

## Proteína C-reactiva y Pronóstico en Síndromes Coronarios Agudos: Revisión Sistemática y Metanálisis

Luís C. L. Correia<sup>1</sup> e J. Pérciles Esteves<sup>2</sup>

Escola Bahiana de Medicina<sup>1</sup>, Universidade Federal da Bahia<sup>2</sup>, Salvador, BA - Brasil

### Resumen

A despecho de la asociación entre proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR) y eventos recurrentes en síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del segmento ST (SCA), la medida de rutina de este marcador no ha sido recomendada.

Con el propósito de evaluar si las evidencias científicas actuales justifican la incorporación de la PCR para estratificación de riesgo en la admisión hospitalaria de pacientes con SCA, realizamos revisión sistemática y metanálisis de los trabajos indexados en el MEDLINE, SCIELO o LILACS, con los siguientes criterios de inclusión: diseño de cohorte prospectiva y evaluación del valor pronóstico de la PCR, medida por método de alta sensibilidad, en el momento de la admisión hospitalaria de pacientes con SCA. Diecinueve estudios llenaron los criterios de inclusión.

En relación al seguimiento a largo plazo, hubo asociación consistente entre PCR y eventos cardiovasculares, con *odds ratio* (OR) global de 4,6 (95% IC = 2,3 – 7,6) y OR global multivariado de 2,5 (95% IC = 1,8–3,4). En cuanto al corto plazo, 9 estudios fueron positivos y 6 estudios negativos, con OR global de 1,65 (95% IC = 1,2 - 2,3). El OR global multivariado no fue obtenido para el seguimiento de corto plazo, pues esta medida fue descrita en apenas tres trabajos heterogéneos. Solamente dos trabajos, de corto plazo, hicieron análisis del valor predictor incremental de la PCR en relación a modelos multivariados, con resultados contradictorios.

En conclusión, la escasez de evaluación del valor incremental de la PCR, aliada a resultados controvertidos en cuanto al valor predictor independiente para eventos de corto plazo, no recomienda la utilización rutinaria de PCR para estratificación de riesgo en la admisión de SCA.

### Palabras clave

Proteína C-Reactiva, síndrome coronario agudo, pronóstico, metanálisis.

#### Correspondencia: Luís C. L. Correia •

Av. Princesa Leopoldina 19/402 - Graça - 40150-080 - Salvador, BA - Brasil

E-mail: lccorreia@cardiol.br, lccorreia@terra.com.br

Artículo recibido el 11/01/10; revisado recibido el 14/04/10;

aceptado el 17/05/10.

### Introducción

En pacientes afectados de síndromes coronarios agudos (SCA), la inestabilización de la placa aterosclerótica es acompañada de exacerbación de la inflamación<sup>1</sup>. El fenómeno inflamatorio dificulta la estabilización de la placa, lo que teóricamente vuelve tales pacientes más vulnerables a eventos coronarios recurrentes<sup>2</sup>. Ese proceso vascular es universal, no se limita al lugar de la ruptura de placa, afecta todo el lecho coronario y, a nivel sistémico, puede ser detectado por la medida de los marcadores inflamatorios plasmáticos<sup>3</sup>. Ese es el racional mecanístico para el valor pronóstico de los marcadores inflamatorios en pacientes con síndromes coronarios agudos. Entre los marcadores inflamatorios, el más estudiado es la medida de proteína C-reactiva, por método de alta sensibilidad<sup>4</sup>.

A lo largo de los últimos 15 años, varias publicaciones indicaron que la medida de proteína C-reactiva presenta valor predictor independiente para eventos coronarios recurrentes en pacientes con SCA sin supradesnivel de lo segmento ST<sup>5</sup>. Mientras tanto, esa conducta no ganó adherencia en la práctica clínica, así como la recomendación para dosaje de este marcador no fue incorporada en las directrices brasileñas<sup>6</sup>, americanas<sup>5,7</sup> o europeas<sup>8</sup>. Siendo así, esta revisión sistemática tiene el objetivo de evaluar si las evidencias actuales justifican la incorporación de la proteína C-reactiva para estratificación de riesgo en la admisión hospitalaria de pacientes con SCA sin supradesnivel del segmento ST.

### Métodos

#### Investigación de la Literatura

La base de datos MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*) fue la principal fuente para revisión sistematizada de trabajos sobre el tema. Para investigación de trabajos no indexados al MEDLINE y realizados en la América Latina, fueron utilizadas las bases de datos SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) y LILACS (Literatura Latino-Americana y del Caribe en Ciencias de la Salud), aplicándose las mismas palabras clave del MEDLINE. Las referencias de cada artículo original y de artículos de revisión fueron chequeadas a fin de seleccionar estudios que no hayan sido identificados por la investigación en las bases de datos.

Inicialmente, el diccionario MeSH (*Medical Subject Heading Terms*) fue utilizado para definición de los términos para

investigación en los títulos de los trabajos. El término *c-reactive protein* fue escogido para combinación con los términos *acute coronary syndromes*, *myocardial infarction* y *unstable angina*, resultando en un total de tres combinaciones de dos términos, utilizándose la preposición *AND*. Después de lectura de los títulos y de los resúmenes encontrados, los estudios con las siguientes características fueron seleccionados: diseño de cohorte prospectiva en pacientes con SCA sin supradesnivel del segmento ST y evaluación del valor pronóstico de la proteína C-reactiva, medida por método de alta sensibilidad, en el momento de la admisión hospitalaria.

Trabajos con evidentes sesgos metodológicos fueron excluidos.

### Desenlaces evaluados

Los siguientes desenlaces fueron considerados: muerte o eventos cardiovasculares combinados. Hubo variación de los estudios cuanto a la definición de desenlaces combinados, siendo que la mayoría consideró *muerte cardiovascular e infarto*, o *muerte cardiovascular, infarto y angina recurrente*. Esos estudios fueron evaluados en conjunto, uniformizando cualquiera de esas combinaciones como *eventos cardiovasculares*. Desenlaces en seguimiento de corto plazo fueron definidos como ocurridos durante la hospitalización o en tiempo máximo de 30 días. Desenlaces en seguimiento de largo plazo fueron definidos como mínimos de tres meses de control.

### Análisis de los datos

Inicialmente, las características de los diferentes estudios fueron presentadas en forma de tabla. Fueron descritos de forma separada estudios que evaluaron eventos en seguimiento de corto plazo ( $\leq 30$  días) y estudios que evaluaron eventos en seguimiento de largo plazo ( $\geq 3$  meses). Algunos evaluaron ambos desenlaces, por lo tanto, constan en las dos tablas.

