

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular “B” e Inmunología



TESIS DOCTORAL

**ESTRATEGIA MULTIMARCADOR EN LA
ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DEL SÍNDROME
CORONARIO AGUDO Y TROPONINA NEGATIVA**

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:

José María García Salas

Directores:

Dr. Pedro Martínez Hernández

Dra. Teresa Casas Pina

Dr. Francisco Marín Ortuño

2012

A mis padres, José María y María, por ser un ejemplo de lucha y superación, a mis hermanos Alejandro y Paqui, y, especialmente, a mi mujer, Elisabeth, por el apoyo incondicional durante el desarrollo de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A mis tres directores de tesis:

A Pedro Martínez por fomentar la capacidad investigadora en el laboratorio, por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo, y por supuesto, por haberme apoyado en la consecución del mismo.

A Paco Marín, por pensar en mí para iniciar este trabajo, y por tantos momentos de enseñanza y horas perdidas en este proyecto.

A Teresa Casas, compañera y amiga, por el apoyo infatigable aún en esos momentos de oscuridad que hemos pasado durante este periodo.

Agradeceros a los tres vuestra paciencia y ayuda.

A mis compañeros de Análisis Clínicos, tanto facultativos, residentes, enfermeros y técnicos de cada una de las secciones por las que he rotado, por entender mis ausencias durante el periodo de recogida de muestras y haberme apoyado.

A todos los miembros del Servicio de Cardiología, laboratorio de Hemodinámica y unidad de Cirugía Menor Ambulatoria, por su colaboración desinteresada durante el periodo de recogida de muestras.

A Ángel López, Carmen M^a Puche, Diana Hernández y todos los integrantes del grupo investigador de Cardiología, por toda vuestra ayuda en los diferentes periodos del presente trabajo.

Al Dr. Tello-Montoliu, miembro esencial de este trabajo a pesar de su lejanía, por todas sus enseñanzas y estar siempre dispuesto a ayudar.

A todos ellos, MUCHAS GRACIAS

ABREVIATURAS

ACA: Antagonistas del calcio.

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

ACUITY: Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial.

ADE: Ancho de distribución eritrocitaria.

ARAI: Antagonistas de los receptores de angiotensina II.

ARCHIPELAGO: Irbesartan in Patients With Acute Coronary Syndrome Without ST Segment Elevation.

BB: Beta-bloqueantes.

CAPTURE: C7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina.

CNRI: Índice clínico de reclasificación neta.

ECG: Electrocardiograma.

EHS-II: European Heart Survey-II.

ESSENCE: Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Unstable Angina and Non-1-Wave Myocardial Infarction.

eTFG: Tasa de filtración glomerular estimada.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

FRISC: Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease.

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events.

GUSTO-IV: Global Utilization of Strategies to Open Arteries-IV Trial.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

IDI: Índice de discriminación integrada.

IECA: Inhibidores de la Enzima de conversión de la angiotensina.

IL-6: Interleuquina-6.

IMEST: Infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

IMSEST: Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

JUPITER: Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin.

MASCARA: Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado.

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

MERLIN-TIMI 36: Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischaemia in Non-ST Elevation Acute Coronary-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36.

NRI: Índice de Reclasificación neta.

NT-proBNP: Extremo amino-terminal del pro-péptido natriurético tipo B.

PCRus: Proteína C reactiva ultrasensible.

PIGF: Factor de crecimiento placentario.

PRIM-PLUS: Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms.

PROVE IT-TIMI: PRAVASTATIN OR Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction.

PURSUIT: Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Suppression Using Integrilin Therapy.

RISCA: Recurrence and Inflammation in the Acute Coronary Syndrome.

RR: Razón de riesgo.

SCA: Síndrome coronario agudo.

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

sFlt-1: Receptor soluble 1 del factor de crecimiento del endotelio vascular.

SIESTA: Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary Syndrome.

TACTICS TIMI: Treat Angina with aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy-TIMI.

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.

VPM: Volumen plaquetario medio.

ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN.....	1
I.1.-Definición de Síndrome Coronario agudo.....	3
I.2.-Fisiopatología. Desde la formación de la placa de ateroma al SCA.....	5
I.2.1.-Definición.....	5
I.2.2.-Inicio y progresión de la enfermedad aterosclerótica.	5
I.2.3.-Mecanismo de ruptura de la placa.	9
I.2.4.-Trombosis de la placa. Relación el sistema inflamatorio.	11
I.3.-De la Biología molecular al síndrome coronario agudo.....	12
I.3.1.-Placa vulnerable	13
I.3.2.-Sangre vulnerable	15
I.3.3.-Miocardio vulnerable.....	18
I.4.-Estratificación del riesgo en SCASEST.....	19
I.4.1.-Troponinas Cardíacas.	20
I.4.2.-Estratificación del riesgo mediante escalas de puntuación.....	23
I.4.2.1.-Escala TIMI.	24
I.4.2.2.-Escala GRACE.....	26
I.4.2.3.-Escala PURSUIT.....	27
I.5.-Biomarcadores.	28
I.5.1.-Inflamación.....	30
I.5.1.1.-Proteína C reactiva.	30
I.5.1.2.-Interleuquina 6.	32
I.5.2.-Angiogénesis.	34
I.5.2.1.-Factor de crecimiento placentario.	35
I.5.2.2.-Receptor soluble 1del factor de crecimiento del endotelio vascular....	36

I.5.3.-Marcador de estrés de la pared ventricular.	37
I.5.4.-Marcador del estrés endógeno.....	41
I.5.5.-Disfunción renal.	42
I.5.6.-Parámetros hematológicos.	43
I.5.7.-Estrategia multimarcador en la estratificación del riesgo en SCASEST.....	46
I.5.8.- Aportación de los biomarcadores.	48
II.-HIPÓTESIS	52
III.-OBJETIVOS.....	54
IV.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	56
IV.1.-Diseño del trabajo.	57
IV.2.-Sujetos participantes. Criterios de inclusión y exclusión. Muestra total a análisis.	57
IV.2.1.-Criterios de inclusión. Definición de SCASEST.....	57
IV.2.2.-Criterios de exclusión.	58
IV.2.3.-Grupos control.	60
IV.3.-Recogida de las variables clínicas.....	61
IV.4.-Recogida y procesamiento de las variables de laboratorio. Análisis de las muestras.	65
IV.4.1.-Recogida y procesamiento de las variables de laboratorio.	65
IV.4.2.-Material de Laboratorio.	66
IV.4.2.1.-Reactivos y Equipos.	66
IV.4.2.2.-Metodología.	66
IV.4.2.2.1.-Hemograma.	66
IV.4.2.2.2.-Bioquímica.	67
IV.4.2.2.3.-Biomarcadores.	68
IV.4.2.2.4.-Estimación de la tasa de filtración glomerular.	70

IV.5.-Estimación del riesgo según la clasificación de la escala TIMI.	70
IV.6.-Estudio longitudinal.	71
IV.7.-Análisis estadístico.	72
V.-RESULTADOS.	76
OBJETIVO 1. NIVELES SÉRICOS DE LOS DIFERENTES BIOMARCADORES EN EL SCASEST CON TROPONINA NEGATIVA. COMPARACIÓN CON DOS GRUPOS CONTROL.	77
V.1.-Características basales de la población a estudio. Descripción de las características de los grupos.	77
V.1.1.1.1.-Factores de riesgo cardiovascular.	78
V.1.1.1.2.-Enfermedad cardiovascular previa en el grupo de pacientes con SCASEST.....	81
V.1.1.1.3.-Estenosis coronaria previa.	82
V.1.1.1.4.-Cambios electrocardiográficos.....	83
V.1.1.1.5.-Síntomas anginosos severos.	84
V.1.1.1.6.-Uso de aspirina en los 7 días previos al ingreso.	85
V.1.1.1.7.-Puntuación de riesgo TIMI.	86
V.1.1.1.8.-Manejo invasivo de los pacientes con SCASEST.....	88
V.1.1.2.-Niveles séricos de los biomarcadores en los sujetos a estudio. Comparación con los grupos control.....	88
V.1.1.2.1.-Niveles séricos de IL-6.....	88
V.1.1.2.2.-Niveles séricos de PCRus.....	89
V.1.1.2.3.-Niveles séricos de PIGF.	90
V.1.1.2.4.-Niveles séricos de sFlt-1.....	91
V.1.1.2.5.-Niveles séricos de copeptina.....	91
V.1.1.2.6.-Niveles séricos de NT-proBNP.....	92
V.1.1.2.7.-Estimación de eTFG.....	93
V.1.1.2.8.-Parámetros hematológicos.	94

V.1.2.-Niveles de los biomarcadores en función de las características clínicas y demográficas en pacientes con SCASEST. Correlaciones entre biomarcadores. .	96
V.1.2.1.-IL-6.	96
V.1.2.2.-PCRus.	98
V.1.2.3.-PIGF.....	99
V.1.2.4.-sFlt-1.	101
V.1.2.5.-Copeptina.	102
V.1.2.6.-NT-proBNP.	104
V.1.2.7.-eTFG.	105
V.1.2.8.-Parámetros hematológicos.	107

OBJETIVO 2. IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS DIFERENTES BIOMARCADORES. 109

V.2.1.-Estudio longitudinal. Características de los pacientes con eventos clínicos.	109
V.2.2.-Implicación pronóstica de los niveles de IL-6.....	112
V.2.3.-Implicación pronóstica de los niveles de PCRus.....	115
V.2.4.-Papel pronóstico del PIGF.....	116
V.2.5.Papel pronóstico del sFlt-1.	118
V.2.6.-Implicación pronóstica de la copeptina.....	119
V.2.7.-Papel pronóstico del NT-proBNP.....	119
V.2.8.-Papel pronóstico de la eTFG.	121
V.2.9.-Implicación pronóstica de los parámetros hematológicos.....	121

OBJETIVO 3. UTILIDAD DE UNA ESTRATEGIA MULTIMARCADOR EN PACIENTES CON SCASEST Y TROPONINAS NEGATIVAS..... 124

V.3.1.-Implicación pronóstica aportada por la combinación de los biomarcadores con efecto independiente en la predicción de eventos adversos.....	124
V.3.2.-Examinar si la información aportada por una estrategia multimarcador mejora una escala de riesgo ya establecida como el TIMI.....	128

V.3.2.1.-Mejora de la discriminación.....	128
V.3.2.2.-Mejora de la estratificación de riesgo.....	130
VI.-DISCUSIÓN	132
OBJETIVO 1. NIVELES SÉRICOS DE LOS DIFERENTES BIOMARCADORES EN EL SCASEST CON TROPONINA NEGATIVA.	133
VI.1.1.1.-Datos demográficos y clínicos de la población a estudio.	133
VI.1.1.1.2.-Enfermedad cardiovascular previa en el grupo de pacientes con SCASEST.	135
VI.1.1.1.3.-Estenosis coronaria previa.	135
VI.1.1.1.4.-Cambios electrocardiográficos.....	136
VI.1.1.1.5.-Síntomas anginosos severos.....	137
VI.1.1.1.6.-Uso de aspirina en los 7 días previos al ingreso.....	138
VI.1.1.1.7.-Puntuación de riesgo TIMI.	138
VI.1.1.1.8.-Manejo invasivo de los pacientes con SCASEST.....	139
VI.1.1.2.-Niveles séricos de los biomarcadores en los sujetos a estudio. Comparación con los grupos control.	140
VI.1.1.2.1.-Marcadores de inflamación.....	140
VI.1.1.2.2.-Marcadores de angiogénesis.	142
VI.1.1.2.3.-Marcador del estrés endógeno.....	145
VI.1.1.2.4.-Marcador de estrés de la pared ventricular.	146
VI.1.1.2.5.-Marcador de disfunción renal.....	147
VI.1.1.2.6.-Parámetros hematológicos.	147
VI.1.2.-Niveles de los biomarcadores en función de las características clínicas y demográficas en pacientes con SCASEST. Correlaciones de cada biomarcador con el resto de parámetros de laboratorio.	148
VI.1.2.1.-Comportamiento de los biomarcadores.	148
VI.1.2.2.-Correlaciones entre los biomarcadores y variables cuantitativas....	151

OBJETIVO 2. IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS DIFERENTES BIOMARCADORES.	154
VI.2.1.-Estudio longitudinal. Características de los pacientes con eventos clínicos.	154
VI.2.2.-Puntos de corte de los biomarcadores.....	155
VI.2.3.-Implicación pronóstica de las variables clínicas.	157
VI.2.4.-Papel pronóstico de los biomarcadores.....	158
OBJETIVO 3. UTILIDAD DE UNA ESTRATEGIA MULTIMARCADOR EN PACIENTES CON SCASEST Y TROPONINAS NEGATIVAS.....	166
VI.3.1.-Implicación pronóstica aportada por la combinación de los biomarcadores con efecto independiente en la predicción de eventos adversos.....	166
VI.3.2.-Examinar si la información aportada por una estrategia multimarcador mejora una escala de riesgo ya establecida como el TIMI.....	169
VII.-CONCLUSIONES.	173
VIII.-BIBLIOGRAFÍA.	176

I.-INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son, en la actualidad, la principal causa de muerte en los países desarrollados y se espera que también lo serán en aquellos países en vías de desarrollo a partir del 2020 (1). Entre ellas, la enfermedad arterial coronaria (EAC) es la más prevalente y tiene una alta morbimortalidad. Las presentaciones clínicas de la EAC constituyen un amplio espectro patológico que abarca la isquemia asintomática, infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte súbita. El término “síndrome coronario agudo” (SCA) se utiliza para indicar un episodio de isquemia miocárdica debido a una alteración del flujo coronario, siendo la causa más frecuente la aparición de un fenómeno trombótico en el contexto de un endotelio dañado (aterosclerosis) (2).

Bajo el epígrafe de SCA se incluyen la angina inestable, el IAM sin elevación del segmento ST, IAM con elevación del segmento ST y muerte súbita (2), siendo el reflejo clínico de la progresión y desestabilización de la enfermedad arteriosclerótica.

El SCA es actualmente una importante causa de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados, originando importantes costes a los sistemas sanitarios (3, 4). Según el Instituto Nacional de Estadística, la cardiopatía isquémica fue la primera causa de mortalidad en el 2009, responsable del 9,3% del total de las defunciones. En el año 2010 se dieron de alta hospitalaria con diagnóstico de angina 9.617 pacientes y 54.165 con diagnóstico de IAM. La estancia media hospitalaria con diagnóstico de angina fue de 5,12 días y con diagnóstico de IAM 7,81 días. Se trata, por tanto, de una enfermedad con alta incidencia y lo más importante, alta mortalidad precoz. La nueva definición de IAM basada en la elevación de biomarcadores miocárdicos más sensibles como la troponina, ha provocado en la práctica un aumento de la incidencia de IAM entre un 25 a 30%, acompañado en una reducción de la letalidad (4).

I.1.-Definición de Síndrome Coronario agudo.

Es el cuadro clínico derivado de la alteración del flujo coronario que puede desencadenar la muerte celular miocárdica. La manifestación clásica del SCA es el dolor retroesternal o sensación de peso que irradia el cuello, mandíbula o brazo izquierdo, a menudo acompañado de otros síntomas como sudoración, náuseas y disnea. Esta clínica típica puede variar en subgrupos de pacientes, como diabéticos o pacientes de elevada edad, presentándose como síntomas atípicos (dolor torácico con localización distinta a retroesternal o equivalentes anginosos como disnea o síncope) o síntomas típicos muy fugaces en el tiempo.

Este síndrome presenta una gran variedad de expresiones en el electrocardiograma (ECG), desde la expresión de corrientes de lesión transmural hasta ser completamente normal. Esto, además de suponer un reto diagnóstico para el clínico, sirve para distinguir entre dos grandes grupos dentro de este síndrome:

- Los presentados como lesión transmural o ascenso del segmento ST mantenido de 20-30 minutos o sin resolución rápida tras la terapia inicial (ácido acetilsalicílico, nitratos, etcétera), reflejo de una oclusión aguda del vaso. Estos serán denominados Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del segmento ST (SCACEST)
- Los presentados sin mostrar un ascenso mantenido del segmento ST, suelen representar estados de isquemia no transmural debida a estenosis no oclusivas de vasos coronarios. Estos se denominarán Síndromes Coronarios Agudos Sin Elevación del segmento ST (SCASEST). Se engloban ECG con ascensos

transitorios del segmento ST que se resuelven con la terapia inicial, descenso del segmento ST, cambio de onda T, incluyendo los ECG normales.

El diagnóstico de ambos debe ser realizado con toda celeridad para iniciar la terapia correspondiente lo antes posible. Precisamente, el reto diagnóstico se plantea dentro del grupo de SCASEST que presenta un ECG indeterminado y aquel compatible con la normalidad. Ante esta situación, el diagnóstico se puede realizar en base a pruebas complementarias, como las basadas en biomarcadores séricos, siendo de especial utilidad en este grupo la determinación de troponinas cardíacas. Éstas son proteínas específicas del músculo miocárdico y representa daño agudo. No obstante, existen otras situaciones clínicas que presentan también una elevación de estos marcadores, planteando problemas en la interpretación de estas pruebas. Ejemplos de estas situaciones son la miocarditis aguda, sepsis, insuficiencia renal terminal, insuficiencia cardíaca (IC) e incluso el tromboembolismo pulmonar (5).

Así pues, el diagnóstico del SCA es esencialmente clínico y mediante el electrocardiograma en la fase aguda, en especial para la rápida identificación del SCASEST. El uso de la determinación de biomarcadores de daño miocárdico es beneficioso, aunque no está exento de dificultad en algunos casos. No obstante, actualmente es una herramienta fundamental puesto que puede ayudar a estimar el pronóstico de estos pacientes, y recomendar la terapia a seguir.

I.2.-Fisiopatología. Desde la formación de la placa de ateroma al SCA.

I.2.1.-Definición.

La aterosclerosis es una enfermedad crónica multifocal inflamatoria que afecta principalmente a la íntima de las arterias de calibre medio y grande del cuerpo, resultando un engrosamiento de la íntima que puede causar el estrechamiento de la luz del vaso afecto y así reducir el suficiente flujo sanguíneo (6).

Esta alteración es la causa más frecuente de la enfermedad arterial coronaria, carotídea y enfermedad arterial periférica (6). Esta enfermedad por sí sola raramente es fatal, necesitando usualmente la ruptura de la placa con la formación de un trombo, que oclusivo o no, disminuirá el flujo arterial coronario produciendo el SCA.

I.2.2.-Inicio y progresión de la enfermedad aterosclerótica.

Los factores aterogénicos, como los factores de riesgo cardiovascular, en especial los niveles elevados de colesterol plasmáticos, actúan sobre el endotelio produciendo en éste una transformación. Esta capa comienza a deteriorarse y se vuelve más susceptible a la vasoconstricción, estado denominado como disfunción endotelial (**Figura 1**). Diferentes moléculas y partículas lipoproteicas atraviesan este endotelio y se depositan en el espacio subendotelial donde, especialmente las lipoproteínas de colesterol de baja densidad (LDLc) son retenidas y oxidadas (oxLDLc) transformándose en citotóxicas, proinflamatorias, quimiotácticas y consecuentemente proaterogénicas (6).

