

Comparación de Biomarcadores Inflamatorios entre Pacientes Diabéticos y No-Diabéticos con Angina Inestable

Marçal de Oliveira Huooya¹; Rafaela Andrade Penalva²; Sílber Rodrigues Alves²; Gilson Soares Feitosa¹; Sandra Gadelha³; Ana Marice Teixeira Ladeira^{2,4}

Divisão de Cardiologia - Hospital Santa Izelabel¹; Fundação Baiana Para o Desenvolvimento das Ciências²; Fundação Oswaldo Cruz³, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia⁴, Salvador - Brasil

Resumen

Fundamento: Pocos estudios compararon la actividad inflamatoria entre pacientes diabéticos y no-diabéticos con síndrome coronario agudo, y todavía no se publicó ninguno que investigara solamente a los portadores de angina inestable (AI).

Objetivo: Este estudio tuvo dos objetivos. En primer lugar, comparar los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) y interleuquina-6 (IL-6) en pacientes diabéticos y no-diabéticos con angina inestable (AI) para determinar si la diferencia en la actividad inflamatoria justifica el empeoramiento pronóstico en los pacientes diabéticos. En segundo, evaluar la correlación entre los marcadores inflamatorios y el perfil metabólico en pacientes diabéticos y entre la respuesta inflamatoria y los desenlaces hospitalarios, como muerte, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva y tiempo de hospitalización.

Métodos: Estudio de cohorte prospectiva de 90 pacientes consecutivos, ingresados a la Unidad de Dolor Torácico con angina inestable. Se dividieron a los pacientes en dos grupos: diabéticos y no-diabéticos. Los niveles séricos de PCR e IL-6, el perfil metabólico y el conteo de leucocitos se obtuvieron al ingreso al hospital.

Resultados: De todos los pacientes analizados, 42 (47%) eran diabéticos (edad 62 ± 9) y 48 (53%) no eran diabéticos (edad 63 ± 12). No se encontraron diferencias entre la mediana de la PCR (1,78 vs. 2,23 mg/l, $p = 0,74$) y de la IL-6 (0 vs. 0 pg/ml, $p = 0,31$) entre los dos grupos. Hubo una correlación positiva entre la PCR y el colesterol total ($r_s = 0,21$, $p = 0,05$), la PCR y el colesterol LDL ($r_s = 0,22$, $p = 0,04$) y la PCR y el conteo de leucocitos ($r_s = 0,32$, $p = 0,02$) en los dos grupos. No se encontró ninguna asociación entre los marcadores inflamatorios y los desenlaces hospitalarios.

Conclusión: No encontramos diferencia en la actividad inflamatoria entre los pacientes diabéticos y no-diabéticos con AI, lo que indica que ese cuadro clínico puede equilibrar la actividad inflamatoria entre los dos grupos y aumentar la concentración de marcadores inflamatorios de fase aguda, independientemente del estado metabólico. (Arq Bras Cardiol 2009;92(4):276-282)

Palabras clave: Aterosclerosis / complicaciones, diabetes mellitus, inflamación / complicaciones, angina pectoris / angina de pecho.

Introducción

La aterosclerosis es la responsable del 80% de todas las muertes en pacientes diabéticos¹. Como las estimaciones revelan que la prevalencia de diabetes se duplicará hasta el año 2025, la incidencia de enfermedad cardiovascular asociada a diabetes aumentará substancialmente².

Comparados a los individuos no-diabéticos, los pacientes diabéticos tienen un riesgo de dos a cuatro veces mayor de desarrollar enfermedad coronaria³; un riesgo dos veces mayor de mortalidad, en un corto plazo tras infarto agudo de miocardio^{4,5} y resultados peores cuando sometidos a la angioplastia, con mayor riesgo de reestenosis. La actividad

inflamatoria es elevada en los pacientes con diabetes tipo 1⁶ y tipo 2, además de estar fuertemente asociada al riesgo de aterotrombosis⁷.

La proteína C reactiva (PCR) es el principal mediador de la respuesta de la fase aguda. Desde hace mucho tiempo, se considera bastante estable⁸ esa proteína, derivada principalmente de la biosíntesis hepática dependiente de la IL-6. Los niveles de PCR aumentan rápidamente en reacción a trauma, inflamación e infección. Cuando del desaparecimiento de esos problemas, los mismos niveles se reducen⁹. Por ese motivo, la dosificación de PCR es comúnmente usada para el monitoreo de varios estados inflamatorios. La síntesis de PCR es controlada principalmente por la IL-6¹⁰, que, a su vez, es secretada por leucocitos activados, adipocitos y células endoteliales¹¹.

