rutherford et al [19].

Los factores asociados de RCV que se consideraron fueron el tabaco, la obesidad, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la existencia de hiperglucemia y la HTA.

A este respecto se consideró que un paciente era no fumador, si fumaba menos de tres cigarrillos o un cigarro puro o una pipa al día. Se consideraba que el paciente era exfumador si dejó de fumar al menos 6 meses antes.

Se consideraba que un paciente tenía sobrepeso si presentaba valores de IMC ≥ 27 kg/m². Asimismo, se recogió como paciente con hipercolesterolemia aquel que presentaba cifras de colesterol total superiores a 250 mg/dL o se trataba con hipolipemiantes. Se consideró que un

paciente sufría hipertrigliceridemia si presentaba cifras de triglicéridos ≥ 150 mg/dL. Se consideró que un paciente tenía hiperglucemia si presentaba una glucemia basal superior a 110 mg/dL o se trataba con antidiabéticos orales o insulina. Un paciente se catalogaba como hipertenso cuando los valores de presión arterial sistólica/diastólica eran $\geq 130/85$ mmHg o tomaba algún tipo de medicación antihipertensiva.

Definimos el SM de acuerdo con los criterios del NCEP (*National Cholesterol Education Program*), que en su consenso conocido como ATP III [20], establece que un paciente puede diagnosticarse dentro de esta entidad si cumple al menos, tres de las siguientes características:

- Perímetro abdominal > 88 cm en mujeres, 102 cm en hombres.
- HDL-C < 40 mg/dL en hombres, < 50 mg/dL en mujeres.
- Triglicéridos en ayunas > 150 mg/dL.
- Tensión arterial $> 130/85$ mmHg
- Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dL.

La PCR se midió según el método ultrasensible. En el momento actual existen en el mercado al menos nueve tests automatizados diferentes para la determinación de la PCR ultrasensible con escasa variabilidad entre ellos [21].

Resultados

Para alguna de las variables analizadas se detectaron *missing*. Cuando el valor recogido no se refiera a los 628 pacientes (población de efectividad) incluidos en este estudio, con determinación de

PCR por método ultrasensible, se indicará el número de pacientes al que corresponde (n).

Datos demográficos y clínicos

El 89,97% de los pacientes eran hombres, frente al 10,03%, que eran mujeres. La edad media de los pacientes fue de $66,94 \pm 9,89$ años. El peso medio era, para hombres de $75,23 \pm 9,96$ kg y para el grupo de mujeres de $67,62 \pm 10,32$ kg.

La caracterización de la arteriopatía periférica por estadio de Rutherford se realizó en un 95,24% de los pacientes. Dentro de los clasificados como grado I, el 59,91% de los casos se consideraron como claudicación moderada, el 23,12% claudicación leve y el 16,82% claudicación grave. La arteriopatía tenía localización femoropoplítea en el 79,56% de los casos y aortoiliaca en el 20,15%. La media del ITB fue de $0,55 \pm 0,36$ ($n = 434$).

Factores de riesgo cardiovascular

Al analizar los factores asociados al RCV a los que se sometía la población de estudio (Tabla I), se observó en referencia al hábito tabáquico ($n = 628$) que el 45,72% de los pacientes eran exfumadores, el 38% fumadores y el 15,43% no fumadores. Con relación al índice de masa corporal (IMC), sólo el 37,72% de los pacientes de los que se obtuvo ese dato ($n = 585$) presentaban valores ≥ 27 kg/m². Respecto al factor hipercolesterolemia ($n = 628$), el 37,27% de los pacientes presentaban hipercolesterolemia, frente al 57,67% que tenían valores normales de colesterol en sangre y no se dispuso de datos del 5,06% de los pacientes. Se observó al analizar la con-

centración de triglicéridos ($n = 596$) que el 47,57% de la población presentaban hipertrigliceridemia, frente al 52,44% con valores normales de triglicéridos. Al analizar el factor hiperglucemia ($n = 606$), se registró que el 34,03% de los pacientes sufrían dicha entidad, frente al 64,29% que no la padecían; no se dispuso de datos del 1,68% de los pacientes. De los 628 pacientes, 561 tenían valores tensionales mayores de 130/85 (89,33%), y del 3,3% no se dispuso de ningún dato a este respecto. El valor medio de la presión arterial sistólica de los 628 pacientes fue de $146,66 \pm 20,34$ mmHg y el de la presión arterial diastólica de $81,55 \pm 10,77$ mmHg.