En el análisis univariado, fueron combinados los estudios que relataron la incidencia absoluta de eventos de acuerdo con un punto de corte de la proteína C-reactiva. Trabajos que se limitaron a evaluar la proteína C-reactiva como variable continua no fueron incluidos en el metanálisis. Al comienzo, los resultados de los diferentes estudios fueron comparados por la estadística Q de Cochrane, siendo  $p < 0,05$  indicativo de heterogeneidad. En caso de heterogeneidad, los estudios fueron combinados por el modelo de efecto randómico (método de DerSimonian y Laird). De lo contrario, fue utilizado el modelo de efecto fijo (método de Mantel-Haenszel).

Los resultados combinados fueron descritos en *odds ratio* (OR) y 95% intervalo de confianza (IC). Además de eso, fueron obtenidas curvas ROC sumariadas (sROC), con descripción de la estadística-C (área abajo de la curva) sumariada y respectivo 95% IC. El "efecto de umbral" de los puntos de corte de la proteína C-reactiva fue evaluado, en cada trabajo, por la correlación de Spearman entre sensibilidad y especificidad. Para análisis de sensibilidad, las influencias de diferencias metodológicas en los resultados del metanálisis fueron testeadas conjuntamente por método de metarregresión.

Para analizar conjuntamente los datos de los análisis multivariados, fueron combinados los OR descriptos en cada

trabajo. Los estudios que describieron el análisis multivariado por riesgo relativo o *hazard ratio* no fueron combinados. Para análisis estadístico, fue utilizado el programa Meta-DiSc, Versión 1.4 (Universidad Complutense, Madrid, España)<sup>9</sup>, excepto para la combinación de los *odds ratio*, cuando se utilizó el programa *Comprehensive Meta Analysis*, Versión 2 (Biostat, Inc, Englewood, NJ, EUA)<sup>10</sup>.

## Resultados

### Selección de los estudios

La investigación de artículos publicados hasta mayo de 2009 resultó en 288 trabajos, siendo 259 excluidos por la lectura del título, que indicaba que no se trataba de trabajos evaluando el valor pronóstico de la proteína C-reactiva en pacientes con SCA sin supradesnivel del segmento ST. De los 29 trabajos restantes, 7 fueron excluidos por ser artículos de revisión y uno por ser publicado en revista japonesa, con versión integral apenas en aquel idioma<sup>11</sup>. Otros dos artículos fueron excluidos por problemas metodológicos: un artículo japonés, pues apenas evaluó proteína C-reactiva combinada al amiloideo sérico A<sup>12</sup>; y un artículo chileno que apenas trata proteína C-reactiva como variable continua y, en el modelo multivariado, contempla apenas tres biomarcadores, sin ajustar para las variables clínicas<sup>13</sup>.

Siendo así, 19 estudios participaron de esta revisión sistemática - Figura 1.

### Características de los estudios

Diecinueve estudios fueron seleccionados, 15 realizados por grupos de América de lo Norte o Europa<sup>1,14,27</sup>, tres del Brasil<sup>28, 30</sup> y uno de la Argentina<sup>31</sup>. Todos esos trabajos fueron publicados en revistas con factor de impacto  $\geq 3$ , excepto dos estudios brasileños<sup>28,29</sup>. El primer estudio data de 1994, realizado por Liuzzo et al.<sup>14</sup> y publicado en el *New England Journal of Medicine*. Aunque de pequeño tamaño de muestra, apenas 32 pacientes con angina inestable, el impacto de tal trabajo se debe a la original idea de predecir eventos cardiovasculares a partir del *status* inflamatorio de pacientes con SCA. La demostración de que la medida de proteína C-reactiva predecía eventos hospitalarios sirvió de base para la realización de los otros 18 estudios, cuyas publicaciones sucesivas se iniciaron tres años más tarde.

Predominantemente, las muestras poblacionales de tales estudios consistieron de pacientes con SCA sin supradesnivel del segmento ST y 6 trabajos incluyeron también infarto con supradesnivel del ST<sup>21, 23, 26, 28</sup>. El tamaño de la muestra de los trabajos creció a lo largo de los años, variando de 32 a 7.108 pacientes (media  $1.123 \pm 1.674$ ), 7 de ellos con más de 1.000 pacientes<sup>20,21,23-27</sup>, totalizando 21.339 individuos estudiados. Todos los estudios midieron proteína C-reactiva por método de alta sensibilidad, 11 de ellos utilizaron nefelometría<sup>14-19,21-24,26,28-30</sup>, tres turbidimetría<sup>1,25,27</sup>, un luminometría<sup>20</sup> y dos ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*)<sup>31</sup>.

De esta forma, podemos concluir que hay un significativo número de trabajos y pacientes estudiados,