El aumento en los niveles de proteína C reactiva (PCR) e interleuquina-6 (IL-6) está asociado a una mayor incidencia de eventos cardiacos adversos en pacientes con síndromes coronarios agudos, así como en pacientes sometidos a

Correspondencia: Dr. Marçal de Oliveira Huooya •
Praça Almeida Couto, 500 - 40.000-000 - Salvador, BA - Brasil.
E-mail: mohuoya@cardiol.br
Artículo recibido el 06/10/07; revisado recibido el 17/01/08;
aceptado el 28/01/08.

implante de *stent* coronario¹². Aggarwal et al.¹³ constataron que los niveles de PCR eran más elevados (el doble) en portadores de síndrome coronario agudo diabéticos que en los no-diabéticos, antes y luego de la colocación del *stent* coronario.

Pocos estudios publicados hasta hoy han comparado la actividad inflamatoria entre portadores de síndrome coronario agudo diabéticos y no-diabéticos, y ningún de ellos incluyó sólo a pacientes con angina inestable. Este estudio tiene por objeto comparar los niveles de proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), IL-6 y el conteo de leucocitos entre los pacientes diabéticos y no-diabéticos para determinar si la existencia de diferencias en la actividad inflamatoria puede explicar la peor evolución clínica o los resultados de procedimientos en pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo.

Métodos

Diseño del estudio

Este estudio observacional y de corte transversal, con comparación entre grupos, se realizó en la Unidad de Dolor Torácico del Hospital Santa Isabel, entre febrero y octubre de 2005. El estudio incluyó a 90 pacientes consecutivos con angina inestable, independientemente de edad o sexo, que se clasificaron en dos grupos: diabéticos y no-diabéticos. Al ingreso, todos los pacientes fueron examinados inmediatamente por un cardiólogo, que midió la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la oximetría de pulso. Todos los individuos recibieron 200 mg de aspirina y fueron sometidos a un electrocardiograma de 12 derivaciones. Además de ello, se colectaron muestras de sangre para análisis laboratorial en la atención de emergencia, con un retardo máximo de 15 minutos.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: edad superior a 30 años, individuos de ambos sexos, angina inestable y tiempo entre el inicio del dolor torácico e internación de un máximo de 12 horas.

La angina inestable se definió de acuerdo con la clasificación de Braunwald¹⁴, y se incluyeron en el estudio solamente a los pacientes con clase IIIB.

Se excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (menos de cuatro semanas); cardiomiopatía dilatada o chagásica; fibrilación atrial; valvulopatía; niveles séricos elevados de marcadores de necrosis miocárdica hasta 12 horas tras la internación (troponina T > 0,1 µg/ml y fracción MB de la creatinofosfoquinasa > 4,94 µg/ml con curva característica de elevación y descenso); tromboembolia; cirugía; angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en las cuatro semanas anteriores; enfermedad inflamatoria o neoplásica; insuficiencia renal crónica y fiebre en la última semana.

A los pacientes se les clasificaron de acuerdo con los factores que siguen a continuación: edad; sexo; dolor precordial al momento de la internación; score de riesgo TIMI; duración de diabetes; hipertensión; tabaquismo; enfermedad arterial coronaria previa; angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP); cirugía de revascularización miocárdica (CRM); infarto de miocardio previo; dislipidemia; duración del dolor torácico; tiempo transcurrido entre el inicio del

dolor torácico y la internación (delta T en minutos); consumo de alcohol; historia familiar de enfermedad arterial coronaria precoz e índice de masa corporal calculado por medio del valor de peso y altura declarados por los pacientes. Todavía se registraron el tratamiento realizado antes de la inclusión en el estudio y el tratamiento hospitalario, realizado de conformidad al protocolo de rutina de la Unidad de Dolor Torácico.

Se definió la diabetes por glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL ó glicemia en ayuno ≥ 126 mg/dL, la utilización de hipoglucemiantes orales o insulina, o historia relatada por el paciente¹⁵.

Se definió la dislipidemia por niveles lipídicos elevados, de acuerdo con el *III National Cholesterol Education Program*¹⁶ o por la utilización de fármacos hipolipemiantes.

Se consideraron como desenlaces hospitalarios muerte; infarto agudo de miocardio (IAM), caracterizado por niveles de troponina-T $\geq 0,1$ µg/ml y de CK-MB masa $\geq 5,0$ µg/ml con curva característica de elevación y descenso; insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) antes del alta y tiempo de internación.