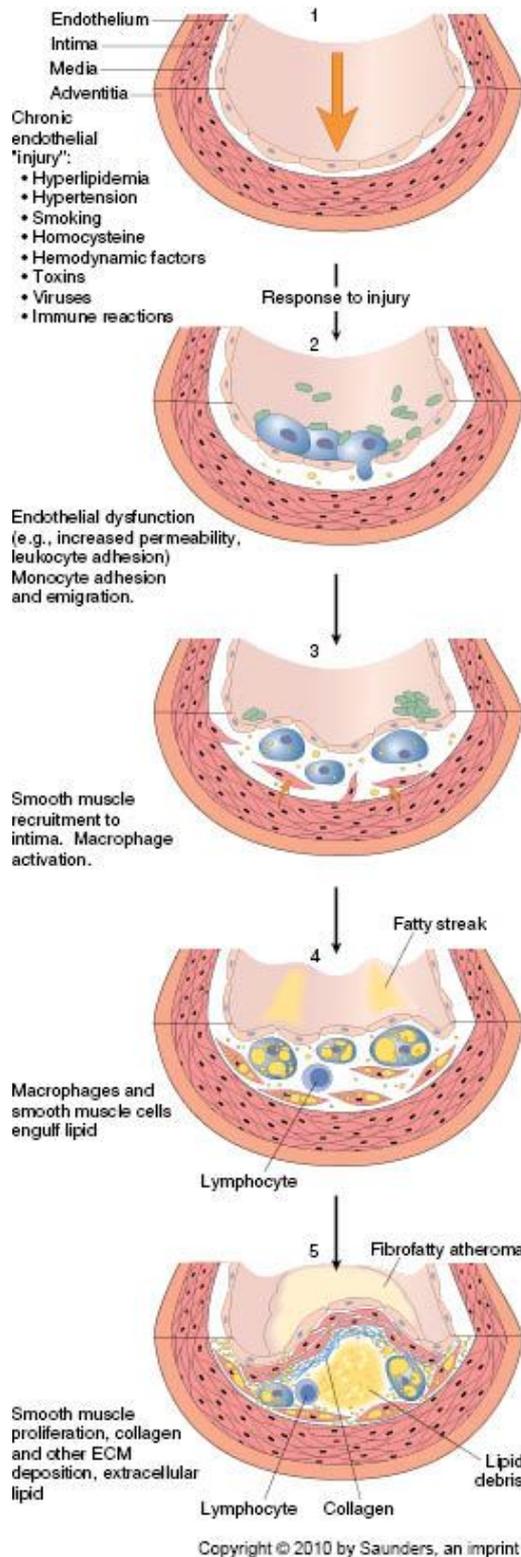


Figura 1. Evolución de los cambios de la pared arterial en respuesta a una hipotética lesión (7).

Este endotelio disfuncionante se activa frente a los estímulos aterogénicos y proinflamatorios, expresando moléculas de adhesión, primeramente la molécula de

adhesión vascular-celular (VCAM-1), además de otras moléculas como la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), selectinas endotelial y plaquetaria, que permitirán el reclutamiento de células inflamatorias, principalmente monocitos y en menos medida los linfocitos T (6, 8). Una vez adheridos, los monocitos pasan a la íntima, proceso que requiere una o más citoquinas quimiotácticas, las oxLDLc y la proteína monocítica quimiotáctica-1 (MCP-1) (6, 9). Una vez en la íntima, la maduración y transformación de monocitos a macrófagos se debe a mediadores como el factor de estimulación de colonias de macrófagos (M-CSF) (9). En el proceso expresan varios receptores, llamados receptores “scavenger” (captadores), que permiten la internalización de las lipoproteínas aterogénicas (oxLDLc) (6) (**Figura 2**). De esta manera, los macrófagos lipidóforos, que pasan a llamarse células espumosas, son el principal hallazgo anatomopatológico tanto en las lesiones tempranas como tardías. Estas células espumosas se llenan de lipoproteínas hasta su muerte, puesto que sus receptores no se autoregulan por la acumulación de colesterol.

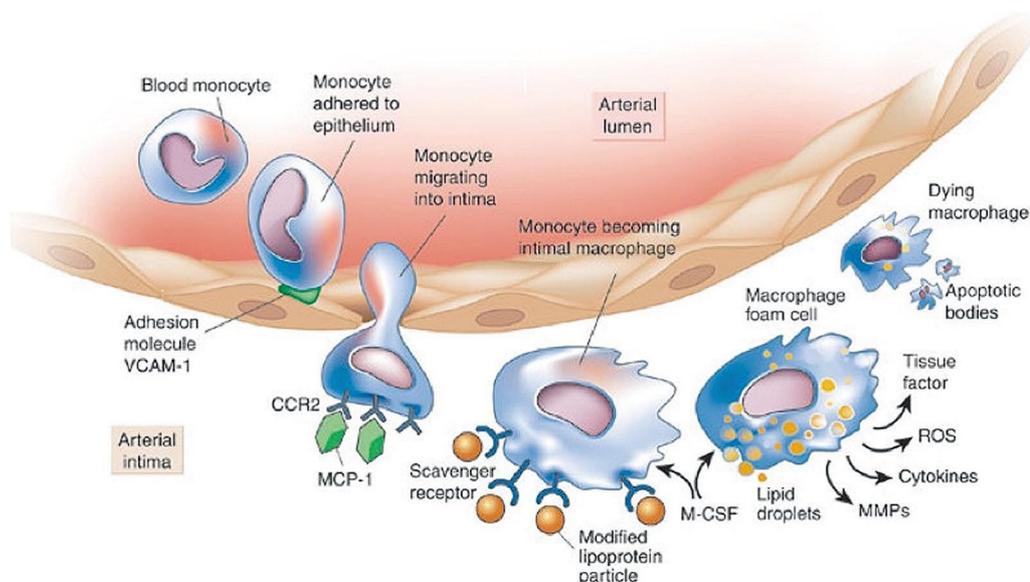


Figura 2. Fagocitosis mononuclear en la aterosclerosis (10).

Por otro lado, estas células espumosas producen una serie de moléculas quimiotácticas y mitógenos que perpetúan el proceso de reclutar tanto nuevos

monocitos como también células musculares lisas hacia la íntima lesionada. Otras sustancias producidas son enzimas proteolíticas de la matriz extracelular, metaloproteinasas (MMP), y factor tisular que, junto con la muerte por apoptosis o necrosis contribuyen a la inestabilización de la placa y la adición de condiciones protrombogénicas (6).

Por tanto, sólo las células endoteliales, macrófagos y linfocitos T formarán parte de la lesión temprana y asintomática de la aterosclerosis, la “estría grasa” (**Figura 1**). En la progresión de la aterosclerosis, la respuesta immuno-inflamatoria está unida a la respuesta fibroproliferativa de las células musculares de la íntima, que producen una matriz rica en colágeno en un intento de estabilización de la placa. Ante este hecho, la actividad reparadora de las células musculares lisas es beneficiosa para la protección frente a la ruptura y trombosis de la placa, aunque este proceso repetido durante años produce una pérdida de luz del vaso (6) (**Figura 3**).

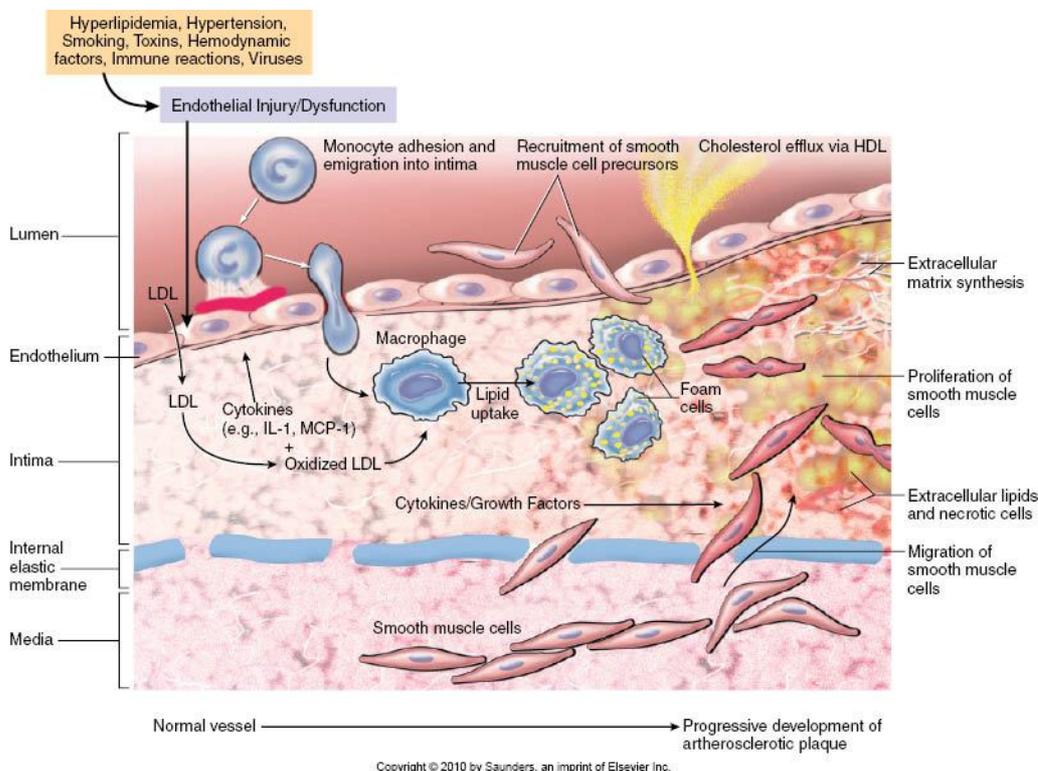


Figura 3. Interacciones celulares en el inicio y progresión de la aterosclerosis (7).

En el avance de la aterosclerosis, se observan múltiples áreas desnudas del endotelio, con plaquetas adheridas y la consecuente formación de microtrombos en estas áreas (6). Los factores de crecimiento secretados por las plaquetas y estos microtrombos pueden estimular a las células musculares lisas a producir más colágeno así como otras sustancias como el fibrinógeno (11), provocando la progresión de estas lesiones.

Otro fenómeno que parece estar implicado en la progresión e incluso en la desestabilización de las placas es la neovascularización y el posible desarrollo de hemorragias intraplaca, siendo considerados como una característica de las placas de alto riesgo. Estos nuevos vasos provienen de la adventicia, las llamadas vasa vasorum, y se extiende por la base de la placa (6, 12).

I.2.3.-Mecanismo de ruptura de la placa.

Como hemos expuesto anteriormente, la inflamación regula tanto la fragilidad de la capa fibrosa, como el potencial trombogénico de la placa (10, 13) Esta capa fibrosa debe su fuerza biomecánica y estabilidad a la matriz extracelular. Una de las características de las placas de ateroma, que sufren la ruptura y causan procesos trombogénicos, es la tendencia hacia una fina capa fibrosa (9).

La inflamación interfiere en la integridad de la matriz extracelular de dos formas: a) por bloqueo de la creación de las fibras de colágeno, mediante el INF- γ (9), y b) por estimulación de la degradación del colágeno ya existente, a través de las MMP.

Otro mecanismo más controvertido de ruptura de placa son las pequeñas hemorragias internas, causadas por la ruptura de los pequeños neovasos creados desde las vasa-vasorum de la adventicia (12). Aunque, estas hemorragias intraplaca parecen estar más

relacionadas a la progresión de la placa, ya sea por fenómenos de reparación del daño o por el reclutamiento adicional de leucocitos dentro de ésta (14).

Tras la ruptura de placa, se exponen diversas moléculas trombogénicas al torrente circulatorio, desencadenando una respuesta procoagulante y activando plaquetas circulantes iniciando la formación del trombo. Un hecho importante es la evidencia de que existen rupturas, con formación del trombo superpuesto, pero asintomáticas totalmente para el paciente e incluso sin repercusión miocárdica ninguna. Estas rupturas y su posterior reparación se han propuesto como un importante mecanismo de progresión de la placa. Mann y colaboradores (15), estudiando las autopsias de casos de muerte súbita por cardiopatía isquémica, hallaron que cuanto mayor era la estenosis producida por las placas, mayor porcentaje de ellas presentaban imágenes de rupturas reparadas. En estenosis menores al 20% sólo el 16% de ellas mostraban estos hallazgos, mientras que en estenosis mayores al 50% el porcentaje de rupturas reparadas aumentaba al 73%. Otros autores como Burke y colaboradores (16), tras analizar muestras de autopsia encontraban que el 61% de todos ellos presentaban placas reparadas. En pacientes con placas estables e infartos de miocardio cicatrizados el 80% presentaban placas que habían sido reparadas.

Todos los mecanismos comentados hasta este punto pertenecen al llamado proceso activo de la ruptura de la placa. Existe un proceso pasivo, quizás menos importante. Este proceso está en relación con fuerzas físicas como causa de la ruptura, produciéndose con mayor frecuencia donde la cápsula fibrosa es más débil, en el hombro de las placas excéntricas (17). Se ha propuesto como desencadenantes de la ruptura de la placa, el ejercicio físico extremo sobre todo en individuos no

acostumbrados a ello, trauma emocional severo, actividad sexual, exposición a drogas, exposición al frío, infecciones agudas, incluso actividades físicas diarias (18).

Otro mecanismo de interrupción de la placa similar a la ruptura es el de “erosión” de la placa. Se definen como aquella placa con ausencia de endotelio y con un predominio de células musculares lisas y proteoglicanos, sin identificarse claramente una fisura en la cápsula fibrosa (19). Otras diferencias respecto a la ruptura de la placa son: un core necrótico de menor tamaño; y mínima infiltración de macrófagos y linfocitos T (20). Se cree que la apoptosis de las células endoteliales en respuesta a los mediadores inflamatorios podrían aumentar el riesgo de erosión superficial (21). Por tanto, la inflamación no solo puede promover la muerte de las células endoteliales por aumentar la apoptosis, sino que también puede promover la descamación del endotelio (21). Las erosiones constituyen el 20-25% de los casos de muerte súbita por trombosis coronaria (21) Este tipo es más frecuente en mujeres jóvenes (edad <50 años) e individuos con hipertrigliceridemia (21), mientras que las rupturas son más frecuentes en hombres jóvenes (<50 años) y mujeres mayores (>50 años) (20).

I.2.4.-Trombosis de la placa. Relación el sistema inflamatorio.

El resultado final de cualquiera de los mecanismo antes expuestos es la formación de un trombo en la placa de ateroma el cual, oclusivo o no, originará una reducción del flujo coronario en el territorio miocárdico dependiente de la arteria coronaria que posee esta placa. Así se producirá un nuevo SCA. El factor crucial en la iniciación de la coagulación, en el caso de un modelo de trombosis arterial como el SCA, es el factor tisular (TF). Las plaquetas también poseen un papel importante en la patogénesis de la trombosis inducida por la inflamación, en particular en la trombosis arterial aguda de

los SCA. La exposición al torrente circulatorio del colágeno subendotelial en las placas lesionadas (erosión o ruptura) permite la adhesión y activación plaquetar (22). Además las plaquetas pueden ser activadas directamente por mediadores proinflamatorios como el factor activador de plaquetas (PAF) (23). Otro potente activador plaquetar es la trombina ya formada.

Así pues, se observa como la respuesta inflamatoria desmesurada que se produce en la placa no sólo cronifica la formación de las lesiones ateromatosas, además desencadena la trombosis “desmedida” que producirá la reducción aguda y puntual del flujo coronario. La inflamación, también interfiere en la inhibición del sistema fibrinolítico en la trombosis arterial. Como resultado, se produce una inadecuada digestión de la fibrina contribuyendo a la trombosis microvascular.

Por tanto, existe una clara evidencia de que el sistema inflamatorio y el sistema de la coagulación-fibrinólisis son procesos que están intrínsecamente relacionados, y que interactúan de forma bidireccional.

I.3.-De la Biología molecular al síndrome coronario agudo.

Los esfuerzos actuales de los grupos de expertos se enfocan en la identificación y tratamiento de las placas ateroscleróticas de alto riesgo y los pacientes denominados vulnerables, siempre apoyándose en los nuevos conocimientos de la fisiopatología de este síndrome. Este incremento en el conocimiento hizo necesario que para entender el comportamiento de estos pacientes vulnerables, tengamos en cuenta diferentes aspectos como son los términos de placa vulnerable, sangre vulnerable y miocardio vulnerable.

I.3.1.-Placa vulnerable

Son las placas de ateroma que se encuentran en un alto riesgo de trombosis y progresión rápida, las cuales a menudo desencadenan la forma sintomática del SCA. Se ha propuesto que los términos “alto riesgo” y “vulnerable”, referidos a placas de ateroma, deban ser utilizados como sinónimos (24).

A pesar de los esfuerzos actuales, no existe un consenso sobre los criterios ideales para definir a una placa vulnerable. Existen numerosas cuestiones que lo impiden: (i) la mayoría de la evidencia actual está basada en estudios retrospectivos de las placas responsables, siendo la mayoría en autopsias; (ii) falta de estudios prospectivos basados en la caracterización de las placas por problemas metodológicos; (iii) falta de un modelo animal representativo de ruptura de placas y SCA.

No obstante, en base a las evidencias retrospectivas publicadas, se ha propuesto una serie de criterios mayores y menores para definir las (**Tabla 1**), pero sin especificar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de las técnicas propuestas, dado que aún están a nivel experimental o existen pocos datos hasta el momento (19).

Tabla 1. Criterios para la definición de la placa vulnerable. Adaptada de la referencia (19).

CRITERIOS	
MAYORES	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación activa. • Fina capa con núcleo lipídico de gran tamaño • Denudación endotelial con agregados plaquetarios en la superficie • Fisura en la placa • Estenosis > 90%
MENORES	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulo superficial calcificado • Placa de color amarillo brillante • Hemorragia intraplaca • Disfunción endotelial • Remodelado positivo de la placa

Existen diferentes tipos de placas vulnerables (**Figura 4**). Un número creciente de evidencias indican que los diferentes tipos de placas existen con varias histopatologías y biología. Por tanto, para evaluar la vulnerabilidad, se necesita tanto una valoración de las características estructurales (morfológicas), como de las propiedades funcionales (actividad) para una mayor información, proporcionando un mayor valor predictivo que un único enfoque (19).

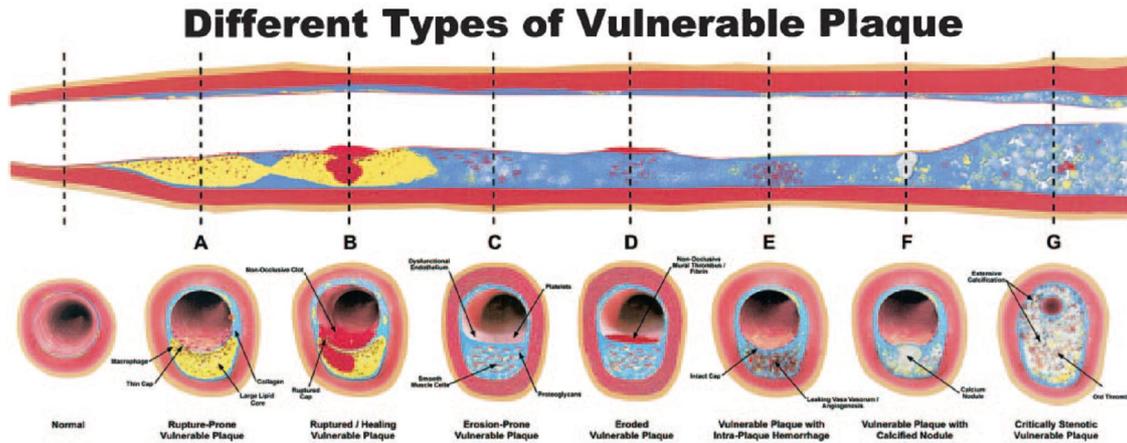


Figura 4. Diferentes tipos de placas vulnerables causantes de SCA. A, placa propensa a rotura con núcleo de lípidos de gran tamaño y fina capa fibrosa infiltrada por macrófagos (TCFA). B, rotura de placa con trombo suboclusivo y temprana curación. C, placa propensa a erosión con una matriz de proteoglicanos subyacente y placa rica en células de músculo liso. D, placa erosionada con un trombo suboclusivo. E, hemorragia intraplaca secundaria a fugas de los vasos vasorum. F, nódulos calcificados salientes al lumen del vaso. G, placa estenosada crónicamente con mucha calcificación, antiguos trombos, y lumen excéntrico (19).

Las placas con una fina capa de fibrosa ($<65\mu\text{m}$) y núcleo rico en lípidos son consideradas el principal tipo de placa vulnerable (25). La causa más común de trombosis coronaria es la rotura de la placa, seguida de la erosión (placas ricas en células de músculo liso y proteoglicanos), mientras la más infrecuente son los nódulos calcificados (26). A pesar de esto, en muchos estudios, utilizando ultrasonidos intravasculares, tomografía de coherencia óptica, tomografía coronaria, se han encontrado que muchas placas lesionadas no causan episodios sintomáticos de SCA (27, 28).