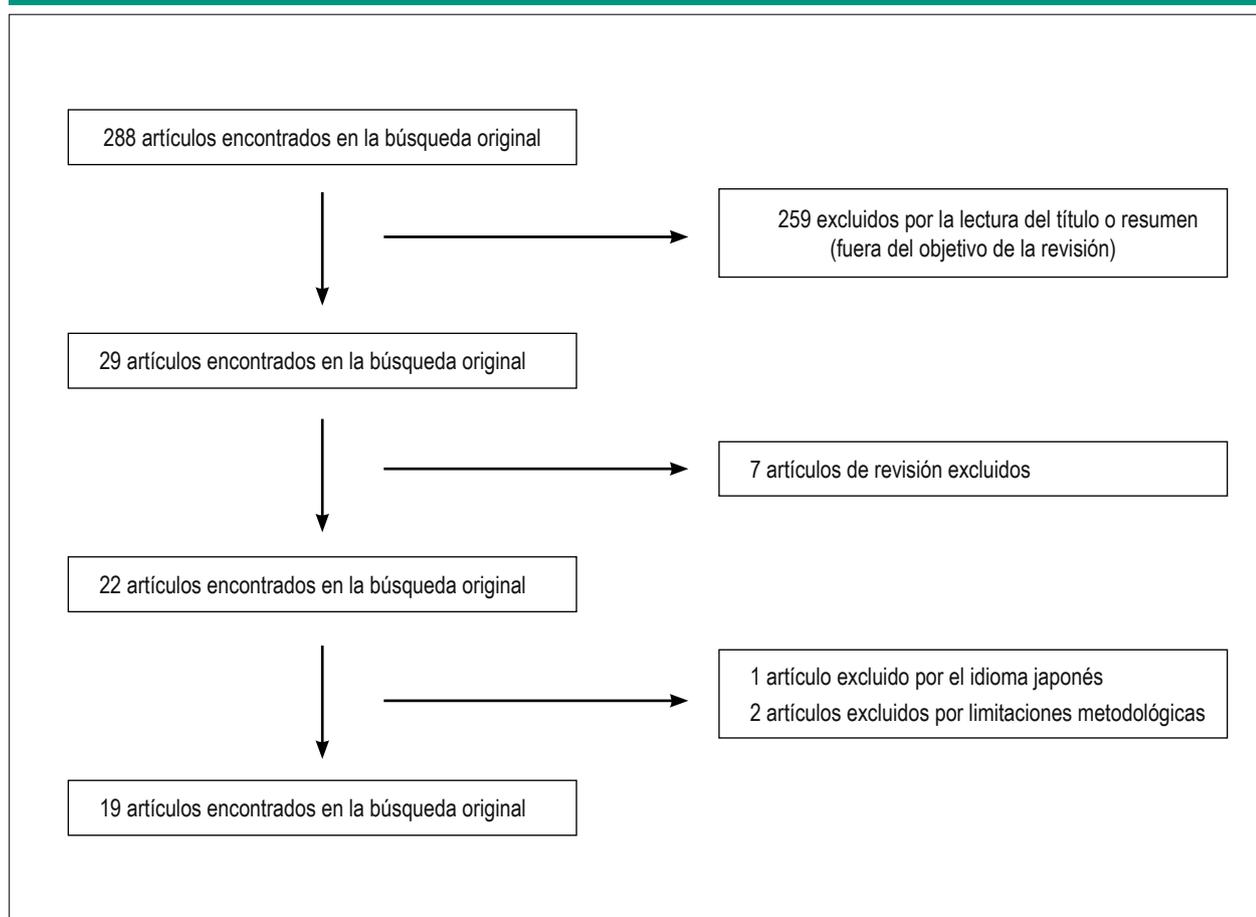


Figura 1 - Representación esquemática de la selección de los trabajos para revisión sistemática.

con técnicas adecuadas de medición de la proteína C-reactiva plasmática.

### Proteína C-reactiva: predicción de eventos a largo plazo

Ocho trabajos evaluaron el valor pronóstico de la proteína C-reactiva en relación a eventos recurrentes en seguimiento mínimo de tres meses, con seguimiento medio de  $13 \pm 11$  meses. Todos los estudios demostraron asociación significativa de la proteína C-reactiva con eventos cardiovasculares<sup>1,18,19,22-24,27,31</sup> – Tabla 1.

En cuanto al agrupamiento metanalítico de los resultados de los trabajos, los estudios de Bogaty et al.<sup>23</sup> y Scirica et al.<sup>24</sup> no fueron incluidos, pues la proteína C-reactiva fue evaluada como variable numérica, no siendo descriptas las incidencias de eventos de acuerdo con subgrupos definidos por los valores de este marcador. Siendo así, 6 estudios tuvieron sus resultados de largo plazo combinados. En todos esos trabajos, hubo asociación positiva y estadísticamente significativa entre proteína C-reactiva y desenlace, sin embargo el análisis de heterogeneidad mostró diferencia cuantitativa ( $p = 0,007$ ), o sea, en relación a la magnitud de la asociación. La combinación de los estudios por el modelo randómico resultó en OR de 4,6 (95% IC = 2,3 – 7,6) – Figura 2. La curva sROC presentó estadística-C de 0,75 (95% IC = 0,65 -0,85) – Figura 3.

### Análisis de sensibilidad de la predicción de eventos a largo plazo

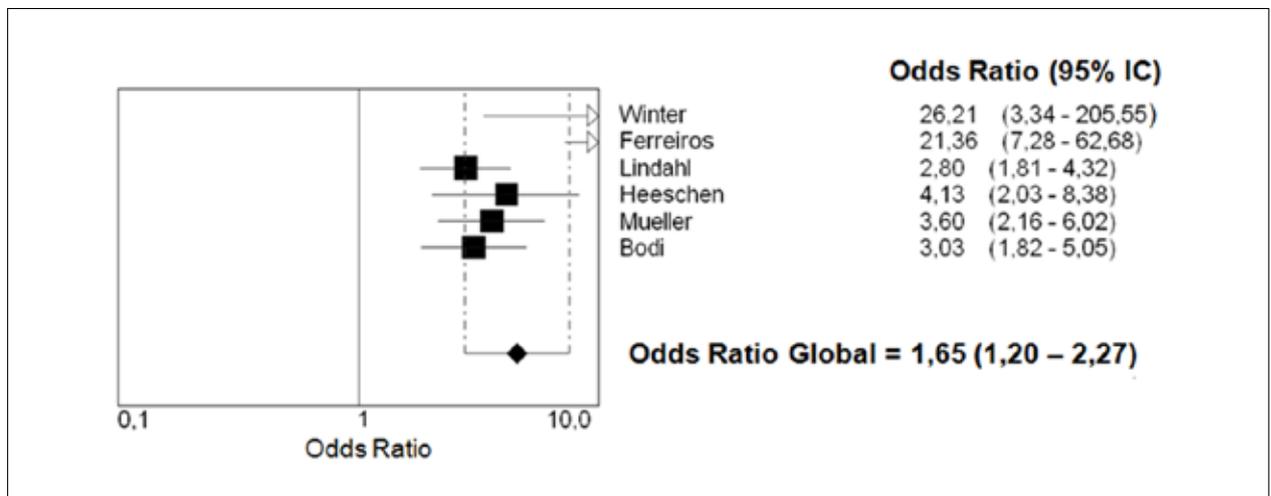
Dos características variaron significativamente entre los trabajos del metanálisis. Primero, la forma de determinación del punto de corte de la proteína C-reactiva: tres estudios identificaron el punto de corte por la curva ROC, encontrando 15 mg/l<sup>31</sup>, 10 mg/l<sup>19</sup>, 11 mg/l<sup>22</sup>, respectivamente. Los otros tres trabajos eligieron el punto de corte de forma arbitraria, respectivamente, 5 mg/l<sup>18</sup>, 10 mg/l<sup>1</sup> y 10 mg/l<sup>27</sup>. De acuerdo con análisis de metarregresión, no hubo influencia de la forma de determinación del punto de corte en el resultado de los trabajos (OR = 0,1; 95% IC = 0 – 36;  $p = 0,23$ ). Además de eso, no hubo asociación lineal entre sensibilidad y especificidad ( $p = 0,40$ ), indicando ausencia de influencia de los valores de los puntos de corte en el resultado de los estudios (efecto de umbral).

La segunda característica que varió entre los estudios fue la definición de desenlaces, con dos estudios del metanálisis evaluando apenas muerte<sup>1,27</sup> y 4 evaluando desenlaces combinados<sup>18,19,22,31</sup>. De la misma forma, el análisis de metarregresión no mostró influencia del tipo de desenlace en los resultados (OR = 0,35; 95% IC = 0,02 – 4,5;  $p = 0,27$ ).