El Comité de Bioética local de nuestro centro aprobó el protocolo del estudio, y todos los pacientes firmaron un formulario de consentimiento informado.

Evaluación laboratorial

A la internación, se colectaron muestras de sangre venosa antes de la administración intravenosa de cualquier fármaco (a excepción de aspirina, de conformidad al protocolo de la Unidad de Dolor Torácico), con una demora de un máximo de 15 minutos. Muestras de plasma identificadas se almacenaron a -85 °C. La PCR se dosificó por medio de ensayo de inmunofluorimetría hipersensible con partículas de látex, en un analizador BN II (*Dade Bering*, Newark, Del), en el Laboratorio de Análisis Clínicos. El límite inferior de detección de la proteína C reactiva fue 1,3mg/l. El coeficiente de variación entre ensayos fue de un 2,2%, y el coeficiente intraensayo, de un 2,9%.

La concentración plasmática de IL-6 se determinó por medio de ensayo inmunoenzimático (*Quantikine human IL-6*, R&D Systems, Minneapolis, MN) en la Fundación Osvaldo Cruz (FioCruz). El límite inferior de detección de la interleuquina-6 fue menos de 0,9 pg/ml. El coeficiente de variación entre ensayos fue de un 6,4%, y el coeficiente intraensayo, de un 4,2%.

Los niveles plasmáticos de glucosa, triglicéridos, colesterol total y colesterol HDL se determinaron por medio de ensayos enzimáticos calorimétricos (reactivos de *Boehringer Mannheim Diagnostics*, Mannheim, Alemania). En los individuos con niveles plasmáticos de triglicéridos inferiores a 400 mg/dl, el colesterol LDL se calculaba de acuerdo con la fórmula de Friedewald. Cuando los niveles de triglicéridos estaban superiores a 400 mg/dl, se dosificaba el colesterol LDL con el método enzimático en un analizador automático Hitachi 902 (*Boehringer Mannheim*, Mannheim, Alemania).

Se determinaron los niveles de HbA_{1c} mediante inmunoensayo inmunoturbidimétrico (*Roche Diagnostics GmbH*, D-68298, Mannheim), con valores normales entre un 4,5% y un 6,1 %.

Análisis estadísticos

El estudio se diseñó para que tuviera un poder estadístico del 80% en la detección de una diferencia dos veces mayor en el valor de la proteína C reactiva entre los dos grupos. Para que se obtuviera esa diferencia se utilizaron un valor promedio de 2,8 mg/L y una desviación estándar de 4,48 mg/L¹⁷. Tomándose en consideración un error tipo I de 0,05 y otro tipo II de 0,20, fueron necesarios 80 pacientes.

Las concentraciones de proteína C reactiva e IL-6 se presentaron como mediana e intervalo intercuartílico. Se compararon las características basales con la prueba Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, para variables categóricas; y la prueba de Wilcoxon o la prueba *t* de Student, para variables continuas. Se utilizaron pruebas no paramétricas para comparar la PCR-us y la IL-6 entre los grupos (test U de Mann-Whitney) y determinar correlaciones (test *p* de Spearman). Todos los valores de *p* son de dos colas, y se consideraron estadísticamente significantes los valores inferiores a 0,05.

Se analizaron los datos con la ayuda del software estadístico SPSS (versión 10.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

Resultados

Características iniciales

De febrero a octubre del 2005, se internaron a 117 pacientes consecutivos en un hospital cardiológico de nivel terciario. Se excluyeron a 24 pacientes que presentaron elevación de los marcadores séricos cardiacos hasta 12 horas luego de la internación; un paciente con cardiomiopatía chagásica; un paciente con dolor torácico tras ingestión de bebida alcohólica; un paciente con enfermedad renal crónica. Tres de los 24 pacientes excluidos eran diabéticos. Se estudió al total de 90 individuos que respondieron a los criterios de inclusión. El promedio de edad de los pacientes era 62 ± 9 (34 a 87 años), 42 eran diabéticos y 48 no eran diabéticos.