De los 628 pacientes, un 23,45% de los casos tenían antecedentes personales de eventos aterotrombóticos, mientras que un 75,56% no los tenían; se desconoce este dato del 0,99% de ellos. En el último año, sólo un intervalo de población de entre el 0,70 y el 2,94% tuvieron algún episodio aterotrombótico, entre los que destaca la cirugía reconstructiva previa o angioplastia en el 30% de casos y en el 28,57% el infarto agudo de miocardio. En años anteriores, el intervalo de población que padeció algún episodio estuvo en el 2,38-6,30%, entre los que destacaron el infarto agudo de miocardio en el 38,79% de casos, seguida de la cirugía reconstructiva previa o angioplastia en el 21,55% (Tabla II).

Valoración de PCR frente a factores de riesgo cardiovascular

Al relacionar los valores obtenidos de la PCR con los datos referentes a factores de RCV se encontró que solamente fren-

Tabla I. Factores de riesgo cardiovascular en la población de pacientes.

	<i>n</i>	%
Fumador (> 3 cigarrillos/día)	628	38,00
Obesidad (IMC ≥ 27 kg/m ²)	585	37,72
Hipercolesterolemia (colesterol ≥ 250 mg/dL)	628	37,27
Hipertrigliceridemia (triglicéridos ≥ 150 mg/dL)	596	47,57
Hiperglucemia (glucosa ≥ 110 mg/dL)	606	34,03
Hipertensión arterial (PAS/PAD 135/85 mmHg)	628	45,72

Los datos se muestran en forma de porcentaje de pacientes que presentaron el factor de riesgo cardiovascular correspondiente. *n*: total de pacientes en cada caso.

Tabla II. Episodios aterotrombóticos de los pacientes con claudicación intermitente.

	Último año		Años precedentes	
	%	% de eventos	%	% de eventos
Infarto agudo de miocardio	2,80	28,6	6,30	38,8
Angina inestable	1,82	18,6	3,08	19,0
Ictus/infarto cerebral	0,70	7,1	2,38	14,7
Ataque isquémico transitorio	1,96	20,0	2,94	18,1
Cirugía reconstructiva previa o angioplastia	2,94	30,0	3,50	21,6

Porcentaje de pacientes que presentó episodios aterotrombóticos en el año anterior al estudio o en algún momento de su vida. Los datos se muestran en forma de porcentaje de pacientes que presentaron estos eventos y en forma de incidencia de cada uno de estos eventos en la población que presentó eventos aterotrombóticos (incidencia).

te a los factores de riesgo hipertrigliceridemia, HTA y antecedentes aterotrombóticos previos, existía una dependencia estadísticamente significativa respecto a la PCR.

Tabla III. Dependencia entre la proteína C reactiva y el nivel de triglicéridos.

PCR	Concentración triglicéridos		Total
	≥ 150 mg/dL	< 150 mg/dL	
0-1 mg/L	56,23	59,76	58,37
1-3 mg/L	12,08	18,78	16,15
3-10 mg/L	31,70	21,46	25,48

Los datos se presentan como porcentaje de pacientes que muestran una concentración de proteína C reactiva (PCR) dentro de los tres niveles. Estos porcentajes se calcularon para la totalidad de los pacientes, así como para los pacientes con una trigliceridemia inferior y superior o igual a 150 mg/dL ($p = 0,0033$).

Tabla IV. Proteína C reactiva frente a antecedentes aterotrombóticos.

	Último año	Otros años	Ninguno
PCR	2,38 ± 2,85	1,28 ± 1,84	2,12 ± 2,71

Concentración media y desviación típica de la proteína C reactiva (PCR) de pacientes que sufrieron algún tipo de trombosis en el año anterior de su inclusión, en otros años o nunca ($p = 0,0093$).

Tabla V. Valores basales y finales de proteína C reactiva.