**Tabla 1 - Características de los estudios que evaluaron el valor predictor de la proteína C-reactiva a largo plazo**

Autor	Año	n	Población	Seguimiento	Desenlaces	Punto de Corte	Desenlaces PCR ↑ vs. PCR ↓	Asociación Independiente	Valor Incremental
Winter	1999	150	SCASS	6 meses	Muerte, IAM, AI	5 mg/l (Arbitrario)	23,0% vs. 1,0% *	Sí (OR no relatado)	No Evaluado
Ferreiros	1999	199	AI	3 meses	Muerte, IAM, AR	15 mg/l (ROC)	77,0% vs. 13,0% *	No Evaluado	No Evaluado
Lindahl	2000	917	SCASS	3 años	Muerte	10 mg/l (Arbitrario)	17,0% vs. 6,7% *	RR = 2,6 (1,5-4,5)	No Evaluado
Heeschen	2000	447	AI	6 meses	Muerte, IAM	10 mg/l (ROC)	19,0% vs. 5,4% *	OR = 1,97 (1,2-3,6)	No Evaluado
Mueller	2002	1.042	SCASS	2 años	Muerte	10 mg/l (Arbitrario)	13,0% vs. 3,9% *	OR = 4,07 (2,3-7,3)	No Evaluado
Bodi <sup>22</sup>	2005	515	SCASS	6 meses	Muerte, IAM	11 mg/l (ROC)	23,0% vs. 8,9% *	OR = 2,1 (1,2- 3,8)	No Evaluado
Scirica	2007	3.225	SCA	10 meses	Muerte	9 mg/l (ROC)	Asociación Presente No Dicotomizados	HR = 2,2 (1,6-3,0)	No Evaluado
Bogaty	2008	1.210	SCA	1 año	Muerte, IAM, AI	Continua	Asociación Presente No Dicotomizados	Asociación Ausente No Dicotomizados	No Evaluado

*N* - tamaño de la muestra; Punto de corte: entre paréntesis el método de elección del valor referente – por el mejor punto de la curva ROC o de forma arbitraria; PCR ↑: proteína C-reactiva encima del punto de corte; PCR ↓: proteína C-reactiva abajo del punto de corte; \* Diferencia estadísticamente significativa de desenlaces entre pacientes con y sin proteína C-reactiva elevada; OR - odds ratio; RR - riesgo relativo; HR - hazard ratio; SCA - síndromes coronarios agudos con y sin supradesnivel del ST; SCASS - síndromes coronarios agudos sin supradesnivel de lo ST; AI - angina inestable; IAM - infarto agudo de miocardio



**Figura 2 -** Representación global y de cada estudio individual en relación a la asociación entre proteína C-reactiva elevada y eventos cardiovasculares en seguimiento de largo plazo: OR (odds ratio) y 95% IC (intervalos de confianza).

### Proteína C-reactiva: predicción de eventos a corto plazo

En cuanto a la predicción de eventos hasta 30 días, 15 estudios hicieron esta evaluación<sup>14-17,19-21,25-31</sup>. Al contrario del seguimiento tardío, los resultados de los trabajos fueron conflictivos: 9 estudios positivos<sup>14,17,20,21,25-27,30</sup> y 6 estudios negativos<sup>15,16,19,28,29,31</sup> – Tabla 2. EL grupo de estudios positivos tuvo en media mayor tamaño de muestra (1.911 ± 2.197 pacientes), siendo 6 de los 7 trabajos con más de 1.000 pacientes. Por otro lado, el grupo de estudios negativos tuvo una media de tamaño de muestra de 225 ± 110 pacientes, el mayor de ellos con 447 individuos. Esto sugiere que los resultados negativos de tales estudios pueden ser resultado de reducido poder estadístico.

Abordaje metanalítico fue realizado con los 12 estudios que compararon la incidencia de eventos entre dos grupos dicotomizados de acuerdo con el valor de la proteína C-reactiva<sup>14-17,19,20,25-27,29-31</sup>. El estudio de Duarte et al.<sup>28</sup> no entró en el análisis, pues evaluó la proteína C-reactiva como variable continua. El segundo estudio de Oltrona et al.<sup>21</sup> y el estudio de Scirica et al.<sup>24</sup> no participaron del metanálisis, pues reportan resultados apenas en riesgo relativo, sin detallar las incidencias absolutas de los eventos. El metanálisis mostró heterogeneidad significativa entre los estudios (p= 0,002), por este motivo el OR fue calculado por el método de efecto randómico, resultando en 1,65 (95% IC = 1,20 - 2,27), confirmando

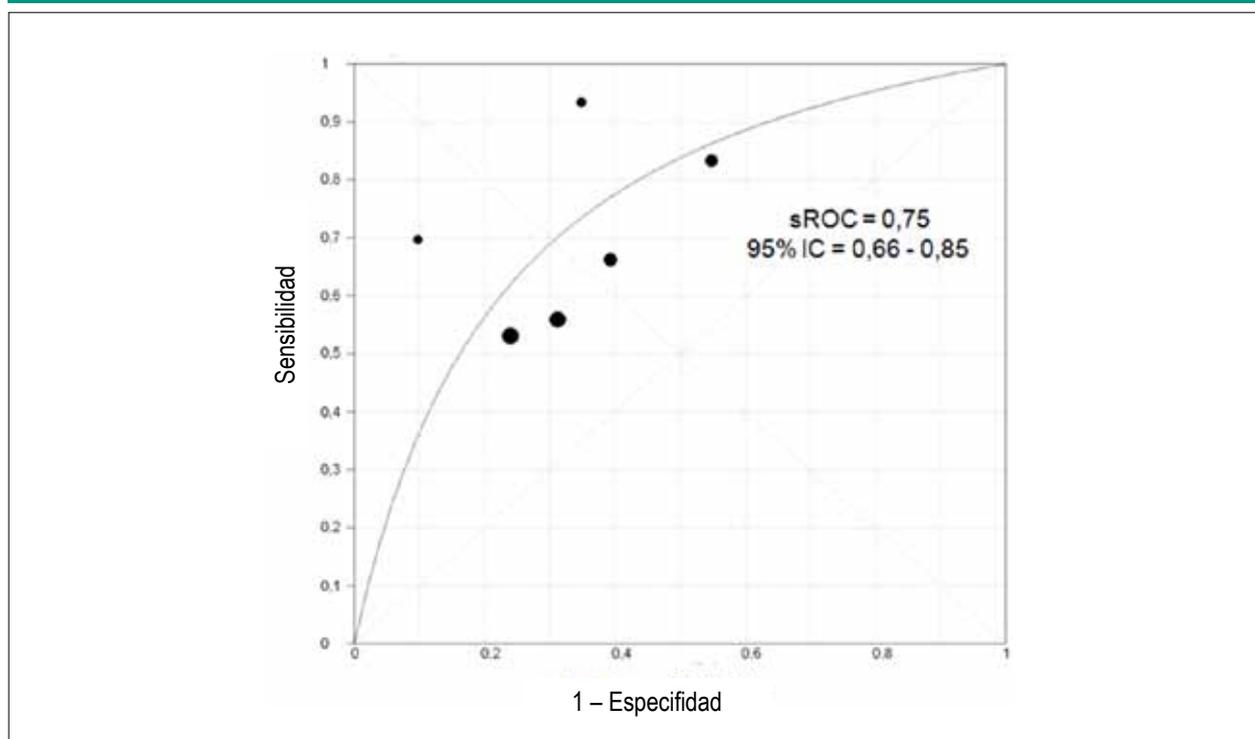


Figura 3 - Representación global y de cada estudio individual en relación a la asociación entre proteína C-reactiva elevada y eventos cardiovasculares en seguimiento de largo plazo: OR (odds ratio) y 95% IC (intervalos de confianza).

la predicción de eventos hospitalarios – Figura 4. La curva sROC presentó estadística-C de 0,57 (95% IC = 0,54 - 0,60) – Figura 5.