La Tabla 1 detalla las características clínicas y laboratoriales iniciales de los pacientes diabéticos y no-diabéticos. No hubo diferencias en las características clínicas iniciales entre los dos grupos, excepto por mayor presión arterial sistólica (158 ± 31 vs. 143 ± 31 mm Hg, $p = 0,02$) y frecuencia cardiaca (75 ± 15 vs. 67 ± 12 latidos/minuto, $p = 0,01$) en los pacientes diabéticos a la internación. El tiempo promedio transcurrido entre el inicio del dolor torácico y la internación en la Unidad de Dolor Torácico fue semejante para los pacientes diabéticos y no-diabéticos ($4,3 \pm 0,6$ vs. $4,0 \pm 5,0$ h, $p = 0,83$). No se observaron diferencias en relación con el tratamiento previo entre pacientes diabéticos y no-diabéticos, excepto por la utilización de fármacos hipoglucemiantes e insulina.

El tiempo transcurrido entre la última comida y la colecta de muestras de sangre también fue semejante en los dos grupos ($4,9 \pm 3,1$ vs. $5,0 \pm 3,3$ h, $p = 0,95$). No hubo diferencias en las características laboratoriales entre los dos grupos, a excepción de los niveles más elevados de glucemia a la internación (178 ± 78 vs. 105 ± 27 mg/dl, $p < 0,001$), de glucemia en ayuno (130 ± 40 vs. 96 ± 12 mg/dl, $p < 0,001$) y de HbA_{1c} ($6,3 \pm 4,2$ vs. $3,4 \pm 1,2$ %, $p < 0,001$).

Tabla 1 - Características iniciales

Variables	Diabéticos (n=42)	No-diabéticos (n=48)	Valor de p
Edade (años)	62 ± 9	63 ± 12	0,65
Varones	16 (38%)	24 (49%)	0,28
Examen físico			
PAS (mm/Hg)	158 ± 31	143 ± 31	0,02
PAD (mm/Hg)	88 ± 18	85 ± 16	0,3
FC (latidos/min)	75 ± 15	67 ± 12	0,01
IMC (kg/m ²)	27 ± 3	26 ± 4	0,48
Historia			
Hipertensión sistémica	40 (95%)	42 (88%)	0,23
Fumador	5 (13%)	13 (26%)	0,10
CRM	8 (18%)	8 (16%)	0,88
ACTP	14 (33%)	15 (31%)	0,85
EAC confirmada	40 (95%)	45 (94%)	0,65
IAM previo	20 (48%)	16 (33%)	0,17
Hiperlipidemia	35 (83%)	38 (80%)	0,73
Depresión del segmento ST > 0.1 mV	7 (17%)	8 (17%)	0,96
Troponina - T intermedia	7 (17%)	8 (17%)	0,96
Score de riesgo TIMI	3 (0-6)	2 (0-4)	0,21
EAC (número de vasos involucrados)			
Normal	14 (34%)	16 (33%)	0,94
1	8 (20%)	11 (23%)	0,70
2	15 (37%)	16 (33%)	0,75
3	3 (7%)	4 (8%)	0,86
Características del dolor torácico			
Dolor al momento de la internación	32 (77%)	29 (61%)	0,10
Duración del dolor (h)	1.5 ± 2.7	1 ± 1.2	0,90
Δ T (h)	4.3 ± 0.6	4 ± 0.5	0,83
Medicaciones previas			
Aspirina	31(74)	39 (81)	0,45
Betabloqueante	26 (62)	27 (56)	0,67
Estatina	23 (55)	29 (60)	0,7
IECA	19 (45)	15 (31)	0,20
Laboratorio			
Glucemia a la internación (mg/dl)	178 ± 78	105 ± 27	< 0,001
Glucemia de ayuno (mg/dl)	130 ± 40	96 ± 12	< 0,001
HbA _{1c} (%)	6.3 ± 4.2	3.4 ± 1.2	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	182 ± 48	190 ± 58	0,48
Colesterol HDL (mg/dl)	41 ± 14	41 ± 10	0,97
Colesterol LDL (mg/dl)	98 ± 41	112 ± 54	0,18

Continuación: **Tabla 1 - Características iniciales**

Triglicéridos (mg/dl)	208 ± 128	180 ± 103	0,26
CK-MB massa (µg/ml)	2,37 ± 1,0	2,4 ± 1,5	0,86
Troponina - T (µg/ml)	0,01 (0,01 - 0,09)	0,01 (0,01 - 0,14)	0,58

Valores expresados en promedio ± desviación estándar (DE) o número (%) o mediana (mínimo - máximo); PAS - presión arterial sistólica; PAD - presión arterial diastólica; FC - frecuencia cardíaca; IMC - índice de masa corporal; CRM - cirugía de revascularización miocárdica; ACTP - angioplastia coronaria transluminal percutánea; EAC - enfermedad arterial coronaria; IAM - infarto agudo de miocardio; Δ T - tiempo transcurrido entre el inicio del dolor torácico y la internación; IECA - inhibidores de la enzima convertora de angiotensina.