	Basal	Final
0-1 mg/dL	55,10%	57,44%
1-3 mg/dL	17,04%	16,24%
3-10 mg/dL	27,87%	26,32%
Concentración media	2,05 mg/dL	1,79 mg/dL

Los datos se presentan como porcentaje de pacientes que muestran una concentración basal o final de proteína C reactiva (PCR) dentro de cada uno de los tres intervalos. También se detallan la concentración media de PCR analizadas en las visitas basal y final ($p = 0,0012$).

Al analizar la relación entre PCR y concentración de triglicéridos en sangre, se observó que los pacientes con un nivel de triglicéridos ≥ 150 mg/dL presentan, de media, niveles de PCR más ele-

vados que los pacientes con niveles de triglicéridos más reducido, 2,21 y 1,76 mg/L, respectivamente ($p = 0,0306$, *signed rank test*). El porcentaje de pacientes sin hipertrigliceridemia es más elevado para los valores más bajos de PCR (Tabla III). Por otra parte, los pacientes con HTA ≥ 130/85 mmHg presentaron de media niveles de PCR más elevados que los pacientes normotensos, 2,17 y 1,04 mg/L, respectivamente ($p = 0,0049$, *t-test*). Asimismo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la relación encontrada entre los valores de PCR y los antecedentes aterotrombóticos, de manera que las cifras de PCR son estadísticamente inferiores ($p = 0,0093$) cuando los antecedentes son anteriores a un año (Tabla IV).

Valores de PCR y fibrinógeno basal y final

Al analizar de forma global el valor medio basal ($n = 628$) y final ($n = 585$) de la PCR en el grupo de pacientes estudiados, se encontraron que dichos valores eran $2,05 \pm 2,64$ y $1,79 \pm 2,33$ mg/L, respectivamente, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre dicho valor basal y final ($p = 0,354$).

Al evaluar los valores basales y finales de la PCR (Tabla V) de los pacientes según tres intervalos, se observó que el 55,10% de los pacientes presentaban valores basales de PCR de 0-1 mg/mL (mediana: 0,10 mg/L), el 17,04% de 1-3 mg/mL (mediana: 1,70 mg/L) y el 27,87% de 3-10 mg/mL (mediana: 5 mg/L), mientras que respecto a los valores finales de PCR, se encontró que el 57,44% de los pacientes presentaban ci-

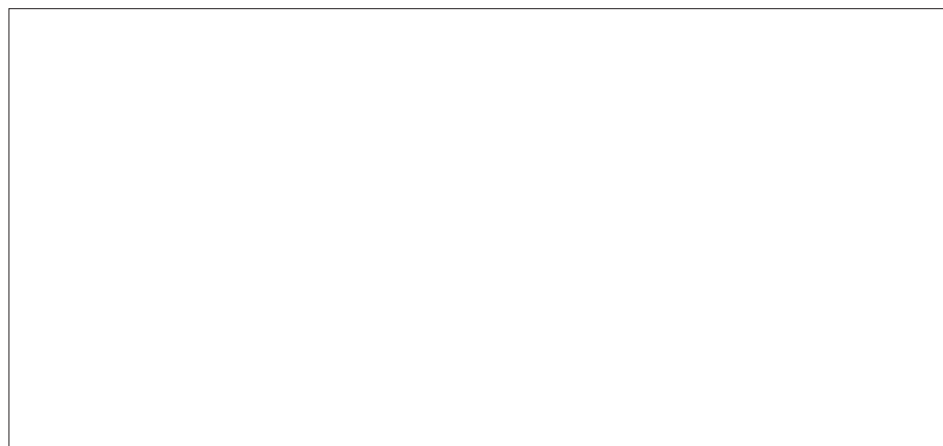


Figura 1. Correlación entre la PCR ultrasensible y la presencia o no de síndrome metabólico; los resultados demuestran que no existe significación estadística entre ambos ($p = 0,67$).

fras de PCR de 0-1 mg/mL, el 16,24% de 1-3 mg/mL y el 26,32% de 3-10 mg/mL. A este respecto se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas en las cifras de PCR entre las visitas basal (media: 5,77) y final (media: 4,99) en pacientes con PCR basal > 3 mg/L, siendo los valores de PCR en la visita final estadísticamente inferiores ($p = 0,0012$). Si analizamos la disminución porcentual de la PCR de los pacientes en la población de efectividad, los resultados demuestran que el 47,86% de los pacientes tratados disminuyeron sus niveles de PCR en la visita final. Por tramos, el 21,54% demostró una disminución hasta el 25%, el 14,70% de los pacientes disminuyó su PCR entre el 25 y el 50% y el 11,62 más del 50% respecto de los valores basales.