#### Análisis de sensibilidad: predicción de eventos a corto plazo

Tres características variaron significativamente entre los trabajos. Primero, la forma de determinación del punto de corte de la proteína C-reactiva: 4 estudios identificaron el punto de corte por la curva ROC<sup>19,26,30,31</sup> y otros 8 trabajos eligieron el punto de corte de forma arbitraria<sup>14-17,20,25,27,29</sup>. De acuerdo con análisis de metarregresión, no hubo influencia de la forma de determinación del punto de corte en el resultado de los trabajos (OR = 1,34; 95% IC = 0,52 - 3,47; p = 0,49). Además de eso, no hubo asociación lineal entre sensibilidad y especificidad (p = 0,55), indicando ausencia de influencia de los valores de los puntos de corte en el resultado de los estudios.

La segunda característica que varió entre los estudios fue la definición de desenlaces, con tres estudios del metanálisis evaluando apenas muerte<sup>17,25,27</sup> y los 9 demás evaluando desenlaces combinados<sup>14-16,19,20,26,29-31</sup>. De la misma forma, el análisis de metarregresión no mostró influencia del tipo de desenlace en los resultados (OR = 0,35; 95% IC = 0,02 - 4,5; p = 0,27).

Por fin, infarto con supradesnivel del ST fue incluido en dos estudios<sup>25,26</sup>, mientras que los 10 demás analizaron apenas SCA sin supradesnivel del ST. Esa característica tampoco tuvo influencia en los resultados (OR = 0,70; 95% IC = 0,36 - 1,35; p = 0,25) – Tabla 3.

#### Valor predictor independiente de la proteína C-reactiva

La mayoría de los estudios, exceptuando los tres iniciales<sup>14,15,17</sup>, ajustó el valor predictor de la proteína C-reactiva para variables clínicas y de laboratorio. En 5 estudios, covariables importantes fueron omitidas del modelo estadístico<sup>16,18,25,28,32</sup>, mientras que, en otros 11 trabajos, el análisis multivariado fue adecuado<sup>1,19-24,26,27,31</sup>. Merecen ser destacados los estudios de Foussas et al.<sup>26</sup> y Correia et al.<sup>30</sup>, los únicos que ajustaron el valor de la proteína C-reactiva para un escore de riesgo validado, el TIMI.

De los 8 estudios que evaluaron el valor pronóstico a largo plazo, 6 confirmaron valor predictor independiente por análisis multivariado<sup>1,18,19,22,24,27</sup> y uno de ellos no hizo esta evaluación<sup>31</sup>. Por otro lado, el reciente estudio de Bogaty et al.<sup>23</sup>, en una cohorte de 1.210 pacientes con SCA, negó la asociación multivariada de la proteína C-reactiva con eventos recurrentes a largo plazo, habiendo recibido atención este trabajo por su resultado negativo<sup>23</sup>. Debido al dato inédito de ausencia de valor predictor independiente, ese estudio merece ser discutido en detalle.

Primero, analizando cuestiones metodológicas, no encontramos superioridad del estudio de Bogaty et al.<sup>23</sup> en relación a los demás estudios. Segundo, está demostrado que el valor predictor de la proteína C-reactiva en pacientes con angina inestable o infarto sin supradesnivel del ST es superior a la capacidad predictora en infarto con supradesnivel del segmento ST, donde el mayor grado de necrosis influencia la medida de proteína C-reactiva<sup>25</sup>. De esta forma, el hecho de que 30,0% de los pacientes presentaron infarto con

Tabla 2 - Características de los estudios que evaluaron el valor predictor de la proteína C-reactiva en el corto plazo

Autor	Año	n	Población	Seguimiento	Desenlaces	Punto de Corte	Desenlaces PCR ↓ vs. PCR	Asociación Independiente	Valor Incremental
Liuzzo	1994	32	AI	Hospitalario	IAM, Angina	3 mg/L (arbitrario)	23% vs. 0%	No Evaluado	No Evaluado
Oltrona	1997	140	AI	Hospitalario	IAM, Angina	10 mg/L (arbitrario)	25% vs. 22%	No Evaluado	No Evaluado
Benamer	1998	195	AI	Hospitalario	Muerte, IAM, Angina	6 mg/L (arbitrario)	11% vs. 21%	Asociación Ausente OR no descrito	No Evaluado
Morrow	1998	437	SCASS	Hospitalario	Muerte	15,5 mg/L	5,2% vs. 0,3%*	No Evaluado	No Evaluado
Ferreirós	1999	199	AI	Hospitalario	Muerte, IAM, Angina	15 mg/L (ROC)	12% vs. 14%	Asociación Ausente OR no descrito	No Evaluado
Heeschen	2000	447	AI	Hospitalario	Muerte, IAM	10 mg/L (ROC)	2,2% vs. 2,6%	No Evaluado	No Evaluado
Mueller	2002	1.042	SCASS	Hospitalario	Muerte	10 mg/l (arbitrario)	3,6% vs. 1,0%*	No Evaluado	No Evaluado
James	2003	7.108	SCASS	Hospitalario	Muerte, AMI	9,6 mg/l (arbitrario)	9,5 vs. 7,0%*	OR = 1,07 (0,87 - 1,3)	No Evaluado
Oltrona	2004	1.773	SCA	30 días	Muerte, AMI	10 mg/L (arbitrario)	Asociación Presente Porcentuales no Descriptos	RR = 1,43 (0,99 - 2,1)	Sin Valor Incremental
Duarte	2005	199	SCA	Hospitalario	Muerte, AMI Angina, ICC	Continúa	Asociación Presente Porcentuales no Descriptos	Associação Ausente OR não descrito	No Evaluado
Foussas	2005	1.846	SCA	Hospitalario	Muerte, AMI, Angina	3 mg/L (ROC)	23% vs. 15%*	HR = 1,8 (1,5 - 2,6)	No Evaluado
Manenti	2006	172	SCASS	30 días	Muerte, Reinternación	9 mg/L (arbitrario)	21% vs. 18%	Asociación Ausente OR no descrito	No Evaluado
Correia	2007	86	SCASS	Hospitalario	Muerte, AMI	7,2mg/L (ROC)	20% vs. 1,7%*	OR = 14 (1,6 - 121)	Con valor incremental
Scirica	2007	3.225	SCA	30 días	Muerte	9 mg/L (ROC)	Asociación Presente Porcentuales Descriptos	HR = 2,3 (1,5 - 3,6)	No Evaluado
Kuch	2008	1.646	IAM	Hospitalario	Muerte	3 mg/L (arbitrario)	12% vs. 6,4%*	OR = 4,6 (1,9 - 13)	No Evaluado