Marcadores inflamatorios

Al considerarse el total de la población del estudio, la mediana de la PCR-us, de la IL-6 y del conteo de leucocitos fue, respectivamente, 2 mg/L (intervalo intercuartílico 0,8 - 4,7 mg/L), 0 pg/ml (intervalo intercuartílico 0 - 0 pg/ml) y 7.900/mm³ (intervalo intercuartílico 6327 - 9895 l/mm³).

La mediana de las concentraciones de PCR-us (1,78 mg/L vs. 2,23 mg/L, $p = 0,74$) y de la IL-6 (0 vs. 0 pg/mL, $p = 0,31$) y del conteo de leucocitos (8.245/mm³ vs. 7.520/mm³, $p = 0,74$) fueron semejantes entre los individuos diabéticos y no-diabéticos (Tabla 2).

No se observó ninguna diferencia entre los grupos cuando se les analizaron de acuerdo con tres franjas de PCR (< 1 mg/L, 1 a 3 mg/L y > 3 mg/L): < 1 mg/L (16% vs. 14%, $p = 0,5$), 1 a 3 mg/L (10% vs. 18%, $p = 0,32$) y > 3 mg/L (14% vs. 14%, $p = 0,7$). Los grupos de pacientes diabéticos y no-diabéticos también tuvieron distribución semejante cuando analizados con relación a los cuartiles: < 0,8 mg/L (15% vs. 12%, $p = 0,36$), 0,81 a 2,04 mg/L (12% vs. 13%, $p = 0,95$), 2,05 a 4,7 mg/L (8% vs. 16%, $p = 0,12$) y > 4,7 mg/L (14% vs. 13%, $p = 0,66$).

Cuando se analizaron los niveles de IL-6 como variables categóricas (0 pg/mL = no y > 0 pg/mL = sí), los resultados positivos fueron semejantes en los dos grupos (17% vs. 8%, $p = 0,12$).

En toda población del estudio, los niveles de proteína C reactiva fueron positivamente correlacionados con los niveles de colesterol total ($r_s = 0,21$, $p = 0,05$), los niveles de colesterol LDL ($r_s = 0,22$, $p = 0,04$) y el conteo de leucocitos ($r_s = 0,32$, $p = 0,02$).

Desenlaces hospitalarios

El promedio del tiempo de hospitalización fue de 12 días, con mediana de 7 días (2 a 125 días).

Durante el período de internación, no hubo diferencias entre los pacientes diabéticos y no-diabéticos con relación a la ocurrencia de insuficiencia cardíaca congestiva (5% vs. 0%, $p = 0,21$), infarto agudo de miocardio (5% vs. 2%, $p = 0,60$), muerte (25 vs. 0%, $p = 0,47$) y mediana del tiempo de hospitalización (8 días vs. 7 días, $p = 0,44$). Los desenlaces combinados también se mostraron semejantes en los dos grupos (12% vs. 2%, $p = 0,06$, RR = 5,7; IC 95%, 0,7 a 56) (Tabla 3).

Cuando a los individuos que tuvieron eventos hospitalarios se les compararon a los que no tuvieron eventos, la mediana de PCR-us fue semejante en ambos los grupos para ICC (8,1 mg/L vs. 2,4 mg/L, $p = 0,47$), IAM (7,8 mg/L vs. 1,7 mg/L, $p = 0,81$) y muerte por causas cardiovasculares (5,66 mg/L vs. 2,04 mg/L, $p = 0,41$). No se observó, asimismo, ninguna diferencia, respectivamente, en la mediana de la IL-6 y del conteo de leucocitos para ICC (0 pg/mL vs. 0 pg/mL, $p = 0,58$; 9.590 l/mm³ vs. 7.460 l/mm³, $p = 0,53$), IAM (0 pg/mL vs. 0 pg/mL, $p = 0,58$; 7.925 l/mm³ vs. 7.860 l/mm³, $p = 0,5$) y muerte (0 pg/mL vs. 0 pg/mL, $p = 0,70$; 11.500 l/mm³ vs. 7.900 l/mm³, $p = 0,22$).

No hubo correlación entre el tiempo de hospitalización y los niveles de PCR-us ($r_s = 0,02$, $p = 0,86$), IL-6 ($r_s = 0,09$, $p = 0,44$) o conteo de leucocitos ($r_s = 0,21$, $p = 0,85$).