La media del valor basal ($n = 571$) de fibrinógeno fue de $382,9 \pm 114,21$ y el final ($n = 587$) de $377,02 \pm 105,67$. La diferencia entre los valores basales y finales de fibrinógeno se consideraron estadísticamente significativas ($p = 0,0293$).

Considerando la definición anteriormente expuesta del SM, 241 pacientes del total de la población de efectividad demostraron englobarse dentro de las características de este síndrome. Analizando la correlación entre la PCR ultrasensible y la presencia o no del síndrome, los resultados demuestran que no existe significación estadística entre ambos ($p = 0,67$) (Fig. 1).

Analizando los datos respecto a la gravedad de la enfermedad vascular periférica, valorada según los ITB y correlacionándolos con los niveles de PCR ultrasensible basales de la población de efectividad, se demuestra que tampoco existen diferencias significativas entre los diferentes niveles de la PCR y las medidas de ITB ($p = 0,34$) (Fig. 2).

Acontecimientos adversos y abandonos

Los datos aquí analizados se refieren a la población de seguridad ($n = 1.455$). De los 24 acontecimientos adversos (1,67%), destacaron las enfermedades epidérmicas

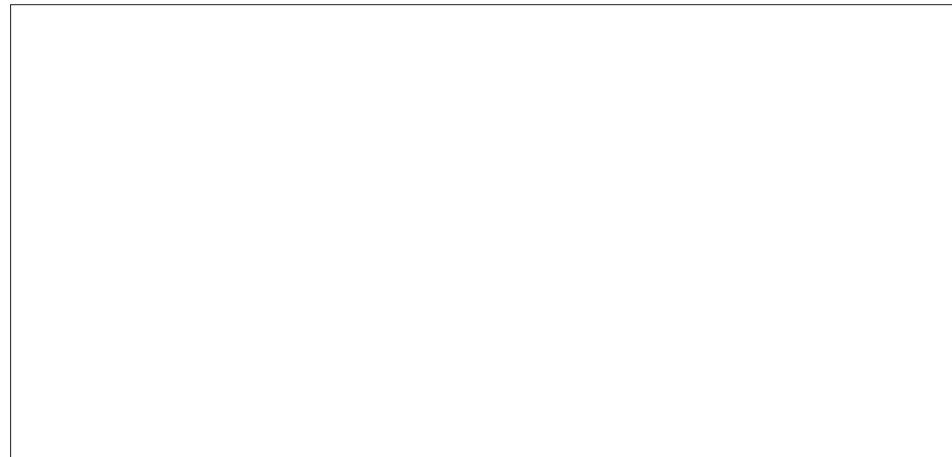


Figura 2. Gravedad de la enfermedad vascular periférica, valorada según los índices tobillo brazo y correlación con los niveles de PCR ultrasensible basales, de la población de efectividad ($p = 0,34$).

y dérmicas con el 20,83% y los síntomas y signos gastrointestinales con el 16,67%.

En el 40%, la intensidad de estos acontecimientos fue grave, en el 30% moderada y en el 30% leve. En el 47,06% la medida tomada fue la suspensión definitiva del tratamiento, en el 23,53% la suspensión fue transitoria y en el 23,53 se tomaron otras medidas. En el 77,78% el acontecimiento adverso desapareció sin dejar secuelas.

El 89,22% de pacientes completaron el estudio, mientras que el 7,14% abandonó antes de que finalizara. La pérdida de control clínico es la causa principal de abandono, seguida del abandono voluntario en el 24,53% de casos y de la aparición de acontecimientos adversos en el 22,64%.

Discusión

Hasta hace relativamente poco tiempo la patología cardiovascular se consideraba la consecuencia de un lento proceso de

formación de placas arterioscleróticas en la pared vascular, que determinarían la estenosis u oclusión arterial y sus conocidas consecuencias clínicas. En los últimos años, los avances en el conocimiento de la patofisiología de la placa arteriosclerótica han dado luz al papel que la inflamación desempeña en el desarrollo, ruptura y formación de trombo sobre ella.