I.3.2.-Sangre vulnerable

Término que refiere la tendencia a un estado de hipercoagulabilidad (29, 30). Se incluirán aquellos pacientes que exhiban en su sangre moléculas o niveles elevados de ellas, traducándose en un mayor riesgo de presentar un nuevo SCA. El ejemplo más claramente aceptado es el perfil lipídico.

En la actualidad, no existe un parámetro o marcador “gold-standard” que revele la trombogénicidad de la sangre (25). Existen marcadores sanguíneos de vulnerabilidad que reflejan dicha hipercoagulabilidad, pertenecientes al sistema hemostático/fibrinolítico (29). La importancia del sistema de coagulación fue resaltada por Karnicki y colaboradores (31), demostrando en un modelo porcino que el papel asignado al factor tisular unido a la lesión de la placa, fisiológicamente no es realista, y la disposición a los SCA está más intensamente influenciado por factores circulantes.

Algunos polimorfismos plaquetarios, tales como la glicoproteína IIIa PI(A2), Ib α gen-5T/C Kozak, factores de coagulación V y VII, han sido reportadas como factores de riesgo independientes de infarto de miocardio (29). Niveles altos del factor tisular en plasma pueden ser el mecanismo de acción responsable para el incremento de las complicaciones trombóticas asociados con la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hiperlipemia, diabetes,...) (32), y es predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes con SCA (33). Destacar que defectos hematológicos graves, son raramente la única causa de una trombosis coronaria, y por lo tanto de un SCA.

La importancia del sistema hemostático/fibrinolítico es resaltado por numerosas autopsias que demuestran una alta prevalencia de placas lesionadas sin infartos (29). El papel fisiológico del sistema fibrinolítico es mantener un equilibrio balanceado entre el potencial trombogénico y la respuesta del sistema hemostático. Un cambio en este equilibrio desencadenaría una trombosis aguda. Se ha descrito como desencadenantes el ejercicio extenuante, hábito tabáquico, factores metabólicos (terapia con sustitución de estrógenos, cambios metabólicos postprandiales, todos ellos asociados a estados hipercoagulables e hipofibrinolíticos (29).

Otro de los sistemas más estudiados es el sistema inflamatorio, siendo la proteína C reactiva (PCR) la molécula más conocida. La PCR es un marcador no específico de inflamación, pero es activador del endotelio y se acumula en la placa de ateroma, lo que sugiere que juega un papel importante en la inflamación de la placa (34, 35). Tanto es así, que ha demostrado ser un potente predictor de eventos coronarios, así como un factor independiente de riesgo cardiovascular (36-38). Otras moléculas del sistema inflamatorio como la interleuquina 6, han demostrado ser predictor independiente de eventos coronario en pacientes diagnosticados de SCA (39-41). Otras moléculas de este sistema han sido relacionadas en la fisiopatología de la placa, así como en el pronóstico de presentar futuros eventos cardiacos. Ejemplos de ellos son el factor soluble del CD40 ligando (42), moléculas de adhesión al endotelio (VCAM-1, ICAM-1, etc) (43, 44), y otros marcadores de inflamación.

Otro de los procesos estudiados en la aterosclerosis es la angiogénesis, y moléculas como la el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y angiogenina han mostrado su relación en el desarrollo y progresión de la placa (45-47). El VEGF se relacionó con el SCASEST en el estudio CAPTURE (C7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina) (47), determinándose como factor independiente en el pronóstico de estos pacientes. La angiogenina también ha sido relacionada en la fisiopatología del SCA, así como en el pronóstico de estos pacientes (46). Otras moléculas angiogénicas como el factor de crecimiento placentario (PIGF) y el receptor soluble del factor de crecimiento del endotelio vascular (sFlt-1) han mostrado su implicación pronóstica independiente a corto y largo plazo (48, 49).

Ninguno de estos sistemas actúa por separado. En la evolución del SCA se observa un estado proinflamatorio, angiogénico y protrombótico, con un incremento de los

niveles de moléculas de estos sistemas (PCR, fibrinógeno, sCD40L, PIGF, etc) (38, 48, 50). Por tanto, la aterosclerosis asocia un estado de trombogenicidad, angiogénesis e inflamación en la sangre de estos pacientes, manteniendo un estado de hipercoagulabilidad que predispondrá a la formación de trombosis arterial. Se ha observado que este fenómeno es más frecuente en las placas inestables que en las placas estables (29, 51). Por tanto, el potencial trombogénico de la placa de ateroma y de la sangre determinará si la ruptura de una placa causará un SCA o quedará clínicamente silente. La magnitud de este estado variará significativamente entre paciente y paciente.

I.3.3.-Miocardio vulnerable.

Este concepto se refiere a miocardio propenso a desarrollar arritmias que podrían desencadenar una muerte súbita (29). Una de las principales causas de arritmias ventriculares es la isquemia miocárdica. Un nuevo infarto de miocardio, necrosis miocárdica establecida debida a un SCA previo, incrementan la vulnerabilidad del miocardio a presentar arritmias malignas, y por lo tanto muerte súbita. La oclusión aguda de una arteria coronaria por sí misma predispone a la aparición de arritmias ventriculares, sin la necesidad de presentar una necrosis establecida, mediada por la reacción a dicho evento por parte del sistema nervioso simpático (29). Otras causas de muerte súbita por arritmias ventriculares son las enfermedades cardíacas diferentes a la aterosclerosis coronaria. Éstas son la miocardiopatía hipertrófica, estenosis aórtica, síndrome de Brugada, entre otras.

Así pues, se ha propuesto la descripción de un paciente vulnerable como aquel que presenta susceptibilidad para presentar un SCA o muerte súbita cardíaca basada en placas vulnerables, sangre vulnerable y miocardio vulnerable.

I.4.-Estratificación del riesgo en SCASEST.

En los SCA, la historia clínica, examen físico y análisis del ECG permiten no sólo el diagnóstico del tipo de SCA (con o sin elevación persistente del segmento ST) sino que nos muestra un determinado riesgo de muerte o de presentar nuevos episodios en estos pacientes. En estos dos subtipos del síndrome se presentan diferentes pronósticos tanto a corto como a medio plazo (30 días) y, por supuesto a largo plazo (un año). Ambos subgrupos comparten la misma enfermedad, la aterosclerosis, y el desencadenante de ambos es la desestabilización de la misma y la formación de un trombo. En este último reside la principal diferencia entre los dos síndromes. A nivel angioscópico, se ha descrito que el trombo más frecuente en la angina inestable es el denominado blanco (siendo más rico en plaquetas) y menos probable el denominado rojo (más rico en fibrina), siendo este último más frecuente en el infarto agudo de miocardio, así como si este trombo es oclusivo totalmente o parcialmente y es susceptible de desprender émbolos plaquetarios a la microcirculación (52). Por tanto, estas diferencias fisiopatológicas se traducen en grandes diferencias en cuanto a la presencia de daño miocárdico reversible o infarto establecido, las consecuencias hemodinámicas de este daño por isquemia o por el infarto establecido y, el tiempo y extensión de la enfermedad aterosclerótica en la anatomía coronaria de cada paciente.

Dentro de los SCASEST, esas diferencias pronósticas varían ampliamente, desde riesgo bajo en la angina inestable hasta los más altos en los infartos indeterminados, utilizando dicha distinción mediante el ECG de éstos (53). Por lo tanto, este subgrupo de los SCA presenta un amplio espectro de riesgo de muerte y fenómenos isquémicos recurrentes. El ECG, a menudo no es diagnóstico para un dolor de pecho agudo, siendo su sensibilidad para detectar el IAM de sólo el 60% (54). De ahí, en la década de los

50, los investigadores informaron de unas proteínas liberadas por los miocitos cardiacos por la necrosis causada por un episodio isquémico que podrían detectarse en suero y podría ayudar en el diagnóstico del IAM, las transaminasas. En los siguientes 40 años los esfuerzos se centraron en identificar nuevos marcadores más específicos y más sensibles, apareciendo la creatín-fosfoquinasa (CK) y su fracción muscular (CK-MB). En los años 90, la introducción del uso de la troponina cardiaca en sus isoformas T e I en el diagnóstico de los SCA, supuso una revolución en el uso y la investigación de nuevos biomarcadores en la enfermedad coronaria. La incorporación de este nuevo marcador no sólo ha supuesto un avance en el diagnóstico de los SCA, sino que ha permitido a los clínicos estratificar el riesgo de estos pacientes a sufrir muerte y/o eventos isquémicos. Por esta razón, y gracias a los avances sobre la fisiopatología de este síndrome, han reforzado el interés por la búsqueda de nuevos marcadores de la enfermedad para su uso diagnóstico, como guía de las terapias utilizadas e intentando que añadieran información pronóstica en este grupo de pacientes (55).

I.4.1.-Troponinas Cardiacas.

Son proteínas reguladoras que controlan la interacción mediada por calcio de actina y miosina, resultando la contracción y relajación del músculo estriado. El complejo de troponina (Tn) presenta 3 subunidades: la troponina C que se unirá al calcio; la troponina I inhibe la interacción entre la actina-miosina; y la troponina T (TnT) permite que el complejo de troponina se una a la tropomiosina, y facilita la contracción. La dos subunidades que son exclusivas del músculo estriado miocárdico y por tanto utilizadas actualmente son la troponina I y T. Son moléculas muy específicas del músculo cardiaco. La mayoría de la troponina está localizada en el aparato contráctil de las miofibrillas, pero aproximadamente el 7% de troponina T y el 3-5% de troponina I está

libre en el citosol (56). Los niveles plasmáticos de troponina en sujetos sanos se creen que son 0.1-0.2 ng/L, como consecuencia de una pérdida microscópica continua de cardiomiocitos durante la vida normal (56). Después de una lesión en el miocito, se produce un aumento bifásico de la troponina sérica, que corresponderá a una liberación inicial de la troponina libre del citosol, seguida de una degradación gradual del complejo de troponina unido a la miofibrilla (57). En cuanto a la cinética, la troponina es detectable en suero aproximadamente a partir de las 2-4 horas después la lesión miocárdica (56, 58). Los niveles permanecerán elevados hasta los 4-7 días para la troponina I y 10-14 días para la troponina T (56). Debido a esta cinética, la sensibilidad y especificidad del test convencional de troponinas mejoran tras su determinación en la presentación clínica y 6-9 horas más tarde (2, 56) .

Se ha demostrado en estudios anatomopatológicos de autopsias en el SCASEST, como la formación de trombos intracoronario no oclusivo formado sobre la placa de aterosclerosis causa embolizaciones repetidas de material trombótico y microagregados plaquetarios hacia la microcirculación coronaria (59). Este fenómeno determina una necrosis miocárdica focal demasiado pequeña para ser detectada por el aumento de la CK, pero que puede detectarse por la elevación de la troponina, entre un 20-40% de todos los pacientes con angina inestable (60). Estos hallazgos crearon el concepto de que la liberación de la troponina T estaba en relación a la microembolización del material trombótico representando un daño miocárdico menor, constituyendo un indicador de la carga del trombo (61)

Las troponinas cardiacas no solo tienen un valor diagnóstico en el SCASEST, sino también en el pronóstico. Numerosos estudios han demostrado como pacientes con evidencia clínica de isquemia y elevación de las troponinas tienen peor pronóstico que

los mismos pacientes sin troponinas detectables en sangre (56, 62). En estudios donde incluso la CK es normal, los pacientes con troponina T positiva ($>0,1 \mu\text{g/L}$) tienen de 5 a 10 veces mayor incidencia de eventos cardíacos durante el seguimiento a 30 días (63). Recientemente, se ha demostrado que el pico del nivel de troponina T es un buen estimador del tamaño del infarto, predictor de la función ventricular izquierda a los 3 meses y de eventos cardíacos adversos al año (64). Además, se ha demostrado que la troponina condicionan un riesgo muy similar a otras variables clásicas asociadas al pronóstico como la edad, alteraciones en el segmento ST y la presencia de insuficiencia cardíaca (56). En comparación a la CK y CK-MB, el significado pronóstico de éstas es mucho menor, incluso en pacientes con niveles séricos normales de CK-MB, los niveles elevados de troponina continúan asociando un riesgo aumentado de muerte o reinfarto (65).

Esta información pronóstica que conlleva la elevación de la troponina, en el caso de los SCASEST, define una población de alto riesgo y, además proporciona información sobre la terapia a seguir para estos pacientes. En los SCASEST, los pacientes que muestran elevación de troponinas presentan una mayor actividad procoagulante, una mayor extensión de la enfermedad coronaria con una complejidad considerable de las lesiones y un grado de estenosis superior, así como un peor grado de perfusión coronaria, valorado por la escala TIMI de perfusión coronaria (TMPG). Se ha demostrado, de forma consistente, como estos pacientes de alto riesgo presentan una mejor evolución con el uso de heparinas de bajo peso molecular, inhibidores de la glicoproteína IIbIIIa, y un manejo invasivo precoz mediante intervencionismo coronario (66, 67).

Dada la importancia tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de las troponinas, en los últimos años han aparecido ensayos con una imprecisión $\leq 10\%$ en el percentil 99 de la población sana, las llamadas troponinas ultrasensible, disminuyendo el punto de corte que discrimina la necrosis miocárdica. Weber y colaboradores (68) muestran que la troponina T ultrasensible (hsTnT) proporcionan una mejora en la información diagnóstica y pronóstica respecto a la troponina convencional en pacientes con SCA. Van y colaboradores (69) demuestran que la hsTnT está asociada a mortalidad tanto a 3 meses como a 1 año de seguimiento en pacientes en pacientes con disnea. Los autores demuestran que la hsTnT proporciona información pronóstica adicional a la troponina convencional y NT-proBNP.

I.4.2.-Estratificación del riesgo mediante escalas de puntuación.

Los SCASEST abarcan un grupo heterogéneo de pacientes con un amplio abanico de síntomas y pronóstico. Los factores clásicos como hiperlipemia, hipertensión, tabaquismo o antecedentes familiares apenas tienen una correlación débil con la probabilidad de una isquemia aguda (2), por eso son importantes los síntomas, las alteraciones del ECG y los marcadores biológicos durante la fase aguda.

Ante este desafío diagnóstico que se presenta en la práctica clínica, se han elaborado clasificaciones y escalas de riesgo como herramientas para la estratificación del riesgo, facilitando la selección y tratamiento de pacientes con SCA. En 1989, Braunwald creó una de las primeras escalas de riesgo en SCASEST, basada en la historia clínica (angina en reposo o no, el tiempo de presentación de los síntomas y las circunstancias clínicas en las cuales se desarrolla la angina inestable), presencia o ausencia de cambios en el ECG y en la intensidad de la terapia anti-isquémica (70). A pesar de que es una

clasificación basada en la experiencia clínica, ésta ha sido validada en numerosos estudios prospectivos (71, 72), y ha presentado una correlación entre las clases de anginas inestables (angina refractaria, angina postinfarto) tanto con la anatomía coronaria (73) como con la estructura histológica (74). Aunque durante una década fue una clasificación muy utilizada, la falta de consideración de otras características de los pacientes y de la forma de presentación del episodio, la hacía incompleta. Además, tras la aparición de las troponinas en el diagnóstico del SCASEST, en el año 2000. Hamm y Braunwald crean una clasificación más completa, donde se incluyen: alteraciones del ECG sugestivas de isquemia, como descensos o ascensos no mantenidos del segmento ST u ondas T negativas; y por supuesto, se incorporan los niveles séricos de las troponinas.

A partir de ese año, se desarrollaron clasificaciones más sofisticadas utilizando los registros de ensayos clínicos en SCASEST. Tres de las más conocidas, y obtenidas de esta manera son: la escala de TIMI, la escala GRACE, y la escala PURSUIT.

I.4.2.1.-Escala TIMI.

Diseñada en el año 2000, utilizó los registros de dos ensayos clínicos en fase 3 en SCASEST: el TIMI 11B (Thrombolysis in Myocardial Infarction 11 B, agosto de 1996-marzo de 1998) con una población de pacientes de 3.910, y el ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Unstable Angina and Non-Q-Wave MI, octubre de 1994-mayo de 1996) con una población de 3.171 pacientes. Tras la unificación de las poblaciones se analizó el riesgo de muerte, nuevo infarto o reinfarto, o requerimiento de revascularización urgente a los 14 días de su inclusión. De ambos estudios, se introdujeron en el análisis inicial 12 variables extraídas de las características de los

pacientes se introdujeron en el análisis inicial, y mediante regresión logística se extrajeron las 7 variables de las que compone la escala de riesgo TIMI: Edad ≥ 65 años, presentar al menos 3 factores de riesgo cardiovascular (antecedentes familiares con enfermedad arterial coronaria, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes y fumador), tener previamente demostrada una estenosis significativa ($\geq 50\%$) en alguna arteria coronaria, presentar descenso dinámico del segmento ST del ECG, tener síntomas severos anginoso definido como ≥ 2 episodios en reposo en las últimas 24 horas, uso de aspirina en los 7 días previos al episodio, y por último presentar elevación de marcadores biológicos como CK o especialmente la troponina. A cada una de estas variables se les asignó el valor 1, cuando están presentes, y el valor 0, cuando están ausentes, siendo la máxima puntuación 7. De esta manera, esta escala se validó con las poblaciones TIMI 11B y ESSENCE, y permitió observar un incremento de aparición de eventos mayores (muerte de todas las causas, infarto de miocardio, isquemia severa que requiere revascularización de carácter urgente) de forma creciente y estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en función de un mayor número en la puntuación de riesgo, oscilando desde 4,7% de eventos mayores en los que presentaban 0 ó 1 hasta un 40,9% en los que presentaban 6 ó 7. También, se calculó un factor de estadístico c de 0,63.

La escala TIMI sigue siendo la más utilizada por los clínicos en la valoración del riesgo de los pacientes con SCASEST. A pesar de ello, esta clasificación tiene limitaciones importantes. La más importante es su bajo número de variables incluidas en el modelo, obviando otras que podrían conferir una mejora en la predicción, como la presencia de inestabilidad hemodinámica o arritmias relacionadas con la isquemia, fracciones de eyección del ventrículo izquierdo deprimidas, y otras situaciones relacionadas. Los autores además comentan que ahí reside la explicación del bajo

estadístico c observado, pero añaden que si se incluyeran se perdería la simplicidad de esta escala. Otra de las limitaciones es que no se tiene en cuenta otros biomarcadores (PCR, NT-proBNP) que han demostrado tener significado pronóstico en el SCASEST (38, 75, 76).

I.4.2.2.-Escala GRACE.

La escala GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) fue creada a partir de un registro internacional de eventos de pacientes afectados por SCA tanto prospectivo como retrospectivo, en el que se incluían 13.708 pacientes de 94 hospitales en 14 países, entre ellos España. En este modelo se incluyeron 8 factores de riesgo independientes (edad, la frecuencia cardiaca, la presión arterial sistólica, la creatinina sérica, la clase Killip al ingreso, presencia de fallo cardiaco en el ingreso, la desviación del segmento ST del ECG y la elevación de marcadores de daño miocárdico) que representaban el 89,9% de la información pronóstica de eventos durante su hospitalización. La principal diferencia con la escala TIMI es que la escala de puntuación es mucho más detallada, asignando puntuaciones definidas por la Odds Ratio (OR) de cada una de las variables en el análisis de regresión. Además, las variables edad, frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, niveles de creatinina sérica o clase Killip son variables que presentan un valor diferente en función de el rango definido, por ejemplo añadiendo al sumatorio 0 en caso de edad ≤ 30 años o 53 en caso de una presión arterial sistólica entre 80 y 99 mmHg. Así pues, la puntuación máxima es 372. Su capacidad discriminatoria fue excelente con un estadístico c de 0,83.

I.4.2.3.-Escala PURSUIT.

Esta escala se creó a partir de la población del estudio PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy), siendo la población de 9.461 pacientes con SCASEST. Al igual que la escala TIMI, utiliza 7 variables predictoras de muerte y/o infarto de miocardio, pero a los 30 días, y comparte con la escala GRACE el uso de variables continuas. Las variables incluidas son la edad, el sexo, la peor clase de la clasificación de Angina de la Sociedad Canadiense de Cardiología (CCS) en las últimas 6 semanas, la frecuencia cardiaca, la presión arterial sistólica, signos de insuficiencia cardiaca y el descenso del segmento ST en el ECG. En esta escala la puntuación máxima es de 19 para anginas inestables y 25 para infartos de miocardio. En ésta se calculó un estadístico c de 0,81.