Discusión

Pocos estudios clínicos han comparado los marcadores inflamatorios entre pacientes diabéticos y no-diabéticos con síndrome coronario agudo, pero ninguno de ellos había realizado un estudio exclusivamente con portadores de angina inestable.

Moreno et al.¹⁸ constataron que el tejido coronario de los pacientes diabéticos tiene mayor cantidad de ateroma rico en lípidos, infiltración de macrófagos y trombosis subsiguiente comparado al tejido de pacientes no-diabéticos. Esto indica que portadores de diabetes mellitus son más vulnerables a la ruptura de la placa y trombosis. Los mismos autores analizaron la patogénesis de la aterosclerosis diabética¹⁹ y creen que

Tabla 2 - Comparación de los biomarcadores inflamatorios

Variables	Diabéticos (n=42)	No-diabéticos (n=48)	Valor de p
PCR (mg/l)	1,78 (0,16 - 15)	2,23 (0,22 - 21)	0,74
IL-6 (pg/ml)	0 (0 - 40)	0 (0 - 17)	0,31
IL-6 categórica	7 (17%)	4 (8%)	0,12
leucocitos/mm ³	8.245 (3.350 - 13.100)	7.520 (5.170 - 16.930)	0,74

Valores expresados en número (%) o mediana (mínimo-máximo); PCR - proteína C reactiva; IL-6 - interleuquina - 6.

Tabla 3 - Desenlaces hospitalarios en pacientes diabéticos y no-diabéticos

Variables	Diabéticos (n=42)	No-diabéticos (n=48)	Valor de p
ICC	2 (5%)	0 (0%)	0,21
IAM	2 (5%)	1 (2%)	0,60
muerte CV	1 (2%)	0 (0%)	0,47
Tiempo de hospitalización (día)	8 (3 - 125)	7 (2 - 44)	0,44
Desenlaces combinados	5 (12%)	1 (2%)	0,06

Valores expresados en número (%) o mediana (mínimo-máximo); ICC - insuficiencia cardíaca congestiva; IAM - infarto agudo de miocardio; CV - cardiovascular.

los portadores de diabetes mellitus tienen mayor actividad inflamatoria que la población en general con aterosclerosis.

Sin embargo, en este estudio no se observaron diferencias en las concentraciones de PCR-us e IL-6 entre pacientes con angina inestable diabéticos y no-diabéticos.

Aggarwal et al.¹³ evaluaron la actividad inflamatoria midiéndose los niveles de PCR-us en 75 pacientes diabéticos y no-diabéticos con síndrome coronario agudo antes, durante y tras la colocación de *stent* coronario. Esos autores concluyeron que los pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo tenían mayor actividad inflamatoria antes del procedimiento, pero después de 24 horas no se encontraron diferencias entre los pacientes diabéticos y no-diabéticos. Sin embargo, los autores no incluyeron en su metodología informaciones fundamentales que revelaran si la población del estudio era, de hecho, portadora de síndrome coronario agudo. No se suministraron datos sobre el tiempo transcurrido desde el inicio del dolor torácico hasta la internación o hasta aun la colocación de *stent* (primera muestra de sangre). Además de ello, los autores incluyeron solamente a pacientes con angina estable e infarto agudo de miocardio sin supradesnivelación del segmento ST, cuando el factor necrosis puede funcionar como una variable de confusión²⁰. Asimismo, no se describieron los valores de glucemia, al contrario de nuestro estudio, que utilizó un criterio validado para definir diabetes.

El análisis de los niveles de PCR entre los dos grupos reveló que, antes de la colocación de *stent*, los pacientes diabéticos tenían el doble de actividad inflamatoria de los no-diabéticos. No obstante, tras la colocación del *stent* coronario (agresión endotelial) no hubo diferencia en las concentraciones de PCR-us entre los dos grupos. Gottsauner et al.²¹ descubrieron que niveles plasmáticos elevados de la proteína C reactiva, que persisten por 96 horas luego de la colocación del *stent*, pueden resultar en una reacción inflamatoria prolongada al implante de *stent* coronario.

El rol de la agresión endotelial aguda como estímulo a una reacción inflamatoria intensa también puede estar presente en la angina inestable, justificando los nuestros hallazgos y reforzando, de esa manera, nuestros resultados.