La valoración del riesgo de futuros eventos aterotrombóticos en pacientes con múltiples factores de RCV o ya afectados de algún evento clínico, constituye una labor de tremenda importancia en la práctica clínica. La posibilidad de estimar el riesgo sobre la base de la medición en suero de un marcador de inflamación, simplificaría el tratamiento terapéutico y proporcionaría al médico y paciente un valor numérico como objetivo de control. Durante muchos años la PCR se ha conocido como un reactante de fase aguda que podía elevar su nivel en sangre hasta 100 veces por encima del nivel basal en las primeras 24-48 horas de un proceso inflamatorio. En pa-

tología vascular periférica existen pocos trabajos que demuestren el valor pronóstico de la PCR de eventos cardiovasculares futuros [13,16]. El consenso de la Asociación Americana de Cardiología [22] admite como recomendación la determinación de la PCR ultrasensible en la valoración del RCV y le otorga valor de variable pronóstica independiente, tanto en prevención primaria como secundaria, en pacientes con aterosclerosis. En este mismo artículo [22], se expresa la necesidad de elaborar estudios que ayuden a determinar si las reducciones en los niveles de PCR ultrasensible, tanto por intervenciones farmacológicas como no farmacológicas, se asocian con disminución en el RCV.

En el momento actual contamos con una serie de medicaciones y hábitos saludables en el estilo de vida que han demostrado su capacidad para disminuir los niveles plasmáticos de PCR ultrasensible, aunque no existe evidencia de que la reducción de la PCR se asocie con una disminución de riesgo de eventos cardiovasculares. La aspirina [23] y las estatinas [24,25] han demostrado tener esta capacidad de disminución de la PCR. En el estudio CARE [24], de prevención secundaria, la magnitud del beneficio asociado con el uso de pravastatina fue del 55% para aquellos pacientes con PCR elevada, comparado con el 30% para aquellos con niveles de PCR bajos.

Asimismo, la pérdida de peso, la dieta, el ejercicio y el cese en el hábito tabáquico se asocian a la reducción tanto de los niveles de PCR como de RCV [21].

Existen también datos en estudios de observación que sugieren diferentes be-

neficios para el clopidogrel sobre la base de los niveles de PCR en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas [26].

El hallazgo de niveles de PCR ultrasensible elevada en el entorno de 3-10 mg/L en el 27,87% de la población con APS merece una especial consideración. Aunque este estudio no se diseñó con el propósito de analizar la significación pronóstica de estos niveles elevados de PCR, sí damos valor a las líneas de trabajo con PCR en otros territorios como el coronario o cerebrovascular, o a los resultados pronósticos que existen en patología vascular periférica; lo lógico sería pensar que a este grupo de población deberíamos controlarlo intensamente en cuanto a tratamiento de factores de riesgo y cumplimiento de tratamiento farmacológico.

Con este estudio de observación hemos valorado como objetivo principal los efectos de la tienopiridina clopidogrel, durante un período de sólo dos meses, sobre los niveles plasmáticos de PCR ultrasensible y fibrinógeno en una población con EAP demostrada. Sólo el grupo de pacientes que presentaban niveles de PCR en el intervalo elevado, mostró disminución estadísticamente significativa de la PCR tras dos meses de tratamiento con clopidogrel. De la misma manera, el 47,86% mostró una disminución porcentual en los niveles de PCR ultrasensible. Resulta imposible sacar conclusiones de estos hallazgos o de la disminución significativa del fibrinógeno, dado que el estudio carece de un grupo control y la determinación de PCR ultrasensible se realizó en menos

de la mitad de los pacientes incluidos en el diseño inicial del estudio. Probablemente este hallazgo permita diseñar estudios mejor controlados que den a conocer el valor real de esta observación, y concluir si el control de los niveles de este tipo de parámetros de la inflamación detectados en sangre de pacientes con patología vascular periférica debe llevarse a cabo.