Si comparamos las 3 escalas, las escalas GRACE y PURSUIT son más completas que la escala TIMI, pero por el contrario son de manejo más complejo. Varios estudios han comparado la capacidad discriminatoria con respecto al pronóstico entre estas escalas. Destacar el trabajo de Yan y colaboradores (77) comparando la exactitud pronóstica entre la escala GRACE y PURSUIT en una población de 4.627 pacientes ingresados por SCA. Ambas escalas demostraron una similar discriminación pronóstica (estadístico c de 0,84 y 0,83 para la escala PURSUIT y GRACE, respectivamente, sin mostrar obviamente diferencias significativas $p=0,69$). Una publicación posterior comparando las tres escalas, aplicadas a una población de 460 pacientes ingresados de SCASEST, demostró que tanto la escala PURSUIT como la GRACE mostraban una discriminación en el pronóstico mayor que la escala TIMI a un año de seguimiento (78). El estadístico c para eventos al mes de la escala TIMI fue también menor en comparación al GRACE y PURSUIT, aunque sin presentar diferencias estadísticas.

Posteriormente, de nuevo Yan y colaboradores plantean un trabajo similar, comparando las tres escalas en una población de 1.728 pacientes con SCASEST (79). A diferencia del previo, Yan encontró que las escalas PURSUIT y GRACE realizaban una mejor predicción de mortalidad durante la hospitalización de los pacientes ($p=0,036$ y $p=0,02$, respectivamente) y al año ($p=0,006$ y $p=0,001$, respectivamente), respecto a la escala TIMI. Además, compararon las tres escalas con la valoración de pacientes de alto riesgo establecido por el clínico en función de las directrices marcadas por las actuales guías de manejo clínico (2) de este síndrome. En el análisis, se observó la pobre correlación entre la valoración del riesgo de los clínicos y las tres escalas, siendo éstas últimas las que mejor definían el pronóstico de los pacientes.

Se puede decir que el uso de las escalas de riesgo está infrautilizada, subsistiendo la escala TIMI, probablemente por su mayor tradición y simplicidad.

I.5.-Biomarcadores.

Como hemos comentado, el SCASEST es una condición coronaria inestable propensa a isquemia recurrente y otras complicaciones, que desencadena la muerte o infartos de miocardio a corto y largo plazo. El manejo de estos pacientes, que incluye tratamientos farmacológicos antiisquémicos y antitrombóticos, así como varias estrategias para la revascularización coronaria, está dirigido para prevenir o reducir tales complicaciones y mejorar los resultados. El tiempo e intensidad de estas intervenciones deben adaptarse al riesgo de cada paciente (1). Dado que el riesgo asociado con el SCASEST es heterogéneo y particularmente alto en las primeras horas, el riesgo debe ser cuidadosamente estimado en las primeras horas. Para esta estimación del riesgo se requiere una evaluación clínica, electrocardiográfica y bioquímica. Las escalas de riesgo

nombradas con anterioridad permiten esta evaluación, sin embargo, una de sus posibles limitaciones es la inclusión de la troponina como único biomarcador en la evaluación bioquímica. Este marcador tiene sus limitaciones. Como hemos comentado, un tercio de los pacientes con SCASEST presentan niveles elevados de troponina circulante. Aunque el riesgo absoluto a corto plazo en pacientes con determinación negativa de la troponina convencional es significativamente menor, el gran número de estos pacientes sin elevación de troponinas sigue siendo clínicamente desafiante con respecto a la valoración del riesgo y el manejo terapéutico. Así, Hamm y colaboradores (67) estimaron que el riesgo a 6 meses de muerte o reinfarto de miocardio no fatal en los pacientes troponina-negativos era del 7,5% en el estudio CAPTURE. Steg y colaboradores (80) demuestran que las troponinas no deberían ser usadas como único criterio de decisión para utilizar terapia intervencionista, ya que obtuvieron una mortalidad a los 6 meses de seguimiento tan alta como el 13.3% en un subgrupo de pacientes de alto riesgo pero con troponina negativa. Por ello, la necesidad de buscar otros biomarcadores sensibles a la inestabilidad de la placa, cuyos niveles aumenten antes o incluso sin necrosis miocárdica, permitirían mejorar la estimación del riesgo y el manejo terapéutico de los pacientes con SCASEST y troponina negativa, ya que, la estratificación del riesgo en estos pacientes sigue siendo un desafío para los clínicos.

En este sentido, tras los nuevos conocimientos de la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica, otros biomarcadores que reflejan diferentes aspectos fisiopatológicos del SCASEST podrían ser utilizados para complementar la información de las escalas establecidas. Biomarcadores como la PCRus y NT-proBNP han mostrado aumentar la información pronóstica en estos pacientes (81-83). Sin embargo, para la evaluación bioquímica de estos pacientes hay que tener en cuenta algunos principios a la hora de

evaluar la utilidad de medir un biomarcador en la estimación del riesgo de estos pacientes (84): (i) el primer paso en la evaluación de un biomarcador es determinar si la concentración es diferente en estos pacientes respecto a sujetos sanos; (ii) el segundo paso es determinar su implicación en el pronóstico mediante estudios prospectivos observacionales con una potencia estadística adecuada para abordar la cuestión, además, se requiere que el papel pronóstico demostrado sea tras ajustar por las variables clínicas en el análisis multivariado; (iii) el tercer paso es determinar si este biomarcador mejora nuestra capacidad de estimar el riesgo más allá de las escalas de riesgo.

Los diferentes biomarcadores propuestos para evaluar nuestra población de estudio se exponen a continuación, según en el proceso fisiopatológico implicado.

1.5.1.-Inflamación.

La implicación de la inflamación en la fisiopatología le hace un claro candidato para la búsqueda de estos marcadores. Dos de estos marcadores son los incluidos en este estudio, y son la proteína C reactiva y la interleuquina 6.

1.5.1.1.-Proteína C reactiva.

La PCR fue descubierta en 1930 por William Tillett y Thomas Francis. Se trata de un reactante de fase aguda producido por los hepatocitos en respuesta a la IL-6, TNF- α , y otros mediadores de la inflamación o infección (85). Su vida media en la circulación es aproximadamente 19 horas, y su concentración plasmática es determinada en gran medida por la tasa de síntesis (86). Su función fisiológica sigue siendo incierta. Se conoce que se une a diferentes ligandos y activa la vía clásica del complemento, planteándose la hipótesis de que un posible papel para la PCR sea el de reconocer

patrones y la mejora de la respuesta inmune innata. Esta hipótesis está apoyada por la evidencia de la conservación tanto evolutiva como filogenética de la PCR (86). Además, se ha sugerido una serie de efectos potenciales de la PCR en la fisiología humana: inhibición de la fibrinólisis, estimula la expresión de moléculas de adhesión celular y el factor tisular, disminuye la expresión y la biodisponibilidad de la óxido nítrico sintetasa en las células endoteliales, facilita el reclutamiento de monocitos en la pared arterial, induce la gluconeogénesis y resistencia a la leptina (86).

En cuanto al papel de la PCR en la enfermedad aterosclerótica, en estos 80 años desde su descubrimiento, se han acumulado numerosas evidencias. En una revisión de los trabajos que mostraban una correlación entre los niveles aumentados de PCR y el riesgo de eventos cardíacos, Osman y colaboradores (87), determinaron que el valor de corte en dichos estudios variaba desde 3.0 a 15.5 mg/L, probablemente, por las diferencias en las características de los pacientes. James y colaboradores (88) han mostrado en pacientes con SCA no sometidos a una revascularización temprana del ensayo GUSTO-IV, que los niveles de cTnT y PCR están independientemente asociados a muerte a los 30 días de seguimiento. En el ensayo FRISC, también se han observado una fuerte asociación de los niveles elevados de PCR y muerte en un periodo de 3 años (89). El ensayo ACUITY concluyó que el nivel basal de PCR es un predictor independiente de muerte tanto a 30 días como a un año en pacientes con SCA que se sometieron a un estrategia invasiva, especialmente los pacientes con cTnT positiva (38). He y colaboradores (36) realizaron un meta-análisis de 20 estudios longitudinales, los cuales han evaluado la relación entre PCR y el riesgo de resultados adversos. Una PCR >3 mg/L se asocia con un incremento moderado en el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes o muerte.

El interés del uso de la PCR para la predicción de enfermedad coronaria, ha hecho posible el desarrollo de ensayos de alta sensibilidad (PCRus), permitiendo detectar concentraciones más bajas PCR sin signos aparentes de un episodio inflamatorio. Muchos estudios han mostrado que un incremento en las concentraciones basales de PCRus son fuertemente asociadas con mortalidad e insuficiencia cardíaca (IC) (90). Scirica y colaboradores (81) han mostrado como tanto la PCRus como el BNP, analizados 30 días después del SCA, están independientemente asociados con el riesgo de IC y muerte cardiovascular (CV), con un mayor riesgo cuando ambos marcadores están aumentados.

Estudios como el realizado por Schiele y colaboradores, muestran que en pacientes con SCA, la adición de la PCR mejora la capacidad predictiva de la escala GRACE en un grupo de pacientes con un marcado aumento en la concentración de PCR (>22 mg/L) (37). Existen trabajos respecto a la implicación de la PCR y el tratamiento en pacientes con SCA, demostrando como el tratamiento con estatinas más efectivas disminuye los niveles de PCRus (91). En el ensayo JUPITER, individuos asintomáticos fueron tratados con estatinas o placebo en base a la PCRus elevada, mostrando un vínculo entre el tratamiento y la reducción en la incidencia de eventos CV (92). En pacientes con SCA, aquellos que alcanzaron niveles bajos de PCR después de tratarse con estatinas tienen mejores resultados que aquellos que tenían niveles más altos de PCR, independientemente de los niveles de LDL colesterol.

I.5.1.2.-Interleuquina 6.

La interleuquina 6 (IL-6) es un citoquina pleiotrópica con un amplio rango de efectos inmunes humorales y celulares relacionadas con la inflamación, defensa del huésped y

lesión tisular (93). Ésta es producida no sólo en los leucocitos sino también en las células del endotelio vascular y músculo liso (93). Tanto la proteína como la expresión génica de IL-6 ha sido probada en lesiones ateroscleróticas humanas, y diversos trabajos han mostrado que las condiciones isquémicas e hipoxia inducen la producción de IL-6 (93).

Se ha señalado que el grado de incremento en los niveles de IL-6 está en proporción a la severidad clínica de la enfermedad (94). Diversos trabajos han demostrado que niveles elevados de IL-6 se asocian con un riesgo aumentado en la progresión de las lesiones ateroscleróticas (95) y futuros eventos CV (96, 97). Kilic y colaboradores (98), en un estudio en pacientes con SCASEST, evidencian que la concentración de IL-6 es mayor entre los pacientes que presentan nuevos eventos coronarios al año. Kavsak y colaboradores (41) en pacientes con SCA muestran que la IL-6 junto al NT-proBNP y proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) son predictores independientes a largo plazo de muerte e IC.

Asimismo, Tan y colaboradores (99) analizaron un grupo de pacientes con IAM, comparando los niveles de IL-6 en el momento del ingreso con un grupo control sin enfermedad coronaria. Ellos han observado que los pacientes con IAM exhiben niveles más altos de IL-6 que el grupo control, y que la IL-6 es un predictor independiente para muerte cardíaca durante un seguimiento de 24 meses en estos pacientes.

Autores como Nishida y colaboradores (93) evaluaron el poder predictivo de la IL-6 para futuros eventos CV frente a la PCRus en pacientes de alto riesgo, según la alta prevalencia de factores de riesgo CV, excluyendo del estudio los pacientes con IAM y angina inestables. Los niveles de IL-6, pero no de PCRus, son mayores en aquellos

pacientes que presentan eventos CV con un seguimiento cercano a los 3 años. Sólo los niveles elevados de IL-6 fueron determinantes independientes para futuros eventos CV en estos pacientes, sugiriendo que su valor predictivo es superior al de la PCRus. No obstante, publicaciones como la descrita por Hartford y colaboradores (39) revelan que en pacientes con SCA, tanto los niveles de IL-6 como de PCR son predictores independientes a largo plazo (75 meses) de mortalidad e IC.

Otros trabajos han evaluado la utilidad de la IL-6 para mejorar las escalas de riesgo (GRACE o TIMI). Beygui y colaboradores (100) desde el ensayo ARCHIPELAGO, evaluaron 9 biomarcadores y su relación con eventos isquémicos o IC a los 2 meses en un grupo de 440 pacientes con SCASEST. Entre todos los biomarcadores, sólo la IL-6 se asoció con los eventos isquémicos, y cuando esta se añade a la escala de riesgo GRACE mejora la predicción de dichos eventos. No obstante, la IL-6 no se correlacionó con la IC a los 2 meses.

Ensayos como FRISC han evaluado la implicación terapéutica de IL-6 en 3269 pacientes con enfermedad coronaria inestable. Este ha evidenciado que la IL-6 es un marcador independiente de mortalidad a medio y largo plazo en estos pacientes, y además identifica a los pacientes que se beneficiarían de una estrategia invasiva (40).

I.5.2.-Angiogénesis.

Los factores angiogénicos son otros de los candidatos implicados en la fisiopatología de la aterosclerosis, ya que los datos recientes demuestran que son importantes en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis.

I.5.2.1.-Factor de crecimiento placentario.

El factor de crecimiento placentario (PIGF) pertenece a una familia de proteínas derivadas de las plaquetas, que funcionan como potentes factores quimiotácticos de los monocitos y participan en la regulación del crecimiento del endotelio vascular (101). PIGF es un heterodímero de 50 kDa que consiste en 149 aminoácidos y tiene una alta homología con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y actúa a través del receptor Flt-1 (101). Existen 2 formas de PIGF, PIGF-1 y PIGF-2, los cuales se diferencian porque PIGF-2 presenta un tramo de 21 aminoácidos altamente básicos en el extremo carboxílico. Varios tejidos expresan su RNAm, entre ellos el tiroides, placenta y pulmón (102). Las funciones de PIGF no se conocen por completo, pero parece promover el proceso inflamatorio de la aterosclerosis, el cual incluye el reclutamiento de macrófagos circulantes y el engrosamiento aterosclerótico de la íntima (102, 103).

Estudios como el descrito por Heeschen y colaboradores (48), han evaluado el riesgo de muerte o infarto miocárdico a los 30 días, a partir de una medida de PIGF obtenida en el ingreso, en un grupo de 1173 pacientes (SCA, n=547; dolor torácico, n=626). En ambos grupos, una concentración aumentada de PIGF se asociaba a un mayor riesgo de eventos adversos a los 30 días. Además, mediante un modelo multivariado, se evaluó si el PIGF proporcionaba información adicional a marcadores como troponina T, sCD40L y PCR. En los SCA, sólo las concentraciones aumentadas de cTnT, sCD40L y PIGF fueron predictores independientes de muerte e infarto a los 30 días. Igualmente, en los pacientes con dolor torácico el PIGF también alcanzó esta asociación con los eventos adversos.

Otros autores como Markovic (104) también han demostrado en pacientes con SCASEST que valores altos de PIGF son un predictor independiente de eventos a los 30 días de seguimiento.

Estudios como el descrito por Lu y colaboradores (105), han relacionado los niveles de PIGF como un factor de riesgo independiente para placas vulnerables. Además, determinó que el PIGF es un biomarcador de inestabilidad de la placa, y es útil para predecir dichas placas vulnerables.

Oemrawsingh y colaboradores (49) también han demostrado que el PIGF es un predictor independiente de eventos adversos a largo plazo (4 años). En un grupo de SCASEST (incluidos en el ensayo CAPTURE n=1090) mostraron que niveles elevados de PIGF eran predictores significativos de muerte o infarto miocardio. En un modelo multivariable junto a otros biomarcadores (cTnT, IL-10 y mieloperoxidasa), mostró un valor predictivo adicional a la estratificación de riesgo en pacientes con SCASEST.

En resumen, el PIGF parece consolidarse como un biomarcador independiente para la ruptura de placa, isquemia y trombosis (101).

I.5.2.2.-Receptor soluble 1 del factor de crecimiento del endotelio vascular.

El receptor soluble 1 del factor de crecimiento del endotelio vascular (sFlt-1) es un potente factor antiangiogénico, expresado en las células endoteliales y macrófagos (106). sFlt-1 tiene mucha más afinidad por su ligando (VEGF) que el principal receptor funcional de VEGF (KDR) (107). Su principal función es la regulación de la formación de los neovasos (108).

Existen evidencias científicas que señalan que niveles aumentados de sFlt-1 están implicadas en la disfunción endotelial, hipertensión y proteinuria en preeclampsia y angiogénesis (107). Pocos son los trabajos realizados con este biomarcador en pacientes con SCA. Uno de ellos es el realizado por Lu y colaboradores (105), donde relacionaron diversos factores angiogénicos con la morfología de las placas ateroscleróticas. En este estudio, demostraron que los niveles de sFlt-1 eran mayores en los pacientes con SCASEST con placa vulnerable respecto al grupo con placas estables. Sin embargo, no se muestra como un factor independiente de placas vulnerables, ni se asocia como un marcador diagnóstico de dichas placas. Publicaciones como las realizadas por Hochholzer y colaboradores (106) han mostrado el valor pronóstico del sFlt-1 en pacientes con sospecha de IAM. En este estudio muestran que niveles elevados de sFlt-1 tienen una mayor mortalidad al año. Además, el sFlt-1 se muestra como un predictor independiente de mortalidad tras ajustar con biomarcadores como el NT-proBNP y troponina T ultrasensible. Del mismo modo, tras el ajuste con las variables clínicas, el sFlt-1 se mantuvo como un predictor independiente de mortalidad. En el mismo estudio, muestran que los niveles de sFlt-1 junto a la troponina mejoran significativamente la precisión diagnóstica de IAM, con un valor predictivo negativo del 98%. Sin embargo, con la incorporación de la hscTnT la información diagnóstica que añade es bastante limitada.

I.5.3.-Marcador de estrés de la pared ventricular.

Los péptidos natriuréticos son hormonas vasoactivas secretadas por el corazón como parte de una respuesta sistémica al estrés cardíaco y disfunción ventricular. Después de su síntesis el precursor proBNP (108 aminoácidos) es hidrolizado en la hormona BNP

activa (del 77 al 108 aminoácido) y el fragmento inactivo NT-proBNP (del 1 al 76 aminoácido).

Biológicamente, el BNP es liberado desde los cardiomiocitos en respuesta a la tensión de la pared. Los niveles de BNP normalmente reflejan la tensión dinámica de la pared experimentada por el ventrículo izquierdo. El BNP tiene una vida media más corta que el NT-proBNP. Mientras la ruta predominante de aclaramiento del NT-proBNP es la excreción renal, el BNP parece tener múltiples rutas desde el aclaramiento por receptores del riñón y tejidos periféricos hasta la degradación en el plasma (109). Tanto las concentraciones de BNP como de NT-proBNP aumentan cuando el aclaramiento renal disminuye (110).

Muchos autores han tratado de estimar el valor diagnóstico de BNP y NT-proBNP para descartar la insuficiencia cardiaca aguda en pacientes con disnea en el servicio de urgencias (111). Además, la literatura sugiere que los niveles circulantes de los péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP) exhiben un aumento significativo después de un SCA. El NT-proBNP al ingreso se correlaciona con la extensión del daño miocárdico después de IAM (112). En otro estudio, el NT-proBNP obtenido 3 días después del SCA, se correlaciona con resultados adversos tras un seguimiento de más de 4 años. Esta asociación permaneció tras ajustar con variables clínicas, y el riesgo sólo se alteró ligeramente tras ajustar con la cTnT. Estos resultados fueron similares en pacientes con IAM, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST y angina inestable, aunque no se demostró la significancia estadística en cada grupo debido al tamaño muestral (113).