*N N* – tamaño de la muestra; *Punto de corte*: entre paréntesis, el método de elección del valor referente – por el mejor punto de la curva ROC o de forma arbitraria; *PCR ↑*: proteína C-reactiva encima del punto de corte; *PCR ↓*: proteína C-reactiva abajo del punto de corte; *Diferencia estadísticamente significativa de desenlaces entre pacientes con y sin proteína C-reactiva elevada*; *OR* - odds ratio; *RR* - riesgo relativo; *HR* - hazard ratio; *SCA* - síndromes coronarios agudos con y sin supradesnivel del ST; *SCASS* - síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del ST; *AI* - angina inestable; *IAM* - infarto agudo de miocardio.

supradesnivel del segmento ST puede haber contribuido al resultado negativo de Bogaty et al.<sup>23</sup>. Tercero, en ese estudio, la proteína C-reactiva presentó predicción significativa en el análisis univariado, sin embargo perdió significación en el análisis multivariado. Al contrario de los demás estudios, la medida de proteína C-reactiva fue inserida como variable continua en la regresión logística, lo que reduce su fuerza de predicción al ser evaluada junto a otras variables categóricas. Esto puede haber sido el principal motivo del resultado negativo del estudio de Bogaty et al.<sup>23</sup>.

Cinco estudios de largo plazo reportaron medidas de asociación provenientes del análisis multivariado. Tres de ellos utilizaron OR, permitiendo la combinación de los datos. Estos tres estudios presentaron homogeneidad ( $p = 0,14$ ) y el método de efecto fijo resultó en  $OR = 2,5$  (95%  $IC = 1,8 - 3,4$ ).

En relación al valor predictor independiente de la proteína C-reactiva para eventos de corto plazo, 10 estudios realizaron análisis multivariado y apenas 4 indicaron valor predictor independiente, evidenciando datos controvertidos. Apenas tres estudios describieron OR multivariada y, debido a la heterogeneidad del resultado entre los trabajos, se optó por no combinarlos, pues habría alto potencial de sesgo de selección en este análisis.

### Valor incremental de la proteína C-reactiva

De los 19 artículos seleccionados, apenas dos cuantificaron el valor incremental de la proteína C-reactiva, ambos relativos al valor predictor de corto plazo. En el primero, Oltrona et al.<sup>15</sup> no encontraron aumento de la estadística-C después de adición de proteína C-reactiva en modelo de regresión

## Artículo de Revisión

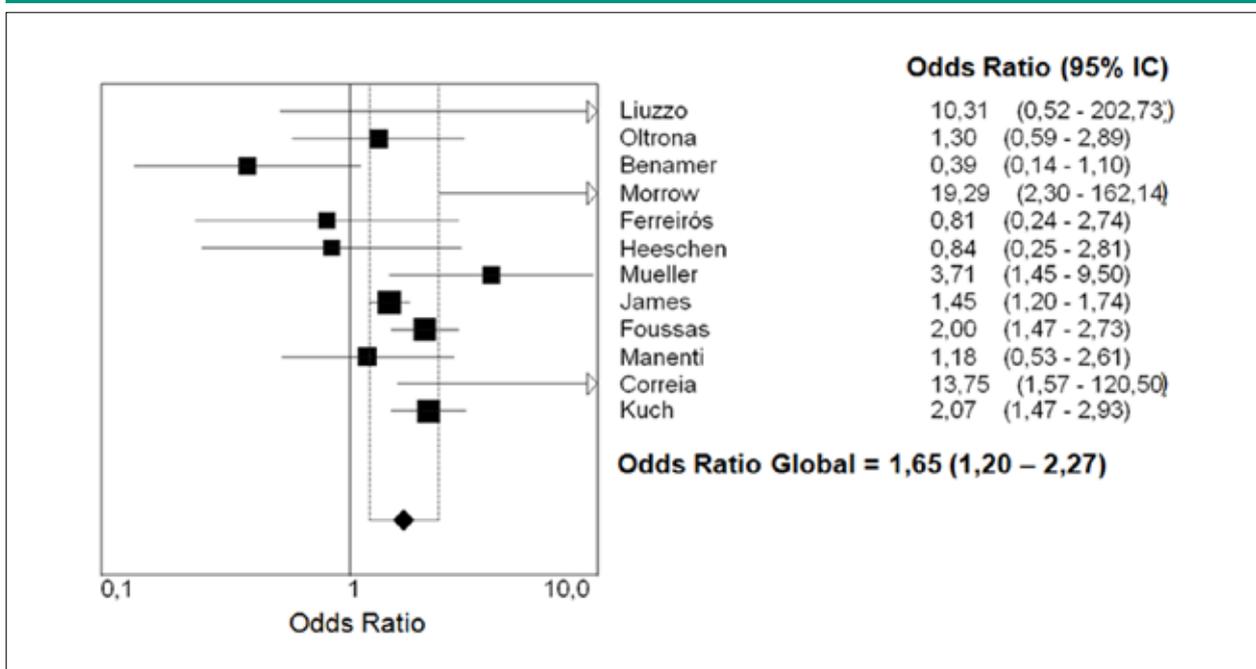


Figura 4 - Representación global y de cada estudio individual en relación a la asociación entre proteína C-reativa elevada y eventos cardiovasculares en seguimiento de corto plazo: OR (odds ratio) y 95% IC (intervalos de confianza)