Al contrario que otros estudios poblacionales [20], no hemos podido demostrar que exista una correlación positiva entre los niveles de PCR y datos diagnósticos de SM. A pesar de ello, y conociendo que la presencia del SM es pronóstica del desarrollo de futuras complicaciones de tipo cardiovascular, así como de desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus de tipo II, detectar la presencia del SM en alrededor de un 50% de los pacientes de esta población debe despertar la necesidad de un mejor control y la prescripción de hábitos de vida más saludables en nuestros pacientes.

Aunque el número de pacientes con antecedentes aterotrombóticos no resultó muy elevado, nos parece destacable el hallazgo encontrado respecto de una elevación de la PCR ultrasensible en aquellos pacientes que habían tenido el evento aterotrombótico en el período del último año preinclusión, respecto de los niveles de PCR encontrados en pacientes que presentaron dichos eventos con anterioridad. Posiblemente este resultado debemos contemplarlo como una cierta 'elevación' de la inestabilidad aterotrombótica de estos pacientes, reflejados en un aumento de sus marcadores de inflamación.

Agradecimientos

A todas las Unidades que han trabajado en la elaboración de este estudio: F Acín, JR March (Hospital Universitario, Getafe), JF Albertos (Hospital SAS, Línea de la Concepción), R Álvarez (Hospital Nuestra Sra. Candelaria, Tenerife), C Aparicio (Fundación Jiménez Díaz, Madrid), A Barba (Hospital Galdakano), A Barreiros (Hospital General, Asturias), C Bohórquez (Hospital Puerta del Mar, Cádiz), M Cairols (Hospital Bellvitge, Barcelona), G Callado (Hospital Infanta Cristina, Badajoz), MC Fernández (Complejo Hospitalario, León), S Cancer (Fundación Alcorcón, Madrid), C Carbonell (Hospital Clínico Universitario, Valencia), R Centeno (Hospital de Navarra), M Concha (Hospital Reina Sofía, Córdoba), I Crespo (Hospital Dr. Peset, Valencia), C Cuesta (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), JL De Frutos, M Rodríguez, F Guiu, JL González-Navarro, R Fernández-Paredes (Hospital Arnau de Vilanova, Lleida), JA De la Torre (Hospital Sta. María del Rosell, Murcia), R Delgado (Mútua de Terrassa), M Doblas (Hospital Virgen Salud, Toledo), JM Encisa, A Rosendo (Hospital Xeral, Vigo), JI Fernández (Hospital de Xove, Gijón), JL Fonseca (Hospital Gral Yagüe, Burgos), JA García (Hospital Cruces, Bilbao), B Álvarez (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), JM García (Hospital Xeral Calde, Lugo), I García, J Molina, R Fernández-Lebrato, A Barrios (Hospital Cristal Piñor, Orense), M García-Gimeno (Hospital San Millán, Logroño), MB García-Martínez (Hospital Pontevedra, Montecelo), F García-Morales, A Egido (Hospital Ntra. Sra. Alarcos, Ciudad Real), V García-Rospide (Hospital Virgen de las Nieves, Granada), J Gaya (Hospital General, Elche), R Gesto (Hospital 12 de Octubre, Madrid), A Giménez (Parc Taulí, Sabadell), R Gómez-Medialdea (Hospital Virgen de la Victoria, Málaga), JV González-Herráez (Hospital Insular, Las Palmas), JA Gutiérrez de Manzano (Hospital Valme, Sevilla), A Ingelmo, JA Torres, C Cascajo (Hospital Universitario, Salamanca), JA Lechón (Hospital Dr. Trueta, Girona), R Lerma (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), I Lojo (Clínica Santa Teresa, Coruña), C Lorente (Hospital Clínico, Zaragoza), M Lores (Clínica Povisa, Vigo), J Marinello (Hospital de Mataró), V Martín (Hospital Joan XXIII, Tarragona), M Martínez-Pérez (Hospital Clínico, Santiago), R Martínez-Rodríguez (Centro Hospitalario, Manresa), A Masegosa, MT Capilla, F Mira, J Gómez-Caravaca (Hospital General de Albacete), JE Mata (Hospital Ciudad de Jaén), A Mata-Saumell (Hospital de Vic), J Moreno (Hospital Torrecárdenas, Almería), A Ortiz (Hospital Txagorritxu, Bilbao), JF Ponce (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla), R Porta (Hospital