Es interesante observar que, en nuestra investigación, utilizamos una metodología bastante atenta para incluir pacientes con angina inestable. Se clasificaron a todos los individuos, de modo riguroso, mediante criterios validados –como angina inestable–, para evitarse la interferencia del factor necrosis como una variable de confusión. De ese modo, se internaron en la atención de emergencia cardiaca a los individuos con dolor típico y edad promedio superior a los 60 años, con una probabilidad posprueba superior al 80 % para SCA. Además de ello, al final del estudio, se confirmó la presencia de enfermedad coronaria aterosclerótica en el 94% de los pacientes por medio de cineangiocoronariografía. Por fin, la homogeneidad entre los grupos se reveló con ausencia de diferencias estadísticamente significantes, en las características clínicas iniciales.

Nuestros hallazgos con diferencias estadísticamente significantes (PAS y FC) se pueden explicar por la tendencia de una mayor prevalencia de dolor torácico al ingreso en el grupo de pacientes diabéticos, lo que contraría el concepto original²²

que, además, es bastante cuestionado actualmente²³.

Sanchez et al.²⁴, de lo contrario, observaron que los pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo sin supradesnivelación del segmento ST presentaban mayor actividad inflamatoria que los no-diabéticos. Sin embargo, el conteo de leucocitos de los pacientes diabéticos fue más elevado que el de los no-diabéticos, y los autores no incluyeron ningún instrumento para detectar procesos infecciosos asintomáticos, principalmente en mujeres diabéticas²⁵. En el presente estudio, todos los pacientes fueron sometidos a exámenes de orina y exploración de las vías aéreas, inclusive el conducto auditivo, para la exclusión de infecciones asintomáticas. Además de ello, no hubo diferencia en el conteo de leucocitos obtenido a la internación entre pacientes diabéticos y no-diabéticos, lo que indica no haber diferencias en el cuadro inflamatorio previo en consecuencia de un proceso infeccioso sistémico. Sanchez también no describió la glucemia al momento de la internación, la glucemia en ayuno y el perfil lipídico en su estudio.

Es importante resaltar que el estado metabólico de diabetes, caracterizado por hiperglucemia y dislipidemia, está asociado a lesión endotelial y, consecuentemente, al aumento en los niveles de los marcadores inflamatorios^{19,26,27}.

Respecto a la correlación positiva entre las concentraciones de PCR-us y el conteo de leucocitos, Danesh et al.²⁸ describieron una fuerte asociación entre el conteo de leucocitos y el desarrollo de enfermedad arterial coronaria. Stewart et al.²⁹ observaron una mayor reducción de la mortalidad asociada a la utilización de pravastatina en los pacientes que presentaron valores más elevados de conteo de leucocitos a la internación.

En este estudio, cuando analizamos a todos los pacientes con angina inestable, observamos una correlación débil entre la PCR-us y el colesterol total y el colesterol LDL, superior, sin embargo, a la relatada por estudios anteriores^{30,31} que no incluyeron a pacientes con síndrome coronario agudo.

No observamos mayor incidencia de desenlaces hospitalarios entre pacientes diabéticos y no-diabéticos, a pesar de los datos relatados en la literatura³², probablemente en consecuencia del menor período de seguimiento (mediana de 8 días) y del pequeño número de pacientes (muestra pequeña) para encontrar más desenlaces hospitalarios, como ICC, IAM y muerte (poder reducido) en pacientes con angina inestable.

Otra limitación de nuestro estudio fue el hecho de que el tiempo promedio entre el inicio del dolor torácico y la internación en la atención de emergencia (4 horas), hasta la colecta de las muestras de sangre para medir los niveles de PCR-us, puede haber sido insuficiente para la detección de proceso inflamatorio en marcha. Sin embargo, eso no explicaría los resultados semejantes de PCR-us entre los dos grupos.

Nuestros hallazgos indican que los eventos involucrados en un cuadro de síndrome coronario agudo, como angina inestable, propician una respuesta inflamatoria importante, sin embargo semejante, entre diabéticos y no-diabéticos. Eso nos hace creer que la respuesta inflamatoria resultante de un síndrome coronario agudo es más intensa y aguda que la respuesta inflamatoria resultante de diabetes, cuyo proceso es más lento y continuo y la agresión endotelial es duradera. Otra

posibilidad es que la utilización de estatina (que en nuestra investigación se mostró semejante en pacientes diabéticos y no-diabéticos) puede ser más eficaz en pacientes diabéticos, ya que se describió un efecto antiinflamatorio más intenso en individuos con mayor actividad inflamatoria²⁹. Es importante destacar que nuestros pacientes diabéticos fueron controlados (HbA_{1c} promedio = 6,3%) y que ese hallazgo puede disminuir el impacto de hiperglucemia en la agresión endotelial.