Autores como Jernberg y colaboradores (114) han observado que un simple análisis de NT-proBNP al ingreso en pacientes con SCASEST proporciona información pronóstica para mortalidad en un periodo de 40 meses. Los niveles de NT-proBNP son predictores independientes de eventos tras ajustar con variables clínicas y la cTnT. Weber y colaboradores (115) han demostrado que niveles aumentados de NT-proBNP en pacientes con SCA considerados de bajo riesgo por tener troponinas negativas, son capaces de discriminar a los pacientes de alto riesgo.

Galvani y colaboradores (116) revisaron 4 estudios publicados sobre el uso de los péptidos natriuréticos para la estratificación temprana de los pacientes con SCA. Concluyeron que el valor pronóstico de los péptidos es similar (i) a corto y largo plazo, (ii) analizados al ingreso o durante su estancia hospitalaria, (iii) tanto para BNP como NT-proBNP y (iv) en pacientes con infarto con o sin elevación del segmento ST.

Muchos estudios han investigado si BNP y NT-proBNP son mejores predictores de eventos cardiovasculares que las escalas de riesgo TIMI o GRACE. En pacientes con IAM, NT-proBNP es mejor que la escala TIMI en la predicción de mortalidad. El valor predictivo es independiente de la escala de riesgo, pero la combinación con esta no mejora la predicción de muerte a corto plazo (117). Igualmente en SCASEST, diversos grupos (82, 83) han evidenciado que el NT-proBNP añade una información sustancial a la escala TIMI en la predicción de mortalidad a los 180 días, y a los 343 días junto a infarto de miocardio e IC, respectivamente.

Otros estudios mostraron que los niveles de NT-proBNP son predictores independientes de muerte hospitalaria y a los 30 días después de un SCA. Sin embargo,

el NT-proBNP no mejoraba la precisión pronóstica de la escala de riesgo GRACE (118).

La implicación terapéutica de una elevada concentración de los péptidos natriuréticos aún no está bien definida. Hay estudios que han evaluado si los péptidos natriuréticos-B circulantes pueden ser útiles para identificar aquellos pacientes que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) les confiera beneficios. Tras ajustar con variables clínicas, el tratamiento con IECAs se asocia con un beneficio de supervivencia sólo en aquellos pacientes con una marcada elevación plasmática de NT-proBNP, convirtiéndose en un indicador útil de la idoneidad de la prescripción individual con IECAs en el amplio espectro de los SCA (119). Sin embargo, otros estudios que investigaron el efecto de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes que aún preservaban la función ventricular izquierda, pero con el NT-proBNP elevado, tras un periodo de 8 semanas, no presentaba diferencias en la reducción de NT-proBNP entre los diferentes tratamientos, a pesar de que se redujeron significativamente en cada tratamiento, incluyendo los del placebo. Además, se informaron una mayor frecuencia de eventos en aquellos pacientes con terapia activa frente a la inhibición del sistema renina-aldosterona (120). A pesar del gran interés en la identificación de tratamientos que pudieran modificar el riesgo asociado con concentraciones elevadas de los péptidos natriuréticos, se requieren estudios adicionales para evaluar la utilidad de éstos como un marcador para el manejo de un tratamiento específico después de un SCA (121).

I.5.4.-Marcador del estrés endógeno.

La copeptina es un glicopéptido de 5 kDa formado por 39 aminoácidos y corresponde al extremo carboxilo terminal de la provasopresina. Es un marcador estable para determinar la liberación de vasopresina (ADH). La principal función de la vasopresina es promover la conservación de agua a nivel renal, contribuyendo a la osmoregulación y homeostasis cardiovascular (122). Después de un IAM, se cree que la vasopresina (i) aumenta la actividad vasoconstrictora periférica y por tanto la poscarga y estrés ventricular; (ii) aumenta la síntesis proteica en los miocitos que provoca hipertrofia; (iii) y vasoconstricción de las arterias coronarias (123)

Diversos trabajos científicos muestran aplicación de la copeptina como biomarcador diagnóstico en los SCA, descartando los episodios de infarto de miocardio (IM). Giannitsis y colaboradores (124) han mostrado que la estrategia de combinar la hscTnT junto a la copeptina permiten descartar un infarto sin elevación del segmento ST mejor que la simple medida de hscTnT al ingreso. Estos mismos resultados se obtienen cuando se trata de descartar un SCA, donde la combinación de ambos biomarcadores obtienen un mayor VPN (125, 126). Sin embargo, publicaciones como las descritas por Karakas y colaboradores (127) muestran que en pacientes con bajo o moderado riesgo para el SCA, la concentración de copeptina no son predictores independientes de SCA, y además no mejoran el valor diagnóstico del análisis de la hscTnT.

Por otro lado, son pocos los trabajos sobre este marcador y la predicción de eventos adversos. Khan y colaboradores (128) muestran en 980 pacientes post-IAM que la copeptina junto al NT-proBNP se asocian significativamente a muerte e IC a los 2

meses. Además, confirman que la copeptina pueden predecir los eventos adversos, especialmente en aquellos con unos niveles elevados de NT-proBNP.

I.5.5.-Disfunción renal.

Según la National Kidney Foundation (129) la enfermedad renal se considera cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es menor a 60 ml/min/1,73 m². En la actualidad existen evidencias científicas (130-132) de que el deterioro en la función renal está fuertemente asociado con un mayor riesgo en la enfermedad cardiovascular, siendo además este deterioro un potente predictor de un peor pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria. Mielniczuk y colaboradores (130) publicaron un análisis sobre el valor pronóstico de un deterioro de la eTFG en 4.178 pacientes con SCA. En el trabajo demostró como una eTFG <60 ml/min/1,73 m² fue predictor de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, insuficiencia cardiaca, reinfarto y accidente cerebrovascular), pero en el análisis multivariado sólo permaneció como predictor independiente para muerte cardiovascular. Esta asociación entre el deterioro de la eTFG y muerte cardiovascular fue tanto independiente como adicional a los niveles de PCR. Resultados similares fueron publicados en un estudio multicéntrico por El-Menyar y colaboradores (132) en 6.518 pacientes con SCA. Tras dividir a los pacientes en cuatro grupos en función de la eTFG: normal (≥ 90 ml/min/1,73 m²), leve (60-89 ml/min/1,73 m²), moderada (30-59 ml/min/1,73 m²) y severa (<30 ml/min/1,73 m²), reveló que los tres grupos de insuficiencia renal eran predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria.

Dohi y colaboradores (133) publicaron en 2011 un estudio analizando el papel pronóstico del deterioro de la función renal en pacientes con SCA sometidos a una

intervención coronaria percutánea (ICP). El estudio mostró como una tasa de filtración glomerular estimada (eTFG) menor a 60 ml/min/1,73 m² y entre 60-90 ml/min/1,73m² eran predictoras independientes de eventos adversos (combinado de muerte por cualquier causa, SCA recurrente y accidente cerebrovascular) en un seguimiento a largo plazo (4 años). Sin embargo, la tasa de incidencias de eventos adversos no mostró diferencias significativas entre los pacientes con una eTFG ≥ 90 , 60-90, y < 60 ml/min/1,73 m² a los 6 meses y un año de seguimiento.

En la literatura encontramos menos trabajos realizados en pacientes con SCASEST. Goldenberg y colaboradores (131) han examinado un grupo de 13.141 pacientes con SCASEST en un estudio multicéntrico (European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project). El estudio mostró que la prevalencia de enfermedad renal (eTFG < 60 ml/min/1,73 m²) era del 31,8%, y que estos pacientes presentaban una tasa de eventos adversos intrahospitalaria y mortalidad a los 30 días de seguimiento mayor que aquellos pacientes sin enfermedad renal. En un análisis multivariado, una eTFG < 60 ml/min/1,73 m² resultó ser un poderoso predictor independiente tanto de mortalidad intrahospitalaria como a los 30 días de seguimiento.

Otros marcadores de disfunción renal también han mostrado ser predictores de eventos adversos. Así, Ristiniemi y colaboradores (134) en pacientes con SCASEST, mostraron que la cistatina C era un predictor independiente tanto de mortalidad como del combinado (muerte e infarto de miocardio) a un año de seguimiento.

I.5.6.-Parámetros hematológicos.

Diversos trabajos han demostrado el uso clínico de los parámetros hematológicos rutinarios como marcadores pronósticos en pacientes con SCA. De todos los parámetros

revisados, el marcador pronóstico más exhaustivamente investigado ha sido el recuento leucocitario. Los mayores estudios fueron realizados por Barron y colaboradores (135), con 153.213 pacientes, y Grzybowski y colaboradores (136), con 115.273 pacientes, mostrando que un mayor recuento leucocitario al ingreso fue asociado con un incremento de la mortalidad a corto plazo en pacientes diagnosticados de IAM. Estos resultados son compatibles con estudios de menor tamaño muestral, pero en el que ha demostrado que los SCA con un recuento leucocitario elevado tiene un riesgo elevado de mortalidad tanto durante la estancia hospitalaria como a los 30 días de seguimiento (137, 138).

Pocos son los estudios publicados en la literatura en pacientes con SCASEST, Sabatine y colaboradores (139) han demostrado en 2.208 pacientes con SCASEST una mayor tasa de mortalidad a los seis meses de seguimientos en aquellos con un mayor recuento leucocitario al ingreso. Las tasas de mortalidad fueron 1,5%, 3,6% y 5,1% para un recuento leucocitario bajo, moderado y alto, respectivamente. Además, Sabatine ha revelado que en pacientes con niveles de PCR bajos, un recuento leucocitario elevado es un predictor independiente de mortalidad a los 6 meses de seguimiento.

Otro de los parámetros hematológicos ha sido la concentración de hemoglobina. Numerosas publicaciones son encontradas en la literatura, Dauerman y colaboradores (140) publicaron en 2005 el análisis de los niveles de hemoglobina en una población 5378 pacientes con diagnóstico de IAM. En este estudio se mostró un aumento del riesgo de de mortalidad intrahospitalaria de 1,43 veces (IC 95%:1,12-1,84) en pacientes con anemia. Sjauw y colaboradores (141) en el análisis de 264 pacientes con IAM mostró un descenso en la tasa de mortalidad del 21% a los 30 días de seguimiento por cada 1,6 g/dL de aumento en la hemoglobina.

Son pocos los trabajos publicados en pacientes con SCASEST. Sabatine y colaboradores (142) analizaron una población de 14.503 pacientes diagnosticados de SCASEST. El estudio evidenció que por cada descenso de 1 g/dL por debajo de una concentración de hemoglobina de 11 g/dL, se incrementaban los eventos adversos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, o isquemia recurrente) a los 30 días de seguimiento, con una OR ajustado de 1,45 (IC 95%: 1,33-1,58, $p < 0,001$).

En cuanto al ancho de distribución eritrocitaria (ADE), son pocas las evidencias científicas sobre el papel de este parámetro como marcador pronóstico de eventos adversos en los SCA. En un trabajo publicado en 2011 por Wang y colaboradores (143), cuya población consta de 1654 pacientes con SCA (374 pacientes con IAM, 323 pacientes con infarto miocárdico sin elevación del segmento ST y 957 pacientes con angina inestable). Demostró que el incremento de los valores elevados del ADE (dividido en cuartiles) presentaba un incremento en la tasa de muerte cardiaca. En un análisis de regresión logístico ajustado, el ADE (categorizado en cuartiles) permaneció como predictor independiente de mortalidad cardiaca al mes de seguimiento [OR: 2,12 (IC 95%: 1,43-3,14), $p < 0,001$]. Del mismo modo, en el análisis multivariado para insuficiencia cardiaca e infarto recurrente al mes de seguimiento, el ADE también fue un predictor independiente (OR: 2,13 (IC 95%: 1,60-2,84), $p < 0,001$).

En la literatura, hallamos algunos trabajos en cuanto al papel pronóstico del recuento plaquetario en pacientes con SCA. Ly y colaboradores (144) en una población de 10.793 pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST) en el ensayo Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI), mostró que un recuento elevado de plaquetas al ingreso se asocia con una mayor tasa de eventos adversos a los 30 días de seguimiento. En el análisis logístico multivariado, el recuento plaquetario

elevado permaneció asociado de forma independiente con eventos adversos (muerte, reinfarto e insuficiencia cardiaca) en el seguimiento de 30 días.

Algunos trabajos han sido realizados en una población de SCASEST. Eikelboom y colaboradores (145) examinaron el papel pronóstico del recuento plaquetario en 10.141 pacientes con diagnóstico de SCASEST. En este estudio se mostró como la trombocitopenia ($<100 \times 10^3 \text{c}/\mu\text{L}$) fue un predictor independiente de muerte, del combinado de eventos adversos (muerte, infarto miocardio e isquemia recurrente), revascularización y hemorragia grave a los 7 días de seguimiento.

Respecto al volumen plaquetario medio (VPM) han aparecido publicaciones sobre el papel de este parámetro hematológico como marcador de reactividad plaquetar y riesgo cardiovascular en pacientes con SCA. Taglieri y colaboradores (146) realizaron el análisis en 1.041 pacientes con SCASEST. En este estudio demostró como niveles elevados del VPM fueron predictores independientes de eventos adversos (muerte cardiovascular y reinfarto) al año de seguimiento. Goncalves y colaboradores (147) con una población de 1.432 pacientes con SCA y sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP). En el estudio se mostró como los niveles elevados de VPM y la diabetes se asociaron de forma independiente de eventos después de una ICP. Además, se mostró como un valor del VPM antes de la ICP tenía un valor pronóstico similar al conseguido con los niveles de troponina.

I.5.7.-Estrategia multimarcador en la estratificación del riesgo en SCASEST.

Este conocimiento en la fisiopatología de la aterosclerosis ha hecho que entendamos la implicación de los diferentes sistemas tanto en la formación como en las complicaciones de la placa de ateroma. Este hecho ha llevado a la comunidad científica

a proponer que diferentes biomarcadores puedan aportar una visión global de esta fisiopatología, permitiendo caracterizar las diferentes contribuciones de cada uno de los biomarcadores a la estimación del riesgo tanto a corto y largo plazo. Esto posibilitará que los pacientes puedan beneficiarse de diferentes estrategias terapéuticas dependiendo de su perfil de biomarcadores (148, 149). Uno de los primeros trabajos, realizado por Morrow y colaboradores (150), mostraba como el uso de otros marcadores proporciona información adicional al riesgo de un grupo heterogéneo de pacientes de SCASEST. El autor analizó el significado pronóstico de la PCR en combinación a la Troponina T a los 14 días de seguimiento. Éste no sólo demostró su implicación pronóstica, sino que además observó que el grupo de pacientes de mayor mortalidad es el que presentaba ambos biomarcadores elevados (Troponina T > 0.2µg/L y PCR ≥ 1.55 mg/dL). En la última década, se han realizado intentos de determinar el riesgo de este tipo de pacientes uniendo al menos dos biomarcadores de los sistemas implicados diferentes. Algunos de estos estudios, han realizado combinaciones de dos marcadores como Troponina I y NT-proBNP (82), PCR ultra-sensible y BNP (75).

Apple y colaboradores (151), en pacientes con síntomas sugerentes de SCA determinaron la implicación pronóstica de diferentes biomarcadores (NT-proBNP, PCRus, PIGF, eTFG disminuida, mieloperoxidasa, metaloproteínasa-9 y CD40L) a los 4 meses de seguimiento. La tasa de mortalidad mostró ser mayor en pacientes con niveles elevados de troponina I, NT-proBNP, PCRus y una eTFG disminuida. Sin embargo, sólo los niveles elevados de NT-proBNP y troponina I eran predictores independientes de eventos adversos. En una población de SCA, los niveles de diferentes biomarcadores (IL-6, citoquina proteína 1 quimioatrayente de monocitos y NT-proBNP) fueron predictores de mortalidad a largo plazo (41). De la misma forma,

Kim y colaboradores (152) confirmaron que la combinación de PCRus y NT-proBNP aumentaba el valor predictivo de eventos adversos a corto plazo en pacientes con SCA.

En un estudio con pacientes con IMEST, los niveles elevados de troponina T, PCR, glucosa, NT-proBNP y eTFG se asociaron con la mortalidad en el seguimiento a largo plazo. Los autores mostraron que únicamente la glucosa, eTFG y NT-proBNP fueron predictores independientes de mortalidad, y la adición de estos 3 marcadores a los factores pronósticos clásicos mejoraba la predicción de mortalidad (153).

Aunque en la evaluación integral del riesgo, los argumentos a favor de un enfoque multimarcador son convincentes, hay varias limitaciones (149). La mayoría de estudios sugieren que una vez que hay un fuerte predictor de riesgo en un modelo será difícil demostrar una contribución relevante de cualquier variable adicional para la predicción del modelo. Las relaciones de riesgo relativo de los biomarcadores y objetivo final específico son diferentes. Se necesitan nuevas técnicas estadísticas para determinar la contribución de cada biomarcador.

I.5.8.- Aportación de los biomarcadores.

En efecto, el papel pronóstico de muchos de los nuevos biomarcadores, y a veces no tan nuevos, ha sido estudiado en pacientes con SCA. Biomarcadores como el BNP o PCR, están disponibles en la mayoría de los hospitales, y podrían estar listos para ser usados en la práctica clínica. Sin embargo, como hemos comentado con anterioridad, a excepción de las troponinas, ninguno de estos está siendo utilizado para la estratificación del riesgo en SCA.

Entonces, la pregunta que nos hacemos es si estos nuevos biomarcadores ofrecen realmente una información adicional a la disponible en la actualidad. En el estudio de Ang y colaboradores (154), el BNP mostró mejorar la discriminación de la escala GRACE, y la combinación añaden un discreto aumento en el poder para la predicción del riesgo. El grupo de Tello-Montoliu (155) investigó la adición de varios biomarcadores a la escala de riesgo TIMI, y su efecto en el estadístico c en pacientes con SCASEST. Los autores corroboraron que la adición de los nuevos biomarcadores a la escala TIMI se traducían en pequeños incrementos en el estadístico c. La adición de biomarcadores como angiogenina, PCRus, NT-proBNP mostraba un discreto aumento en el estadístico c. Estos resultados son similares a los presentados por otros autores respecto a la escala GRACE (156). Por todo ello, autores como Tello-Montoliu (155) defiende que los nuevos biomarcadores podría dar mayor precisión a las escalas de riesgo para la predicción del riesgo en pacientes con SCASEST.

Sin embargo, más interesante es la posibilidad de reclasificar correctamente a los pacientes. En este sentido, el trabajo de Ang (154) mostró que el grupo de alto riesgo según la escala GRACE, podría ser reclasificado en dos nuevos grupos de riesgo, representando el 25,0% del total de la población. El nuevo grupo de “muy alto riesgo” (grupo de alto riesgo según la escala GRACE más niveles elevados de BNP) se asociaron con aproximadamente seis veces mayor riesgo de presentar eventos adversos a los 10 meses de seguimiento. Resultados similares obtuvieron el grupo de Tello-Montoliu (155) en pacientes con SCASEST. Este autor mostró un incremento del doble en la tasa de eventos a los 6 meses de seguimiento, dependiendo del número de biomarcadores elevados (troponina, PCRus y NT-proBNP), a pesar del grupo de riesgo definido por la escala TIMI.

En este sentido, a la hora de evaluar la utilidad de un nuevo biomarcador la condición necesaria más básica que se requiere de un biomarcador es su significación estadística (157). Sin embargo, ésta no implica ni significancia clínica ni mejora en el rendimiento del modelo tras la adición del biomarcador. De hecho, muchos de los biomarcadores con una asociación débil o moderada a eventos adversos pueden asociarse de manera estadísticamente significativa si se examina en una población con un tamaño muestral suficientemente grande (157).

En la evaluación de los modelos de predicción del riesgo se requiere una medida del rendimiento del mismo. Una medida de la utilidad clínica de estos modelos es su capacidad de discriminar entre quienes presentarán o no el evento a estudio. Existen varias medidas para definir esta discriminación, pero el estadístico c es el indicador más utilizado en la literatura. Por tanto, hasta ahora la evaluación de un nuevo biomarcador se basaba en la capacidad de incrementar el estadístico c . Sin embargo, si los modelos de predicción presentaban una buena capacidad de discriminación, para que la incorporación de un nuevo biomarcador al modelo fuese significativa, este biomarcador tendría que mostrar una fuerte asociación con los eventos (158). En respuesta a esto, Pencina y colaboradores (157) propusieron dos nuevos caminos para la evaluación de la utilidad de un nuevo biomarcador. Uno de ellos se basa en las tablas de reclasificación, llamado índice de reclasificación neta (NRI). Este test estadístico permite reclasificar por separado a los pacientes con y sin eventos adversos. Por tanto, permite cuantificar el porcentaje de pacientes que suben o bajan de categoría de riesgo, siendo esto de mayor utilidad clínica. El otro índice permite comprobar la capacidad de mejorar la sensibilidad promedia sin sacrificar la especificidad integrada, denominándose índice de discriminación integrado (IDI).