de Guipúzcoa), A Recio (Hospital Miguel Servet, Zaragoza), L Reparaz (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), V Rimbau (Hospital Clínic, Barcelona), L Riera de Cubas (Hospital La Paz, Madrid), JJ Rodríguez-Olay (Hospital General de Asturias), E Ros-Díe (Hospital San Cecilio, Granada), F Ruiz-Grande (Hospital La Princesa, Madrid), E Sansegundo (Hospital General de Alicante), A Sarralde (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander), R Segura (Hospital Juan Canalejo, La Coruña), A Serralta (Hospital La Fe, Valencia),

J Serrano (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), F Tadeo-Gómez (Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca), J Todolí, D Flores (Hospital General de Valencia), R Ucelay (Hospital Universitario de Tenerife), C Vaquero (Hospital Clínico de Valladolid), A Velasco (Hospital de Basurto, Bilbao), A Vélez (Hospital San Jorge, Huesca), F Vidal-Barraquer (Hospital del Mar, Barcelona), V Villalba (Hospital General, Castellón), E Viver (Hospital de Sant Pau, Barcelona), G Volo (Hospital Dr. Negrán, Las Palmas).

Bibliografía

- Rimbau V, Piñol C. Claudicación intermitente: revisión de una enfermedad de prevalencia creciente (II): Tratamiento. *Med Clin* 1998; 110: 220-7.
- Dormandy J, Mahir M, Ascady G, Balsano F, De Leeuw P, Blombery P, et al. Fate of the patient with chronic leg ischaemia. A review article. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1989; 30: 50-7.
- Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-6.
- Comité de Redacción de los protocolos. Comité de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica (y V). Terapéutica antitrombótica en la enfermedad arterial periférica. *Med Clin* 1994; 103: 470-2.
- Rimbau V, Piñol C. Claudicación intermitente: revisión de una enfermedad de prevalencia creciente (I): Clínica, etiología, epidemiología, historia natural y diagnóstico. *Med Clin* 1998; 110: 191-7.
- Pintó X, Fiol C, Simeón JM, Capdevila JM, Barjau E, Argimón JM, et al. Factores de riesgo de la arteriopatía de las enfermedades inferiores: factores lipídicos y no lipídicos. *Med Clin* 1997; 109: 41-4.
- Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1988; 296: 320-31.
- Gent M. A systematic overview of randomized trials of antiplatelet agents for the prevention of stroke, myocardial infarction, and vascular death. In Hass WK, Easton JD, eds. *Ticlopidine, platelets and vascular disease*. New York: Springer-Verlag; 1993. p. 99-116.
- Caprie Steering Committee. A readomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
- Roal HE, Barstad RM, Kierulf P. Phase I study-clopidogrel-a platelet inhibitor which inhibits thrombogenesis in human non-anticoagulated blood independently of blood flow conditions. *Thromb Haemost* 1993; 69: 1240.
- Bainton D, Sweetnam P, Baker I, Elwood P. Peripheral vascular disease: consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study. *Br Heart J* 1994; 72: 128-32.
- Erren M, Reinecke H, Junker R, Kerber S, Breithardt G, Assmann G, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2355-63.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-8.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
- Albert CM, Jing Ma, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002; 105: 2595-9.
- Rossi E, Biasucci LM, Liuzzo G, Grieco G, Maseri A. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 800-3.

17. Cha JK, Jeong MH, Lee KM, Bae HR, Lim YJ, Park KW, et al. Changes in platelet P-selectin and in plasma C-reactive protein in acute atherosclerotic ischemic stroke treated with a loading dose of clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 14: 145-50.
18. Hermann A, Rauch BH, Braun M, Schror K, Weber AA. Platelet CD40 ligand (CD40L)-subcellular localization, regulation of expression and inhibition by clopidogrel. *Platelets* 2001; 12: 74-82.
19. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn s, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26: 517-38.
20. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. *Circulation* 2003; 107: 391.
21. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363.
22. 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. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
23. 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: 973-9.
24. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al, for the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839-44.
25. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al, for the AFCAPS/TextCAPS Research group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TextCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
26. Chew D, Bhatt DL, Robbins MA, Mukherjee D, Raffi M, Schneider JP, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C reactive protein. *Am J Cardiol* 2001; 88: 672-4.

VALORACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN PACIENTES CON ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA. MODIFICACIONES CON TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

Resumen. Introducción. La determinación de los niveles basales de proteína C reactiva (PCR) ayuda a catalogar el riesgo vascular en pacientes con arteriopatía periférica sintomática (APS). Objetivos. Evaluar los niveles plasmáticos de PCR en una cohorte de pacientes con APS y la influencia del tratamiento con antiagregantes plaquetarios (clopidogrel) sobre los niveles de PCR, y evaluar la relación entre PCR y la presencia de síndrome metabólico (SM). Pacientes y métodos. Estudio de observación, epidemiológico, prospectivo de intervención y multicéntrico, de 1.455 pacientes, con APS. Se realiza historial clínico, exploración clínica, índices tobillo-brazo y analíticas al inicio, y tras dos meses de tratamiento con clopidogrel. La PCR se determinó con los métodos estándar y ultrasensible (n = 628 pacientes).

AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA C REACTIVA EM DOENTES COM ARTERIOPATIA PERIFÉRICA. MODIFICAÇÕES COM TRATAMENTO ANTIAGREGANTE

Resumo. Introdução. A determinação dos níveis básicos da proteína C reactiva (PCR) ajuda a catalogar o risco vascular em doentes com arteriopatía periférica sintomática (APS). Objectivos. Avaliar os níveis plasmáticos da PCR numa série de doentes com APS e a influência do tratamento com antiagregantes plaquetários (clopidogrel) sobre os níveis da PCR, e avaliar a relação entre PCR e a presença de síndrome metabólico (SM). Doentes e métodos. Estudo de observação, epidemiológico, prospectivo de intervenção e multicêntrico, de 1.455 doentes, com APS. Realiza-se um historial clínico, exame clínico, índice tornozelo-braço e exame analítico ao início, e após dois meses de tratamento com clopidogrel. A PCR determinou-se com os métodos standard e ultrasensível (n = 628 doentes). Os dados demo-

Los datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular y eventos cardiovasculares previos se analizan mediante estadística descriptiva. Se utiliza un t-test para analizar las variables continuas, signed rank en caso de no cumplir la hipótesis de normalidad, y chi al cuadrado para variables categóricas. Resultados. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las cifras de PCR entre las visitas basal y final en pacientes con PCR basal > 3 mg/L según el método ultrasensible (p = 0,001). No existen diferencias estadísticamente significativas en las cifras de PCR para la población con SM. Conclusiones. Tras dos meses de tratamiento, en pacientes con APS, el clopidogrel disminuye los niveles plasmáticos de PCR cuando éstos están basalmente por encima de 3 mg/L. No existe asociación entre presencia de SM y niveles basales elevados de PCR en pacientes con APS. [ANGIOLOGÍA 2005; 57: 5-18]

Palabras clave. Clopidogrel. Enfermedad vascular periférica. Inflamación. Proteína C reactiva. Riesgo cardiovascular. Síndrome metabólico.

gráficos, factores de risco cardiovascular e acidentes cardiovasculares prévios analisam-se mediante estatística descritiva. Utiliza-se um teste t para analisar as variáveis contínuas, signed rank em caso de não cumprir a hipótese de normalidade e chi ao quadrado para variáveis categóricas. Resultados. Detectaram-se diferenças estatisticamente significativas nas cifras de PCR entre as visitas basal e final em doentes com PCR basal > 3 mg/L segundo o método ultra-sensível (p = 0,001). Não existem diferenças estatisticamente significativas nas cifras de PCR para a população com SM. Conclusões. Após dois meses de tratamento, em doentes com APS, o clopidogrel diminui os níveis plasmáticos de PCR quando estes estão basicamente acima de 3 mg/L. Não existe associação entre a presença de SM e níveis básicos elevados de PCR em doentes com APS. [ANGIOLOGÍA 2005; 57: 5-18]

Palavras chave. Clopidogrel. Doença vascular periférica. Inflamação. Proteína C reactiva. Risco cardiovascular. Síndrome metabólico.