Con relación a todos los puntos que discutimos en nuestros estudio, logramos contestar a algunas de la preguntas planteadas al principio. Por ejemplo, ¿son distintas las características inflamatorias observadas en el diabetes y en el síndrome coronario agudo? ¿Hay algún modo de evaluarse eso? ¿La estatina es más eficaz en pacientes diabéticos que en los no-diabéticos? ¿Esa mayor eficacia podría explicar la igualdad de la actividad inflamatoria entre los grupos con síndrome coronario agudo incluidos en el estudio? ¿Es la reacción inflamatoria en el síndrome coronario agudo tan intensa que podría equilibrar la actividad inflamatoria de los pacientes diabéticos y no-diabéticos?

Nuestros hallazgos nos permiten concluir que la actividad

inflamatoria es semejante en pacientes diabéticos y no-diabéticos con angina inestable. En esos pacientes, la PCR-us presentó una correlación positiva con el colesterol total y LDL, así como con el conteo de leucocitos. Esos hallazgos resaltan aún la importancia de la PCR como un marcador de agresión endotelial en el síndrome coronario agudo, así como el aspecto multifactorial del proceso de aterotrombosis.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio fue parcialmente financiado por la Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de Bahía (FAPESB).

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de disertación de Maestría de Marçal de Oliveira Huoya, por la Escuela Bahiana de Medicina y Salud Pública-FBDC.

Referencias

- Roffi M; Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2004; 25 (3): 190-8.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1414-31.
- Wilson PWF, Kannel WB. Epidemiology of hyperglycemia and atherosclerosis. In: Ruderman N, Williamson J, Brownlee M. (eds.) *Hyperglycemia, diabetes, and vascular disease*. New York: Oxford University Press; 1992. p. 21-9.
- Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse SW, Thompson MA, Rohrbeck SC, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 1661-9.
- West Ne, RuyGrok PN, Disco CM, Webster MW, Lindeboom WK, O'Neil WW, et al. Clinical and angiographic predictor of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation*. 2004; 109 (7): 867-73.
- Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, Kok A, Emeis JJ, Drager AM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type-I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia*. 1999; 42: 351-7.
- Jager A, Van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Yudkin JS, Nijpels G, et al. Von Willebrand factor, C-reactive protein and 5-year mortality in diabetic and non-diabetic subjects: the Horn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 3071-8.
- Rifai N, Ridker PM. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. *Clin Chem*. 2003; 49: 666-9.
- Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med*. 2000; 32: 274-8.
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990; 265: 621-36.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. 1997; 350: 430-6.
- Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuffi AG, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 1512-21.
- Aggarwal A, Schneider DJ, Sobel BE, Dauerman HL. Comparison of inflammatory markers with diabetes mellitus versus those without before and after coronary arterial stenting. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 924-9.
- Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation*. 1989; 80: 410-4.
- Kehoe R, Wu SY, Leske MC, Chylack LT Jr. Comparing self-reported and physician reported medical history. *Am J Epidemiol*. 1994; 139 (8): 813-8.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-421.
- Schulze MB, Rifai N, Rimm EB, Stampfer MJ, Li T, Hu FB. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 889-94.
- Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 2000; 102: 2180-4.
- Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 2293-300.
- De Servi S, Mariani M, Mariani G, Mazzone A. C-reactive protein increase in unstable coronary disease: cause or effect? *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1496-502.
- Gottsauer-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Stepan E, Wexberg P, et al. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1152-8.
- Bradley RF, Schonfield A. Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Geriatrics*. 1962; 17: 322-6.

23. Airaksinen KEJ. Silent coronary artery disease in diabetes: a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? *Diabetologia*. 2001; 44: 259-66.
24. 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.
25. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med*. 2002; 113 (Suppl. 1A): 80S-84S.
26. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P, Fuller JH, et al. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2165-73.
27. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Prateley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis*. 2002; 161: 233-42.
28. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. *JAMA*. 1998; 279: 1477-82.
29. Stewart RAH, White HD, Kirby AC, Heritier SR, Simes RJ, Nestel PJ, et al. White blood cell count predicts reduction in coronary heart disease mortality with pravastatin. *Circulation*. 2005; 111: 1756-62.
30. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001; 285: 2481-5.
31. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring J, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1557-65.
32. Brogan GX, Peterson ED, Mulgund J, Bhatt DL, Ohman EM, Gibler WB, et al. Treatment disparities in the care of patients with and without diabetes presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 9-14.