Por tanto, en la actualidad, la adición de biomarcadores a los modelos de predicción de riesgo con un discreto incremento el estadístico c , pero que no alcanzan la significación estadística, con estas herramientas estadísticas sí que permitirán que la información pronóstica aportadas por estos nuevos biomarcadores a la hora de estimar el riesgo y reclasificar a los pacientes no sea obviada.

II.-HIPÓTESIS

La aterosclerosis es una enfermedad de fisiopatología compleja que implica varios sistemas, principalmente el inflamatorio, tanto en el desarrollo como en la progresión de la placa de ateroma (principal lesión anatomopatológica). Esta variedad de sistemas interactúan ya no sólo en el inicio y progresión de la placa, sino también en la desestabilización de la misma, con la formación aguda de un trombo en la circulación coronaria, consecuencia de lo cual, se va a producir la principal expresión clínica de la enfermedad: el síndrome coronario agudo.

La búsqueda de sistemas de identificación del riesgo presentado por pacientes con SCASEST con troponina T estándar negativa, parece primordial. Dado que este grupo presenta una compleja fisiopatología, el estudio de las moléculas liberadas en el torrente circulatorio no sólo pueden ayudar a comprender más profundamente estos procesos fisiopatológicos, sino que nos aportaría más información a la hora de estimar mejor el riesgo de eventos de los mismos, y por lo tanto, a definir el manejo y las terapias necesarias para su tratamiento de una manera más adecuada.

III.-OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo fueron los siguientes:

1. Estudiar los valores de los diferentes biomarcadores en pacientes con SCASEST y troponina T estándar negativa.
 - 1.1. Comparar los valores de los diferentes biomarcadores (inflamación, angiogénesis, estrés de la pared ventricular, estrés endógeno, disfunción renal y parámetros hematológicos) en estos pacientes con los observados en los dos grupos de controles, sanos e isquémicos estables.
 - 1.2. Estudiar la asociación de las características demográficas y clínicas con los biomarcadores analizados en pacientes con SCASEST y troponina T estándar negativa.
2. Examinar el efecto independiente en la aparición de eventos adversos a los 6 meses de seguimiento de los biomarcadores analizados, ajustando por las variables clínicas y electrocardiográficas.
3. Definir la utilidad de una estrategia multimarcador en pacientes con SCASEST y troponina T estándar negativa en la predicción de eventos adversos a los 6 meses de seguimiento.
 - 3.1. Analizar la información pronóstica que aporta la utilización de forma combinada de los biomarcadores que mostraron un efecto independiente en los pacientes SCASEST con troponina T negativa y riesgo bajo-moderado.
 - 3.2. Examinar si la información pronóstica aportada por este enfoque multimarcador mejora el rendimiento pronóstico a medio plazo de una escala de riesgo como el TIMI.

IV.-MATERIAL Y MÉTODOS.

IV.1.-Diseño del trabajo.

El diseño del presente trabajo fue mixto, por una parte transversal, de tipo caso-control, y por otra parte, un seguimiento prospectivo observacional de cohortes. Se incluyeron pacientes procedentes del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (H.U.V.A.). Los pacientes se recopilaban en el periodo desde septiembre del 2008 a junio del 2010. El reclutamiento de los grupos control también se realizó en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Todas las muestras obtenidas se procesaron en el laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

IV.2.-Sujetos participantes. Criterios de inclusión y exclusión. Muestra total a análisis.

En este trabajo se incluyeron un grupo de pacientes ingresados en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, con el diagnóstico de SCASEST y troponina T estándar negativa, desde septiembre de 2008 a Junio de 2010, de raza caucásica en su totalidad. Los pacientes fueron reclutados desde los Servicios de Urgencias del centro hospitalario por el cardiólogo de guardia. Se reclutaron un total de 615 pacientes con SCA.

IV.2.1.-Criterios de inclusión. Definición de SCASEST.

Para el propósito de este trabajo, nuestro grupo patológico a estudio, SCASEST con troponina T estándar negativa, se definió como:

- I. Dolor torácico típico para angina pectoris en reposo o progresivo hasta mínimos esfuerzos en la presentación clínica del paciente a su llegada al servicio de urgencias

del hospital. La definición del dolor torácico típico para angina pectoris clásicamente se describe como molestia torácica, a menudo irradiada a brazo izquierdo y que alivia tras la administración de nitratos (2). A veces, el dolor torácico es menos importante y la localización puede estar en brazos, epigastrio, nuca o mandíbulas. A menudo se acompaña de sudoración profusa, disnea y náuseas.

- II. Presentar cambios en el segmento ST del electrocardiograma consistentes en: descenso del segmento ST mayor o igual a 0.5mm en al menos dos derivaciones contiguas, inversión del onda T igual o mayor a 0.2Mv.
- III. Presentar unos niveles séricos de troponina T (TnT) menores de 0.035 µg/L en las 3 muestras seriadas, utilizando un test de troponina T de 4^a generación, en consonancia con las actuales guías de manejo del SCASEST (2).

En principio, todos los pacientes que cumplieron con estos criterios eran candidatos para el presente estudio. Además dichos pacientes firmaron el consentimiento informado.

IV.2.2.-Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión, para todos los objetivos, fueron definidos:

- Presentar un dolor torácico de características no isquémicas, según definido anteriormente.
- Presentar una enfermedad inflamatoria o infecciosa en el momento del ingreso (neumonía extrahospitalaria, síndrome febril sin foco, etc.).
- Presentar una patología grave crónica o subaguda concomitante:

- Neoplasias, tanto sólidas como hematológicas (linfoma, leucemia, síndrome mieloproliferativo crónico).
 - Hepatopatía (cirrosis, hepatopatía crónica, hepatitis activa).
 - Infección grave (VIH y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, tuberculosis).
 - Enfermedades del tejido conectivo (artritis reumatoide, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren etc.).
 - Enfermedades inflamatorias crónicas (colitis ulcerosa, síndrome de Crohn, síndromes malabsortivos, etc).
- No presentar todos los criterios de inclusión.

De los 281 pacientes reclutados, 43 no fueron incluidos por presentar al menos un criterio de exclusión:

- 4 pacientes presentaban enfermedades neoplásicas: adenocarcinoma de pulmón en dos casos, carcinoma epidermoide de pulmón y adenomacarcinoma de colon en los otros dos casos.
- 5 pacientes tenían diagnóstico previo de enfermedades del tejido conectivo: artritis reumatoide en tres casos y lupus eritematoso sistémico en otros dos casos.
- 34 pacientes presentaban enfermedad infecciosa: 30 de ellos en el momento agudo, con la forma más frecuente de síndrome febril sin foco determinado en el momento del reclutamiento.

15 pacientes no firmaron el consentimiento informado, por lo que no fueron incluidos en el estudio. Además, 11 pacientes no fueron incluidos, puesto que eran pacientes de alto riesgo, según la escala de riesgo TIMI, y por lo tanto, no eran objeto de este trabajo ya que recibían un tratamiento más agresivo como una terapia invasiva.

Por lo tanto, los sujetos objeto de este estudio que finalmente se incluyeron fueron 212 pacientes con SCASEST y troponina T negativa de riesgo bajo-moderado.

IV.2.3.-Grupos control.

Para el objetivo 1.1, el estudio caso-control, se incluyeron dos grupos control: controles con cardiopatía isquémica estable y controles sanos. Estos se definieron de la siguiente forma:

1. Controles con cardiopatía isquémica en fase estable: Se definieron como pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST o angina inestable en un tiempo mayor a 6 meses antes de ser incluidos como controles en el estudio, que no presentan síntomas anginosos en un mes previo a su inclusión y/o presentan en el mismo tiempo una prueba de detección de isquemia miocárdica negativa (prueba de esfuerzo mediante tapiz rodante o ecocardiografía de estrés). Estos sujetos fueron seleccionados y reclutados desde la Unidad de Hemodinámica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, tras la evaluación del cardiólogo responsable y tras la firma del consentimiento informado para este estudio. Se contó con 33 sujetos en este grupo.

2. Controles sanos: Definidos como pacientes sin cardiopatía isquémica conocida, o que no presentaban síntomas anginosos, evaluados mediante una detallada historia clínica dirigida, exploración física exhaustiva, y la realización de un electrocardiograma en reposo y análisis sanguíneos rutinarios, sin presentar evidencia ni sospecha de enfermedad cardiovascular en el momento de su reclutamiento. Estos fueron alistados desde la unidad de Cirugía Menor Ambulante (CMA) del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Todos firmaron el consentimiento para la participación en el presente estudio, computando un total de 31 individuos.

Con el fin de homogeneizar las muestras, todos los sujetos control de ambos grupos se seleccionaron para presentar edad y sexo similar al grupo de pacientes con el diagnóstico de SCASEST y troponina negativa.

IV.3.-Recogida de las variables clínicas.

Para el cumplimiento de todos los objetivos en este trabajo, se diseñó una hoja de recogida de datos, donde incluía las siguientes variables de identificación y clínicas, obtenidas mediante historia clínica y entrevista personal con los sujetos:

- a. Datos de identificación:
 - i. Nombre y apellidos.
 - ii. Sexo.
 - iii. Edad.
 - iv. Teléfono de contacto.

b. Factores de riesgo cardiovascular:

- i. Tabaquismo: se clasificó en “fumador” si había consumido tabaco durante el último mes, en “ex-fumador” si había dejado de fumar hacía menos de 10 años y como “no-fumador” si nunca había fumado o había dejado de fumar hacía más de 10 años.
- ii. Hipertensión arterial (HTA): definida como presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg (159), o aquellos sujetos que estaban sometidos a tratamiento antihipertensivo. Las cifras de presión arterial fueron registradas en la primera hora de la mañana (8:00 am) en ayunas, en reposo, por el personal de enfermería mediante un esfigmomanómetro manual analógico.
- iii. Dislipemia: definida como concentraciones elevadas de LDL-colesterol según las últimas recomendaciones (160), o estaban con alguna terapia hipolipemiente en el momento de la inclusión en el trabajo. Dichas concentraciones correspondían a un LDL-colesterol >130 mg/dL.
- iv. Diabetes mellitus (DM): usamos los criterios diagnósticos de la American Diabetes Association (161) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (162), que implicaban una glucemia plasmática ocasional ≥ 200 mg/dL y síntomas de DM, glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL, glucemia plasmática ≥ 200 mg/dL a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral de glucosa (75g de glucosa), hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6.5\%$ o precisar tratamiento hipoglucemiante. Se recogió el tratamiento

hipoglucemiante, registrando tanto los antidiabéticos orales como la insulina.

c. Antecedentes personales de cardiopatía isquémica: considerándolo si había diagnósticos previos al evento, de enfermedad coronaria previa. Se subdividió en función del diagnóstico específico y de la terapia requerida:

i. Angina previa: considerada como un diagnóstico de angina estable o de bajo riesgo, con o sin prueba de detección de isquemia y con tratamiento específico.

ii. Infarto de miocardio previo: considerando la existencia de ondas Q características de necrosis o el ingreso previo con tal diagnóstico.

iii. Revascularización percutánea previa: con angioplastia con balón y/o implante de stents coronarios por enfermedad coronaria significativa, independientemente de su diagnóstico inicial, siempre en un tiempo mayor al menos de un mes hasta el reclutamiento.

iv. Revascularización mediante cirugía: con implante de injertos tanto arteriales como venosos, independientemente de la indicación, en un tiempo mayor al menos de un mes hasta el reclutamiento.

v. Sin antecedentes previos.

d. Presencia de insuficiencia cardíaca durante el ingreso: definida como disnea de causa cardiológica en reposo, y siendo acompañado de tercer ruido cardíaco, crepitantes húmedos pulmonares al menos hasta campos medios, inestabilidad hemodinámica o signos de bajo gasto.

e. Electrocardiograma (ECG): se registraron los cambios en el ECG al ingreso, con dolor de características anginosas, clasificándose en:

- i. Descensos del segmento ST o ascensos del segmento ST no mantenidos.
- ii. Inversión de las ondas T.
- iii. ECG indeterminado: aludiendo a bloqueos del sistema His-Purkinje, hipertrofia ventricular o estimulación con marcapasos.
- iv. Sin cambios con el dolor.

f. Uso de aspirina en los 7 días previos al evento actual.

g. Presencia de estenosis coronaria previa $\geq 50\%$: considerando a todos los pacientes que, habiendo realizado una coronariografía previamente se había evidenciado una estenosis mayor o igual al 50% de la luz del caso con o sin revascularización de algún tipo.

h. Síntomas anginosos severos: considerados según la definición del grupo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (163) como la presencia de al menos dos episodios compatibles con angina pectoris en reposo en menos de 24 horas.

i. Diagnóstico al ingreso: según la actual definición de infarto sin onda Q de las guías de la American Collegue of Cardiology Foundation/American Heart Associations (ACCF/AHA) (2):

- i. Angina inestable.

IV.4.-Recogida y procesamiento de las variables de laboratorio. Análisis de las muestras.

Todas las muestras de los pacientes fueron recogidas en las primeras 48 horas iniciales del ingreso hospitalario, siempre antes de realizarse una angiografía coronaria, y usualmente a las 8:00 horas de la siguiente mañana tras el ingreso, con el paciente en ayunas durante la noche. En el caso de los controles isquémicos estables y sanos, para el objetivo 1.1, se recogieron cada participante tras un ayuno mínimo de 12 horas y abstinencia de tabaco, alcohol o bebidas conteniendo cafeína.

IV.4.1.-Recogida y procesamiento de las variables de laboratorio.

Todas las muestras para el estudio fueron obtenidas mediante punción venosa antecubital con palomillas con sistemas de vacío, siendo esta la menos traumática posible y tras un periodo de reposo de 20 minutos. La extracción se llevó a cabo por personal de enfermería cualificado. Tras la extracción, la sangre se recogió en tubos de vacío vacutainer (Becton Dickinson and company, Nueva Jersey, E.E.U.U.) con diferentes aditivos. Se obtuvieron muestras de suero (tubo seco con silicona) y sangre total (EDTA-K₃) Las muestras de suero, tras la retracción del coágulo de fibrina, fueron centrifugadas a 3500 revoluciones por minuto durante 20 minutos en una centrifuga Kubota 5900 (Kubota Corporation, Osaka, Japón) a 4°C. Las muestras de sangre total y una alícuota de suero se utilizaron para realizar una analítica de rutina: Hemograma y bioquímica. El resto de alícuotas de suero, tras centrifugarse, se congelaron inmediatamente a -80°C hasta su análisis posterior.

Se obtuvo también 3 muestras seriadas de suero, al ingreso, a las 6-8 horas y en la analítica de rutina de la mañana, para la determinación de la troponina T.

IV.4.2.-Material de Laboratorio.

IV.4.2.1.-Reactivos y Equipos.

Para la analítica de rutina se utilizaron:

- Hemograma: Se procesaron con un equipo Sysmex XE2100 (Sysmex Corporation, Kobe, Japón) y reactivos de Roche (Roche Diagnostic[®], Mannheim, Alemania).
- Bioquímica: Se midieron en un equipo Cobas 6000 y con reactivos ambos de Roche (Roche Diagnostic[®], Mannheim, Alemania).

Para los nuevos biomarcadores se emplearon:

- Cobas[®] 6000 (módulo e601) y reactivos de Roche (Roche Diagnostic[®], Mannheim, Alemania), para los biomarcadores PIGF, sFlt-1, IL-6 y NT-proBNP.
- Cobas[®] 6000 (módulo e501) y reactivo de Roche (Roche Diagnostic[®], Mannheim, Alemania), para la PCRus.
- Kryptor compact y reactivo de B.R.A.H.M.S. (B.R.A.H.M.S. GmbH, Hennigsdor, Alemania) para la copeptina.

IV.4.2.2.-Metodología.

IV.4.2.2.1.-Hemograma.

El tubo de EDTA-K₃ se analizó en el Sysmex XE2100 (Roche Diagnostic[®], Mannheim, Alemania). Es un citómetro de flujo en el que a través de un láser semiconductor ($\lambda=633$ nm) proyectado sobre las células determina el número de células,

volumen, estructuras internas y la clase de célula a través del ARN y ADN, midiendo la fluorescencia emitida. La hemoglobina la determina a través de Sulfato lauril sódico (SLS) que crea un producto estable con el grupo hemo de la hemoglobina y es analizado. Los parámetros obtenidos fueron: Hematíes, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media, ancho de distribución eritrocitaria (ADE)), plaquetas, volumen plaquetario medio, ancho distribución plaquetar, plaquetas grandes, leucocitos, neutrófilos inmaduros, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, cociente granulocitos inmaduros/granulocitos totales.

IV.4.2.2.2.-Bioquímica.

La muestra de suero se analizó en el Cobas 6000 (Roche Diagnostic[®], Mannheim, Alemania) donde se determinó en el módulo e501 (glucosa, urea, iones, creatinina, creatín kinasa (CK), albúmina, colesterol, HDL y triglicéridos), en el módulo e601 (creatín Kinasa-MB, troponina T cardíaca)

Mediante un test cinético se determinó la glucosa, urea y CK, donde la velocidad de formación de NADPH, medida fotométricamente, es directamente proporcional a la concentración del analito en el caso de la glucosa y urea, y a la actividad enzimática en el caso de la creatín kinasa.

Un test cinético colorimétrico se empleó para la creatinina, triglicéridos, HDL y colesterol donde la intensidad colorimétrica del complejo formado es directamente proporcional a la concentración de estos, siendo medido fotométricamente.

Un inmunoensayo tipo sándwich es empleado para la determinación de la CK-MB y troponina T cardiaca, donde en un primera incubación un anticuerpo anti-analito marcado con biotina y un anticuerpo anti-analito marcado con quelato de rutenio formarán con el analito el sándwich, una segunda incubación con micropartículas recubiertas de estreptavidina que se unirán a la biotina. La mezcla de reacción se traslada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente, y al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.

Se utilizó una prueba inmunoturbidimétrica para la determinación cuantitativa de albúmina donde anticuerpos policlonales anti-albúmina se unirán a esta, formando un complejo. La aglutinación es medida por turbidimetría.

IV.4.2.2.3.-Biomarcadores.

Los biomarcadores determinados, para todos los objetivos, fueron:

- 1) Los niveles de IL-6, PIGF, sFlt-1y NT-proBNP fueron determinados en suero, mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia tipo sándwich. Este consiste en una primera incubación con un anticuerpo anti-analito marcado con biotina y un anticuerpo anti-analito marcado con quelato de rutenio. Estos formarán con el analito el sándwich, y una segunda incubación con micropartículas recubiertas de estreptavidina se unirán a la biotina. La mezcla de reacción se traslada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente, y al aplicar una corriente

eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. Los límites de detección y coeficientes de variación de cada biomarcador fueron:

- a) Para la IL-6 el límite de detección fue de 1.5 ng/L, y los coeficientes de variación intra- e inter-análisis fueron 2.9% y 4.5%, respectivamente.
 - b) Para la PIGF el límite de detección fue de 3 ng/L. Los coeficientes de variación intra- e inter-análisis fueron de 1.1% y 2.4%, respectivamente.
 - c) Para el sFlt-1 el límite de detección fue de 10 ng/L, y sus coeficientes de variación tanto intra- como inter-análisis fueron 1.3% y 3.2%, respectivamente.
 - d) Para el NT-proBNP el límite de detección fue de 5 ng/L. Los coeficientes de variación intra- e inter-análisis fueron 0.8% y 4.5%, respectivamente.
- 2) Los niveles de coceptina fueron determinados en suero, mediante un análisis de inmunofluorescencia. Se basa en la tecnología TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), que mide la señal que es emitida desde un inmunocomplejo con retardo de tiempo. Ésta consiste en la transferencia de energía no radiante desde un donador hasta un aceptor. La proximidad del donador y aceptor cuando son parte de un inmunocomplejo y el solapamiento espectral entre la emisión del donador y la absorción del aceptor, por una parte intensifican la señal fluorescente (665 nm) y por otra parte extienden la vida de la señal del aceptor (de nanosegundos a microsegundos), permitiendo la medición de fluorescencia retardada temporalmente. El límite de detección fue de 0.4 pmol/L y el coeficiente de variación inter-análisis fue < 20%.