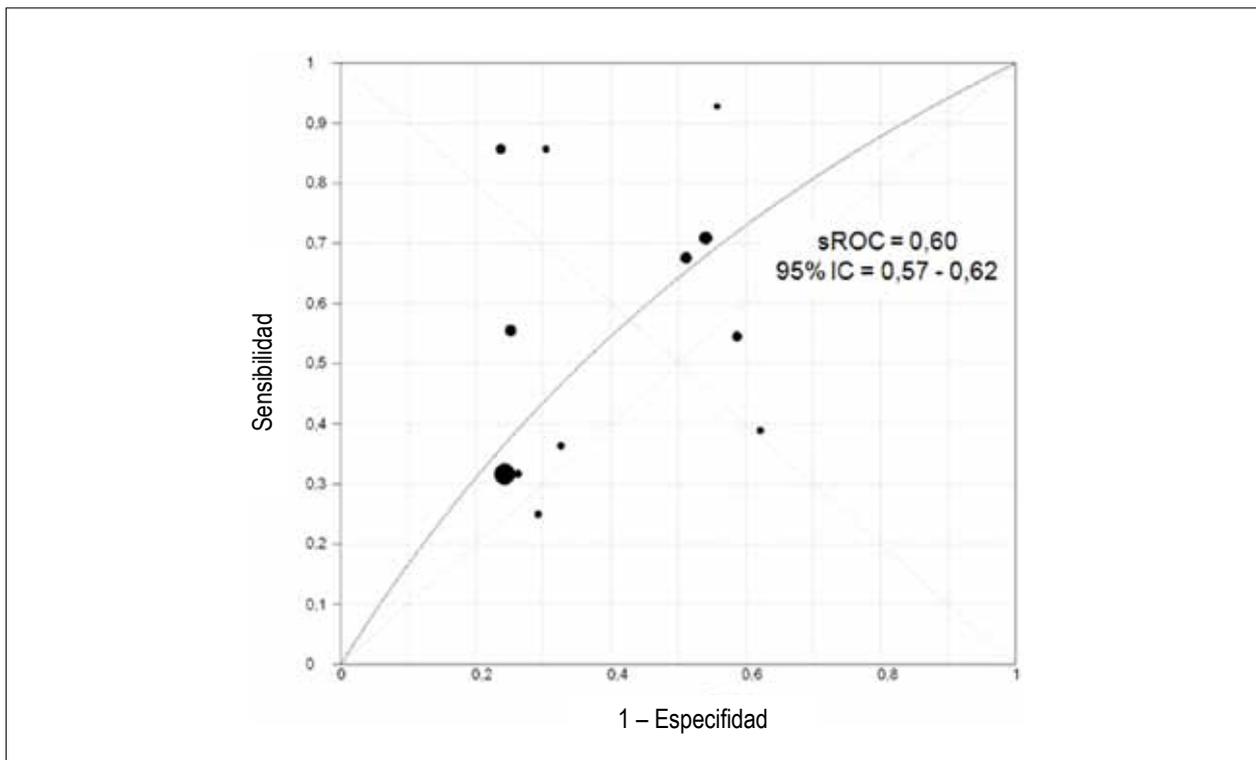


Figura 5 - Curva ROC sumariada de la asociación de los diversos puntos de corte de la proteína C-reativa y eventos cardiovasculares en seguimiento de corto plazo. IC: Intervalo de confianza.

Tabla 3 - Análisis de sensibilidad por metarregresión de subgrupos cuanto valor pronóstico de la proteína C-reactiva a corto plazo.

	Odds ratio	95% IC	Valor de p
Uso de curva ROC	1,34	0,52 – 3,5	0,49
Apenas SCA sin Supra	0,70	0,36 – 1,35	0,25
Apenas Desenlace Muerte	1,31	0,80 – 2,16	0,24

Uso de curva ROC para determinación del punto de corte, en vez de elección arbitraria.

logística. El estudio de Oltrona et al.<sup>15</sup> posee gran tamaño de muestra (N = 1.773) y ventaja de contemplar gran cantidad de covariables<sup>21</sup>. Por otro lado, Oltrona et al.<sup>15</sup> tienen la desventaja de haber incluido también infarto con supradesnivel del ST, lo que teóricamente reduce el valor predictor de la proteína C-reactiva. El abordaje de Oltrona et al.<sup>15</sup>, en evaluar el cuanto la proteína C-reactiva adiciona a un modelo predictor derivado de la propia muestra del estudio, aunque estadísticamente correcta, vuelve más difícil encontrar valor predictor adicional de un biomarcador. Esto porque el modelo predictor multivariado está optimizado por haber sido derivado de la propia población.

En el segundo trabajo, Correia et al.<sup>30</sup> seleccionan específicamente pacientes con SCA sin supradesnivel del ST y evalúan el valor incremental en relación a un score de riesgo validado, el TIMI. Aunque de pequeño tamaño de muestra, después de incorporar la información de la proteína C-reactiva, ese estudio demostró un incremento en la estadística-C del TIMI del orden de 0,06<sup>30</sup>.

## Discusión

La presente revisión sistemática tiene el objetivo de evaluar si hay evidencias que indiquen la utilización de la proteína C-reactiva como predictor de riesgo en la admisión de pacientes con SCA sin supradesnivel del segmento ST. Ese marcador ha sido evaluado en cuanto al valor pronóstico referente al corto plazo (hospitalario o 30 días) o largo plazo (> tres meses).

Se observa que, en el largo plazo, evidencias demostrando asociación entre el valor de la proteína C-reactiva y la incidencia de desenlaces son consistentes en los análisis univariado y multivariado. Por otro lado, los resultados de corto plazo son cualitativamente heterogéneos, o sea, parte indica ausencia de asociación y otra parte sugiere asociación entre proteína C-reactiva y desenlaces. En la presente metanálisis, el efecto medio de los estudios de corto plazo indica asociación univariada entre proteína C-reactiva y riesgo cardiovascular<sup>32</sup>. Sin embargo, los análisis multivariados de esos estudios son conflictivos y los resultados no pudieron ser combinados, pues la minoría reportó el *odds ratio* multivariado. De esa forma, el presente análisis demuestra valor pronóstico de largo plazo y indica controversia en cuanto al valor pronóstico de corto plazo.

Aunque la predicción de riesgo independiente sea una condición necesaria en la validación de un nuevo marcador, esta no es una condición suficiente. Interrumpir la evaluación del predictor en tal etapa, considerándolo validado para la utilización clínica es un equívoco común. No todo predictor independiente incrementa de forma clínicamente relevante

la precisión pronóstica de los modelos clásicos de predicción<sup>33</sup>. Esto origina una cuestión importante: ¿El nuevo marcador de riesgo tiene utilidad incremental a los modelos

aplicados en la práctica clínica? Esa respuesta debe ser obtenida por la comparación del desempeño de un modelo predictor que utiliza variables usuales con el desempeño de un modelo alternativo resultante de la incorporación del nuevo marcador al modelo clásico. O sea, al inserir una nueva variable a un score de riesgo, ¿Cuanto mejora el desempeño de este score? La forma más común de evaluar esta cuestión es la medida del incremento de la estadística-C después de incorporación del nuevo biomarcador<sup>34</sup>.

En la presente revisión, apenas dos estudios evaluaron tal cuestión, con resultados conflictivos, uno negativo<sup>21</sup> y otro positivo<sup>30</sup>. Aunque el estudio de Correia et al.<sup>30</sup>, cuyos resultados fueron positivos, tenga las ventajas metodológicas relatadas en los resultados de esta revisión sistemática, el estudio negativo de Oltrona et al.<sup>21</sup> tiene un tamaño de muestra 20 veces mayor que el primero, debiendo su resultado ser también valorizado. Por lo tanto, no hay evidencias conclusivas en cuanto al valor incremental (utilidad clínica) de la proteína C-reactiva en relación a la predicción de riesgo usual.