3) Los niveles de PCRus fueron determinados en suero, mediante un test inmunturbidimétrico potenciado por partículas de látex. La PCR se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-PCR. El precipitado se determina por turbidimetría. El límite de detección es 0.03 mg/dL. Los coeficientes de variación intra- e inter-análisis fueron 1% y 2.6%, respectivamente.

El análisis rutinario de cada paciente y la determinación de los diferentes biomarcadores fueron realizadas en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca”, Murcia.

IV.4.2.2.4.-Estimación de la tasa de filtración glomerular.

La tasa de filtración glomerular (eTFG) se estimó a partir de la creatinina plasmática utilizando la fórmula simplificada del Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [TFG=186.3*(creatinina plasmática)^{-1.154}*(edad)^{-0.203}*(0.742 si es mujer)].

IV.5.-Estimación del riesgo según la clasificación de la escala TIMI.

Se realizó un cálculo del riesgo de un nuevo evento cardiaco mayor en todos los pacientes reclutados en este trabajo, en función de la clasificación propuesta para una angina inestable/infarto no Q del grupo TIMI (163). Esta estimación, que es de manera aditiva en función de la aparición de determinadas variables clínicas, electrocardiográficas y enzimáticas, fue realizada posteriormente por otro cardiólogo diferente al que realizó el ingreso. Para mayor simplificación del riesgo obtenido por la puntuación de esta escala (que varía de 0 a 6 puntos en nuestra población de troponinas negativas), se dividió en riesgo bajo y moderado según los puntos obtenidos, puesto que

los pacientes de alto riesgo fueron excluidos ya que eran sometidos a terapia de intervencionismo como explicamos en capítulos anteriores:

- Riesgo bajo: 0 a 2 puntos en la escala TIMI.
- Riesgo moderado: 3 a 4 puntos.

IV.6.-Estudio longitudinal.

Para los objetivos 2 y 3 se realizó un seguimiento prospectivo a los 6 meses del alta hospitalaria con el fin de identificar eventos cardiacos mayores. Dicho seguimiento fue realizado mediante tres posibles vías: contacto telefónico, entrevista clínica presencial o revisión de historia clínica de cada uno de los pacientes previamente reclutado. Se definió como evento adverso cardiaco mayor:

- Muerte de causa cardiovascular: muerte en contexto de evento isquémico u otra enfermedad cardiovascular, así como la muerte de causa no explicada pero sospechada cardiaca.
- SCA recurrente: ingreso hospitalario por nuevo episodio de SCA.
- Revascularización coronaria no electiva: revascularización coronaria de urgencia en un nuevo reingreso hospitalario.
- Insuficiencia cardiaca: nuevo reingreso por un episodio compatible con una insuficiencia cardiaca (disnea de mínimos esfuerzos o reposo, tercer ruido cardiaco, crepitantes húmedos pulmonares).

IV.7.-Análisis estadístico.

El estudio descriptivo de las variables cualitativas se realizó mediante el cálculo de la frecuencia absoluta y frecuencia relativa en porcentajes y siendo representada gráficamente en sistemas de sectores o diagramas de barras.

En las variables cuantitativas, para el estudio de ajuste a una distribución normal se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas fueron representadas como media \pm desviación estándar (DE), y las variables que no mostraban una distribución normal se representaron como la mediana y rango intercuartílico, siendo su representación gráfica como barras de error (punto medio representa la mediana y los extremos los percentiles 25 y 75).

En el objetivo número 1, las comparaciones entre grupos se realizaron mediante test ANOVA o mediante el test de Kruskal-Wallis en caso de que las variables no siguieran una distribución normal. Tanto para las comparaciones entre dos grupos a estudio como los niveles de cada biomarcador en función de las características clínicas y demográficas se realizaron mediante el test t Student, o mediante el test U-Mann-Whitney si las variables no seguían una distribución normal.

Las variables categóricas fueron comparadas mediante test de Chi-cuadrado con test exacto de Fisher, en caso de ser relevante. Las correlaciones entre variables continuas se realizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, según siguieran o no, una distribución normal.

En el objetivo número 2, para el análisis de significación pronóstica de los niveles de biomarcadores y parámetros hematológicos, los puntos de corte utilizados fueron aquellos que mejor definían el riesgo:

- El quinto quintil para los biomarcadores estudiados: IL-6 (> 12.40 ng/L); PCRus (>0.76 mg/dL), PIGF (>21.34 ng/L), copeptina (>15.90 pmol/L), recuento plaquetar ($>254 \times 10^3$ c/ μ L), recuento leucocitario ($>9.246 \times 10^3$ c/ μ L), VPM (>11.9 fL) y sFlt-1 (>115.66 ng/L).
- El percentil 60 para el ADE ($>13.7\%$).
- eTFG, se utilizó el punto de corte según la definición de enfermedad renal descrita en el apartado de introducción (<60 ml/min/1.72m²).
- Para la hemoglobina, se definió la variable “anemia” como hemoglobina <12 g/dL en mujeres y <13 g/dL en hombres, según la Organización Mundial de la Salud.
- NT-proBNP, se utilizó el punto de corte calculado utilizando curvas ROC, puesto que definía mejor el riesgo (NT-proBNP >128.6 ng/L).

Las tasas de supervivencia libre de eventos cardíacos mayores (definidos anteriormente), fueron calculadas utilizando el método de Kaplan-Meier, y las diferencias estadísticas se determinaron mediante el test de los rangos. Los resultados se representaron gráficamente mediante curvas de supervivencia. Para determinar la implicación pronóstica se utilizó el modelo de regresión univariado de riesgos proporcionales de Cox, obteniendo la razón de riesgo (RR) y el intervalo de confianza al 95%. El efecto independiente de las variables en el pronóstico a los 6 meses de

seguimiento se evaluó mediante el modelo de regresión multivariado de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo en el modelo aquellas variables que mostraran un valor de $p < 0.15$ en el análisis univariante, y calculando la RR y el intervalo de confianza al 95%. El nivel de significación estadística utilizado para determinar el efecto independiente de cada variable en el pronóstico fue $p < 0.050$.

En el objetivo número 3 se fijó una variable llamada “biomarcador”, que corresponde con la estrategia multimarcador, definida como la suma de cada biomarcador positivo (que presente niveles por encima del punto de corte establecido), que muestre ser factor independiente de predicción de eventos adversos a los seis meses de seguimiento.

En el objetivo número 3.2 se exploró si una escala de puntuación utilizando los biomarcadores elevados mejora tanto la discriminación como la estratificación de riesgo de la escala TIMI. Un análisis de regresión logística multivariable se usó para estimar los distintos modelos de regresión propuestos. Para evaluar la calibración del modelo (como de cerca las probabilidades predichas reflejan el riesgo real) se calculó el estadístico chi-cuadrado de Hosmer-Lemeshow para todos los modelos, incluido la escala TIMI, considerando un nivel de significación de $p < 0.010$ como una calibración inadecuada (164). El estadístico c para cada modelo fue calculado mediante la creación de curvas ROC. Se compararon los estadísticos c de cada modelo frente a la escala TIMI, mediante la diferencia de áreas según lo descrito por DeLong y col. (165). El índice de discriminación integrado (IDI) y el índice de reclasificación neta (NRI) fueron calculados para cada modelo como describió Pencina y colaboradores (157), donde las categorías de la probabilidad de eventos son definidas según la puntuación de la escala TIMI: bajo, medio y alto. El índice clínico de reclasificación neta (CNRI) fue calculado también para cada modelo como describió Cook (166).

El nivel de significación estadística utilizado en los contrastes de hipótesis fue de $p < 0.050$. El análisis estadístico se realizó a través del programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 15.0 para sistema operativo Windows (SPSS, Inc, Chicago, EE.UU.), y del paquete informático MedCalc, versión 11.6.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica).

V.-RESULTADOS.

OBJETIVO 1. NIVELES SÉRICOS DE LOS DIFERENTES BIOMARCADORES EN EL SCASEST CON TROPONINA NEGATIVA. COMPARACIÓN CON DOS GRUPOS CONTROL.

V.1.-Características basales de la población a estudio. Descripción de las características de los grupos.

La edad en todos los grupos fue similar, con una edad media del grupo SCASEST de $63,7 \pm 11,4$ años, $63,9 \pm 12,7$ años en el grupo de controles CI (cardiopatía isquémica), y $67,4 \pm 8,1$ años en el grupo de controles sanos. Observamos como todos los grupos son comparables en edad (**Figura 5**).

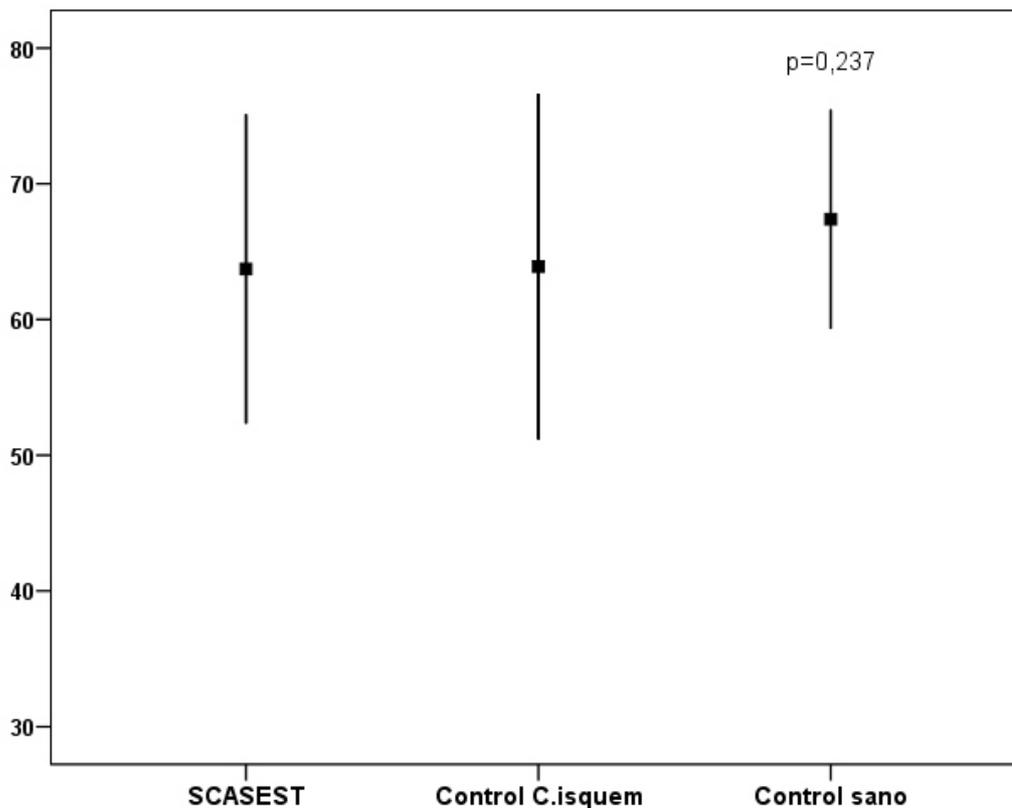


Figura 5. Comparación de la edad media entre los tres grupos a estudio. C isquem: Cardiopatía isquémica estable.

En cuanto a la distribución del sexo, se observó una presencia menor de mujeres en los tres grupos, sin existir diferencias en esta distribución entre los tres grupos ($p=0,240$). El porcentaje de mujeres fue de 34,0% en el grupo de pacientes con SCASEST, 30,3% en el grupo de control CI y 48,4% en el grupo de control sano.

V.1.1.1.1.-Factores de riesgo cardiovascular.

Examinamos la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes y tabaquismo) tanto en el grupo de pacientes con SCASEST como en los controles con cardiopatía isquémica y los controles sanos.

a) **Hipertensión:** los resultados se muestran en la **figura 6**, donde se expresa el porcentaje de sujetos hipertensos de los tres grupos a estudio. No se observaron diferencias en prevalencia de este factor de riesgo entre los grupos de SCASEST y control con cardiopatía isquémica estable ($p=0,314$), pero si con los controles sanos, los cuales presentaban una prevalencia menor ($p=0,026$ y $p=0,017$, respectivamente).

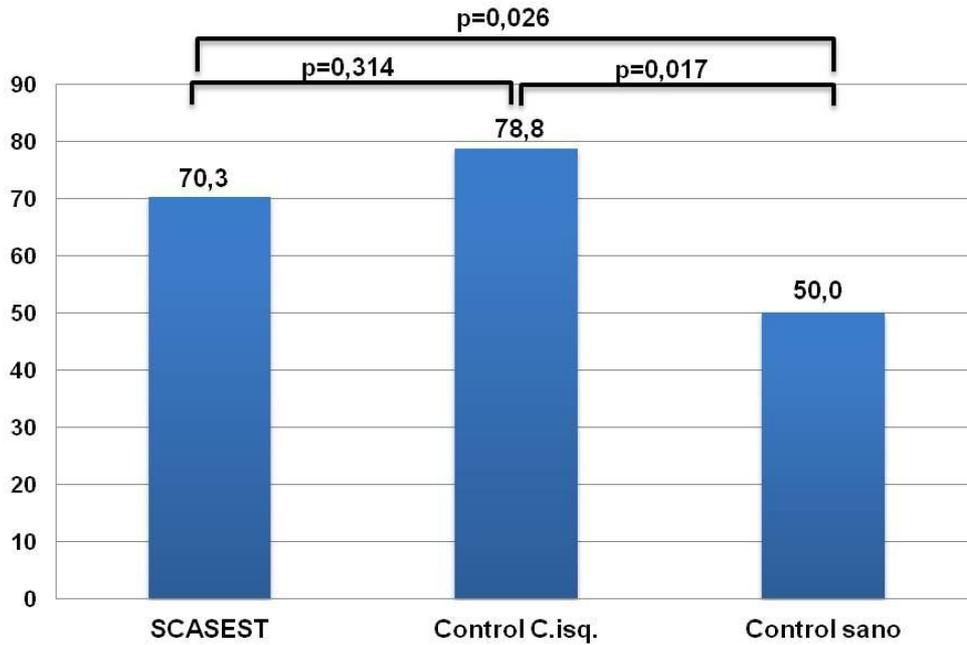


Figura 6. Prevalencia de hipertensos expresados en porcentajes. C.isq: Cardiopatía isquémica estable.

b) *Dislipemia*: como muestra la **figura 7**, no se observaron diferencias significativas en la prevalencia de este factor de riesgo entre los grupos a estudio.

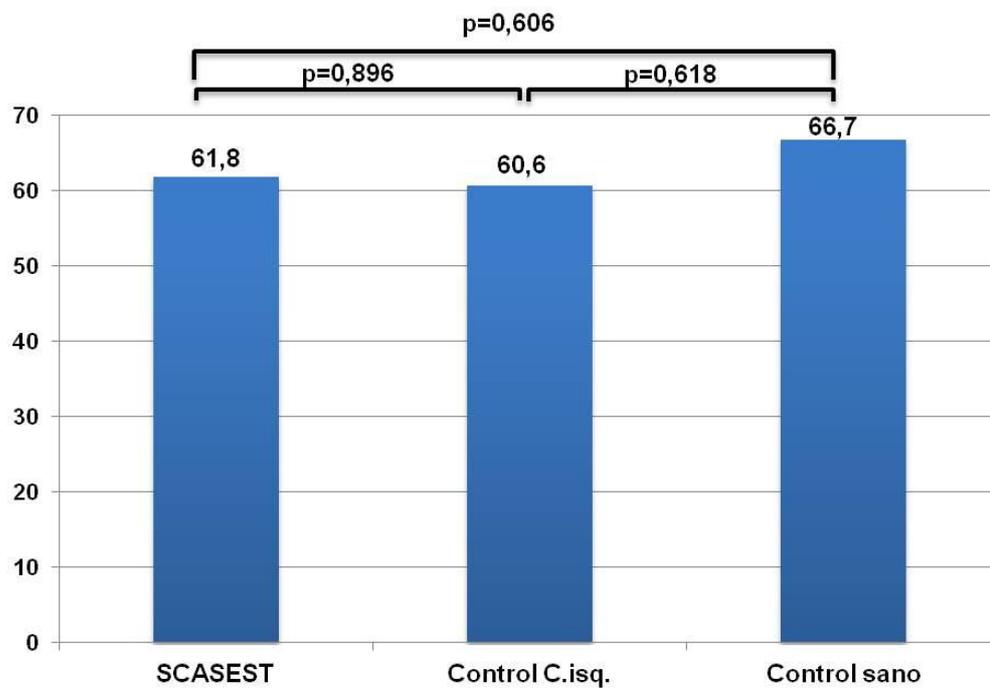


Figura 7. Prevalencia de dislipémicos en los tres grupos a estudio. C.isq: Cardiopatía isquémica estable.

c) *Diabetes Mellitus*: los porcentajes de sujetos diabéticos se muestran en la **figura 8**, donde no se observan diferencias significativas en la prevalencia de este factor entre los grupos a estudio. Sin embargo, en la comparación de los grupos de controles, el grupo de control CI muestra una tendencia a un mayor porcentaje de diabéticos, pero sin alcanzar la significación estadística ($p=0,056$).

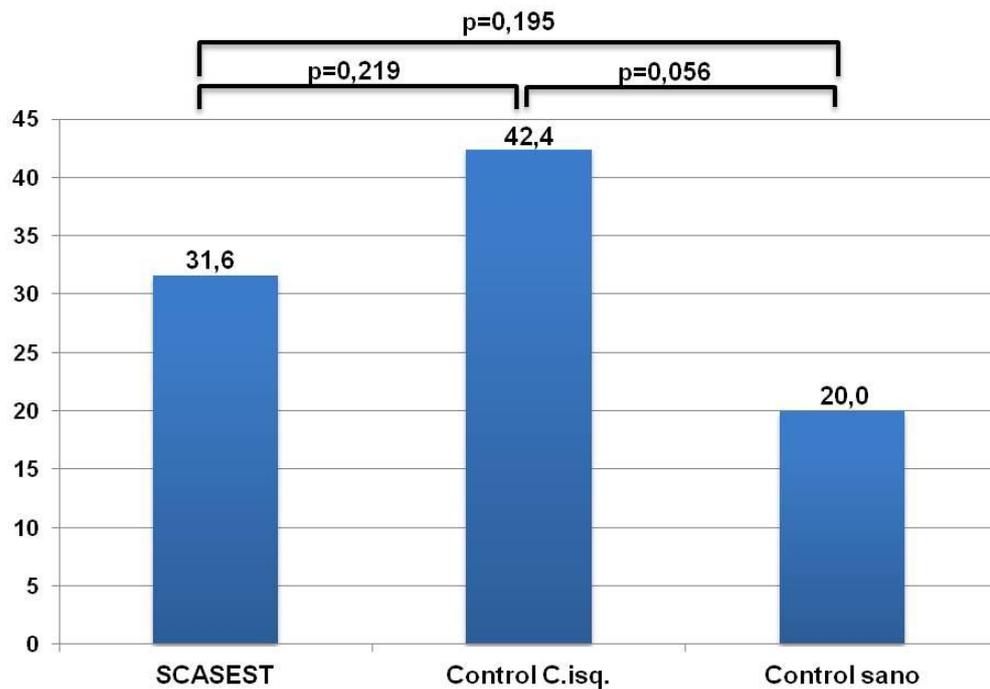


Figura 8. Prevalencia de diabéticos expresados en porcentajes. C.isq: Cardiopatía isquémica estable.

d) *Tabaquismo*: como muestra la **figura 9**, existe un mayor porcentaje de fumadores activos en los controles con cardiopatía isquémica respecto a los SCASEST y sujetos sanos ($p<0,0001$ y $p=0,005$, respectivamente). No existen diferencias entre los pacientes con SCASEST y sujetos sanos ($p=0,510$).