En la escasez de evaluación incremental, podemos inferir si el valor adicional estará presente, basado en la fuerza de asociación entre proteína C-reactiva y desenlaces. Es descripto que, para promover un aumento clínicamente relevante en la estadística-C (> 0,05), un marcador generalmente necesita de *odds ratio* > 3<sup>35</sup>. En el presente análisis, el *odds ratio* conjunto de 4,6 para el largo plazo parece un número favorable. Sin embargo, ese es el *odds ratio* univariado, probablemente superestimado en relación al valor multivariado. Además de eso, el límite inferior del intervalo de confianza es 2,3, lo que deja duda en cuanto al valor incremental. Más incierto aun sería el valor incremental de corto plazo, pues el *odds ratio* del metanálisis fue de 1,6, sugiriendo ausencia de valor incremental de la proteína C-reactiva.

Debemos destacar que el razonamiento relatado es inferencial y la respuesta definitiva de tal cuestión vendrá con análisis futuros del valor incremental, que puede ser realizado en los propios bancos de datos de los estudios publicados. La importancia de ese tipo de análisis es ejemplificada por la cuestión de la proteína C-reactiva como predictor de riesgo en individuos aparentemente sanos. En aquel caso, el dopaje de proteína C-reactiva no incrementa la estadística-C del score de Framingham, aunque tenga asociación independiente con eventos cardiovasculares<sup>36</sup>.

Las diferencias metodológicas de los diferentes estudios representan potenciales sesgos en los resultados de esta

## Artículo de Revisión

revisión sistemática. Por ejemplo, hay gran variación de los puntos de corte, de los tipos de desenlaces utilizados y de las poblaciones-blancas entre los estudios. Mientras tanto, los análisis de sensibilidad indicaron que tales características no influenciaron en los resultados del metanálisis. Otra limitación es la ausencia de informaciones relativas al *odds ratio* de la mayoría de los estudios, lo que impidió que estos fuesen correctamente combinados en cuanto a la evaluación del valor predictor independiente (análisis multivariado).

Los *guidelines* actuales sobre SCA sin supradesnivel del segmento ST no se posicionan claramente en cuanto a la utilización de la proteína C-reativa. La directriz brasileña ni siquiera menciona marcadores inflamatorios, en cuanto los *guidelines* americano y europeo describen los trabajos que muestran asociación entre proteína C-reativa y pronóstico, aunque no de forma conclusiva del punto de vista de recomendación.

Por lo tanto, la presente revisión sistemática llena esta laguna con la siguiente conclusión: a despecho de

la consistente asociación entre la medida de la proteína C-reativa en la admisión y el pronóstico de largo plazo de pacientes con SCA, la falta de informaciones definitivas en cuanto a su valor pronóstico incremental impide que el dosaje rutinario de este biomarcador sea recomendado en pacientes con SCA sin supradesnivel del segmento ST.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

### Vinculación Académica

Este artículo es parte de tesis de libre docencia de Luís C. L. Correia por la Universidad Federal de Bahía.

## Referencias

- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2000; 343 (16): 1139-47.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105 (9): 1135-43.
- Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med.* 2002; 347 (1): 5-12.
- Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem.* 1999; 45 (12): 2136-41.
- Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al; NACB WRITING GROUP. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2007; 115 (13): e356-e375.
- Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin Neto JA, Rassi A Jr. Guidelines for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition, 2007). *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89 (4): e89-e131.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DEJ, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (7): e1-e157.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; 28 (13): 1598-660.
- Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol.* 2006; 6: 31.
- Bax L, Yu LM, Ikeda N, Moons KG. A systematic comparison of software dedicated to meta-analysis of causal studies. *BMC Med Res Methodol.* 2007; 7: 40.
- Tanaka H, Tsurumi Y, Kasanuki H. Prognostic value of C-reactive protein and troponin T level in patients with unstable angina pectoris. *J Cardiol.* 2006; 47 (4): 173-9.
- Kosuge M, Ebina T, Ishikawa T, Hibi K, Tsukahara K, Okuda J, et al. Serum amyloid A is a better predictor of clinical outcomes than C-reactive protein in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Circ J.* 2007; 71 (2): 186-90.
- Baeza VR, Corbalan HR, Castro GP, Acevedo BM, Quiroga GT, Viviani GP. Coronary biomarkers and long-term clinical outcome in acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Rev Med Chil.* 2005; 133 (11): 1285-93.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994; 331 (7): 417-24.
- Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, Spinola A, Chiodo F, Pezzano A. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1997; 80 (8): 1002-6.
- Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Boccaro A, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1998; 82 (7): 845-50.
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction.* *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31 (7): 1460-5.
- de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JC, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1999; 42 (1): 240-5.
- Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35 (6): 1535-42.
- James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent

- mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (6): 916-24.
21. Oltrona L, Ottani F, Galvani M. Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2004; 148 (3): 405-15.
  22. Bodi V, Sanchis J, Llacer A, Facila L, Nunez J, Bertomeu V, et al. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: predictive power of troponin I, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine. *Int J Cardiol.* 2005; 98 (2): 277-83.
  23. Bogaty P, Boyer L, Simard S, Dauwe F, Dupuis R, Verret B, et al. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (24): 2339-46.
  24. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, de Lemos JA, Murphy S, Sabatine MS, et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem.* 2007; 53 (1): 1800-7.
  25. Kuch B, von Scheidt W, Kling B, Heier M, Hoermann A, Meisinger C. Differential impact of admission C-reactive protein levels on 28-day mortality risk in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation myocardial infarction (from the Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases [MONICA]/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg [KORA] Augsburg Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol.* 2008; 102 (9): 1125-30.
  26. Foussas SG, Zairis MN, Lyras AG, Patsourakos NG, Tsimirpits VG, Katsaros K, et al. Early prognostic usefulness of C-reactive protein added to the Thrombolysis In Myocardial Infarction risk score in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (4): 533-7.
  27. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after Non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation.* 2002; 105 (12): 1412-5.
  28. Duarte ER, Pellanda LC, Portal VL. Inflammatory, lipid, and metabolic profile in acute ischemic syndrome: correlation with hospital and posthospital events. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (2): 122-9.
  29. Manenti ER, Bodanese LC, Camey SA, Polanczyk CA. Prognostic value of serum biomarkers in association with TIMI risk score for acute coronary syndromes. *Clin Cardiol.* 2006; 29 (9): 405-10.
  30. Correia LC, Lima JC, Rocha MS, D'Oliveira JA, Pericles EJ. Does high-sensitivity C-reactive protein add prognostic value to the TIMI-Risk Score in individuals with non-ST elevation acute coronary syndromes? *Clin Chim Acta.* 2007; 375 (1-2): 124-8.
  31. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation.* 1999; 100 (19): 1958-63.
  32. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation.* 1999; 99 (7): 855-60.
  33. O'Donoghue M, Morrow DA. The future of biomarkers in the management of patients with acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol.* 2008; 23 (4): 309-14.
  34. Wilson PW. Challenges to improve coronary heart disease risk assessment. *JAMA.* 2009; 302 (21): 2369-70.
  35. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2006; 145 (1): 35-42.
  36. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006; 355 (25): 2631-9.