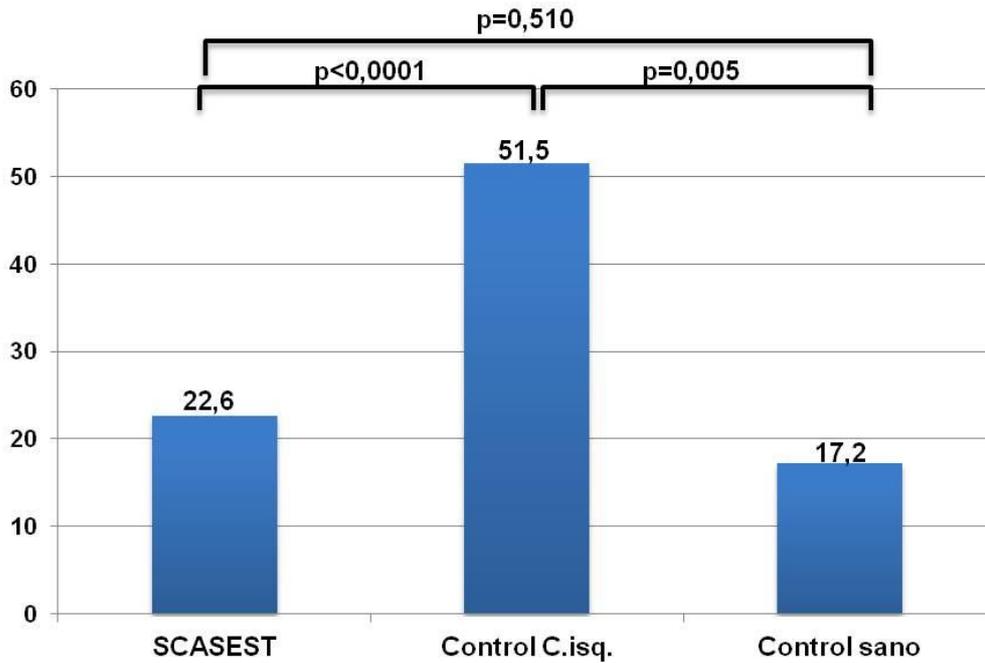


Figura 9. Prevalencia de fumadores activos en los tres grupos a estudio. Resultados expresados en porcentajes. C.isq: Cardiopatía isquémica estable.

V.1.1.1.2.-Enfermedad cardiovascular previa en el grupo de pacientes con SCASEST.

De todos los pacientes con SCASEST y troponina negativa incluidos en el estudio, 109 pacientes (51,4%) tenían antecedentes de haber sido diagnosticados de cardiopatía isquémica previa al evento por el cual se incluyeron en el estudio. De estos, 33 (15,5%) presentaban el diagnóstico previo de angina estable, 16 (7,5%) habían padecido un infarto de miocardio previo sin revascularización percutánea ni quirúrgica, 46 (21,7%) pacientes habían recibido previamente revascularización percutánea con angioplastia con balón con o sin combinación de implante de stent coronario, y por último 14 (6,7%) pacientes habían recibido cirugía de revascularización coronaria. En la **figura 10** se muestra lo detallado anteriormente:

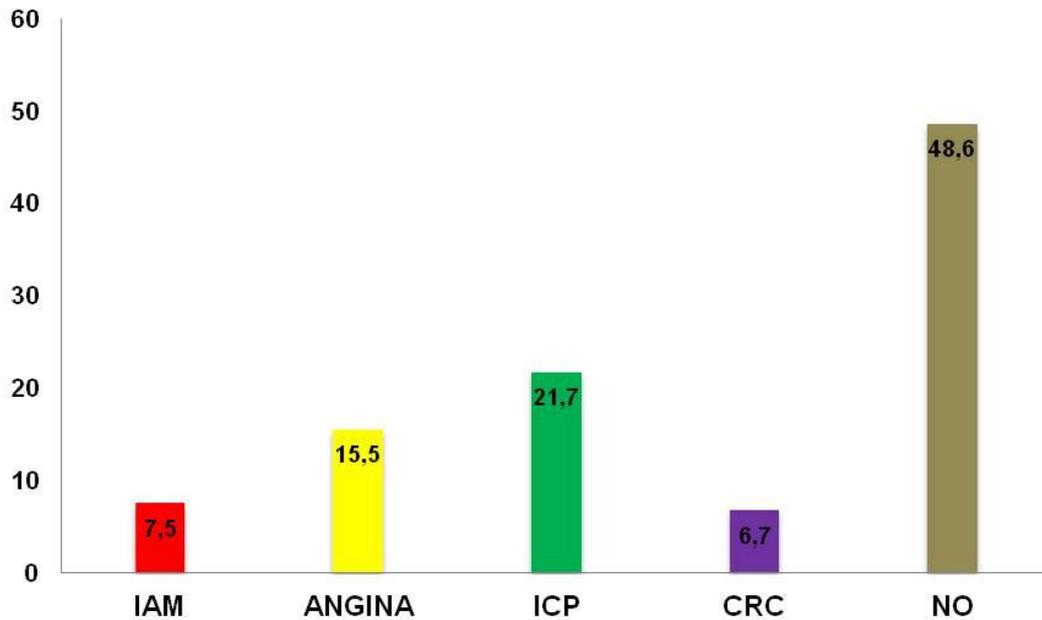


Figura 10. Porcentajes de antecedentes de cardiopatía isquémica según los tipos predefinidos. IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; CRC: cirugía de revascularización coronaria, No: Sin antecedentes de cardiopatía previa.

V.1.1.1.3.-Estenosis coronaria previa.

De acuerdo a la escala de riesgo TIMI, se recogieron los pacientes que presentaban una estenosis coronaria $\geq 50\%$ de la luz del vaso, diagnosticada previamente mediante coronariografía previa. En la **figura 11** se representa los porcentaje de estos pacientes.

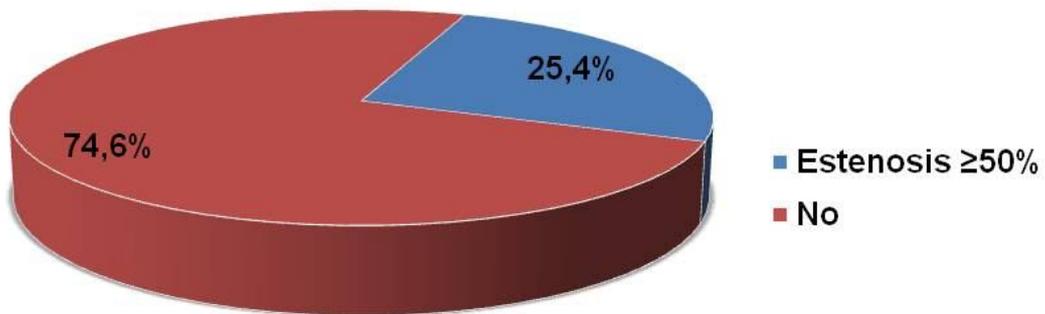


Figura 11. Porcentaje de pacientes con SCASEST que presentaban al ingreso una estenosis \geq 50% ya conocida previamente.

V.1.1.1.4.-Cambios electrocardiográficos.

De todos los pacientes ingresados con diagnóstico de SCASEST, 62 (29,2%) presentaron alguna alteración electrocardiográfica siendo el resto, 150 pacientes (70,8%) considerados “sin cambios electrocardiográficos diagnósticos”. De aquellos que presentaron alteraciones en el ECG, 38 (17,9%) presentaron descenso dinámico del segmento ST considerándose de alto riesgo y puntuando esta alteración en la escala de riesgo TIMI. El resto de pacientes con ECG alterado presentaron: 18 (8,5%) ondas T negativas, y finalmente 6 (2,8%) pacientes presentaban un ECG considerado no válido por el bloqueo completo de la rama izquierda o derecha (BCRI/D). En la **figura 12**, se detallan las alteraciones electrocardiográficas registradas.

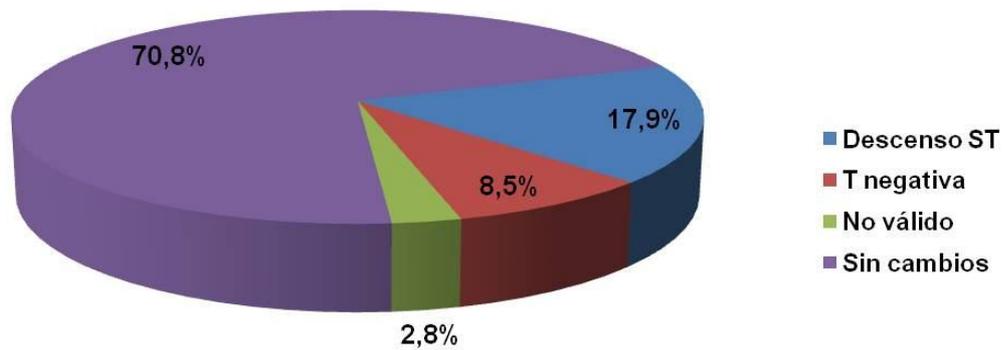


Figura 12. Alteraciones electrocardiográficas de los pacientes con SCASEST.

V.1.1.1.5.-Síntomas anginosos severos.

Se definieron como síntomas anginosos severos según la definición propuesta por el grupo TIMI (≥ 2 episodios anginosos en las últimas 24 horas), siendo puntuado para la obtención de dicha escala. De los pacientes con SCASEST incluidos en el estudio, 60 (31,6%) sujetos presentaron síntomas anginosos severos. Los porcentajes se representan en la **figura 13**.

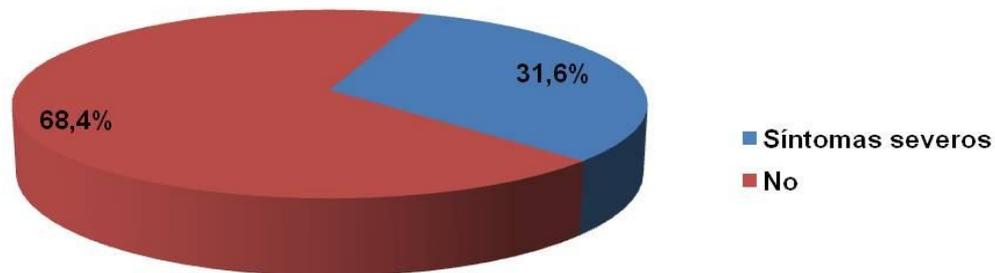


Figura 13. Porcentaje de pacientes con SCASEST que ingresaron presentando síntomas anginosos severos.

V.1.1.1.6.-Uso de aspirina en los 7 días previos al ingreso.

En 102 (49,5%) pacientes se documentó el uso de aspirina (ácido acetilsalicílico) en la semana previa al ingreso hospitalario. Este dato puntuó en la escala de riesgo TIMI.

En **figura 14** se representan los porcentajes.

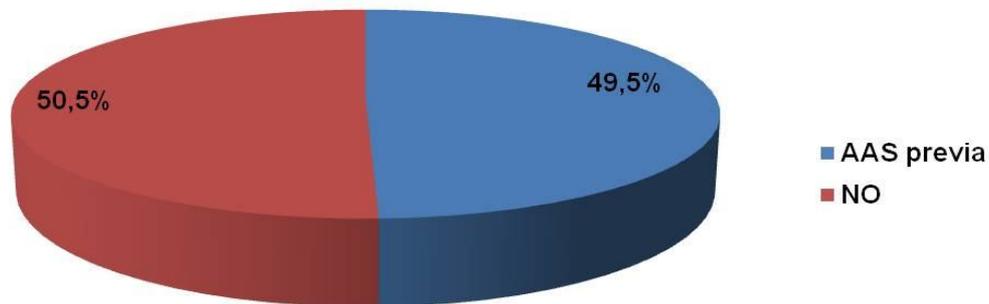


Figura 14. Porcentaje de pacientes con SCASEST que usaron aspirina en los 7 días previos al ingreso hospitalario. AAS: ácido acetilsalicílico.

V.1.1.1.7.-Puntuación de riesgo TIMI.

Se calculó el riesgo de todos los pacientes según la escala de riesgo TIMI, presentando una puntuación con una mediana de la serie de pacientes de 2 con un rango intercuartílico de 1-3, lo que interpreta que la serie presentaba como media un riesgo bajo según esta escala (puntuación máxima de 6 puntos). La distribución de la puntuación la representamos en la **tabla 2** y la **figura 15**. Según definimos en el capítulo de material y métodos, agrupamos a los pacientes según su puntuación de esta escala en bajo y moderado riesgo para posterior análisis comprobando como la mayoría de éstos (el 69,7%) se encontraba englobados en el riesgo bajo. (ver **tabla 2**).

Tabla 2. Puntuación según la escala de riesgo TIMI y el porcentaje de pacientes para cada puntuación. Clasificación en dos grupos según el riesgo presentado.

Puntos	Pacientes (%)	Clasificación	Pacientes (%)
0	12,4	Bajo riesgo	69,7
1	28,1		
2	29,2		
3	14,6	Moderado riesgo	30,3
4	15,7		

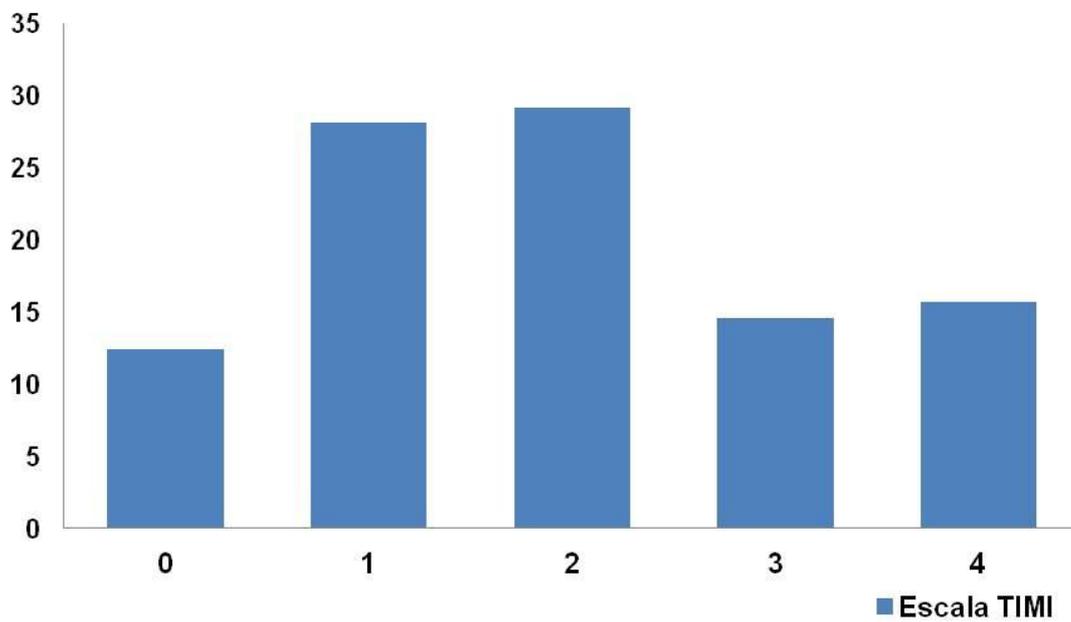


Figura 15. Distribución de los pacientes según la puntuación en la escala de riesgo TIMI.

V.1.1.1.8.-Manejo invasivo de los pacientes con SCASEST.

Se sometieron a un cateterismo diagnóstico 109 (51,4%) pacientes del total de sujetos incluidos en el estudio. De ellos, sólo 71 (34,6%) pacientes fueron finalmente revascularizados mediante revascularización percutánea (29,8%) o cirugía (4,8%).

V.1.1.2.-Niveles séricos de los biomarcadores en los sujetos a estudio. Comparación con los grupos control.

Determinamos los valores séricos en el grupo de pacientes con SCASEST y en los grupos control con cardiopatía isquémica y control sano.

V.1.1.2.1.-Niveles séricos de IL-6.

En la **figura 16**, se representan los niveles séricos de IL-6 obtenidos en los tres grupos a estudio. Como se puede observar, los pacientes con SCASEST presentaban niveles más altos de esta molécula en comparación con ambos grupos control, presentando significación estadística ($p < 0,0001$ en ambos). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos control ($p = 0,318$). Los niveles de IL-6 determinados fueron: 6,42 (4,17-10,18) ng/L en los pacientes con SCASEST; 2,93 (1,50-4,89) ng/L en el grupo de control con cardiopatía isquémica; y 3,26 (2,08-4,26) ng/L en el grupo de controles sanos.

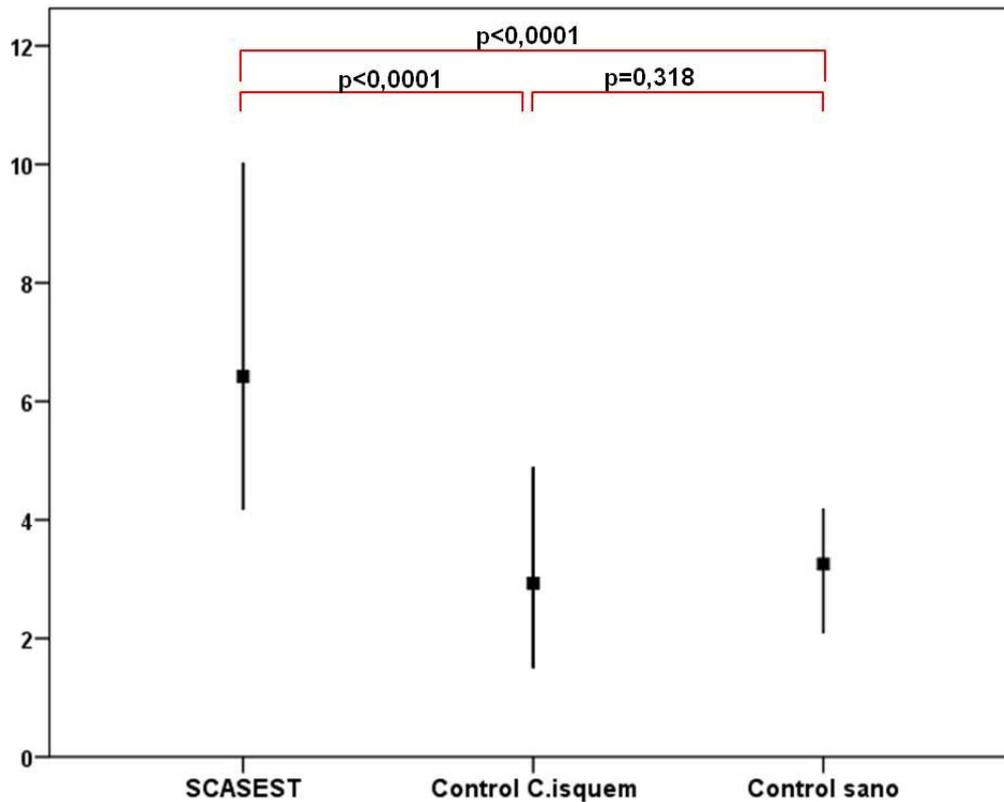


Figura 16. Niveles de IL-6 en pacientes con SCASEST; sujetos con cardiopatía isquémica estable (Control C. isquem) y controles sanos. Valores expresados en ng/L, y representados como mediana y rango intercuartílico.

V.1.1.2.2.-Niveles séricos de PCRus.

En la **figura 17** se representan los niveles de PCRus. Como se observa en la figura, los pacientes con SCASEST presentan niveles más altos en comparación a los controles con cardiopatía isquémica estable y controles sanos ($p=0,011$ y $p=0,006$, respectivamente). No se observaron diferencias entre los grupos de control ($p=0,851$). El grupo de pacientes con SCASEST presentó niveles de $0,32$ ($0,14-0,59$) mg/dL; el grupo de control con cardiopatía isquémica de $0,23$ ($0,11-0,30$) mg/dL; y los controles sanos presentaron niveles de $0,21$ ($0,11-0,29$) mg/dL.

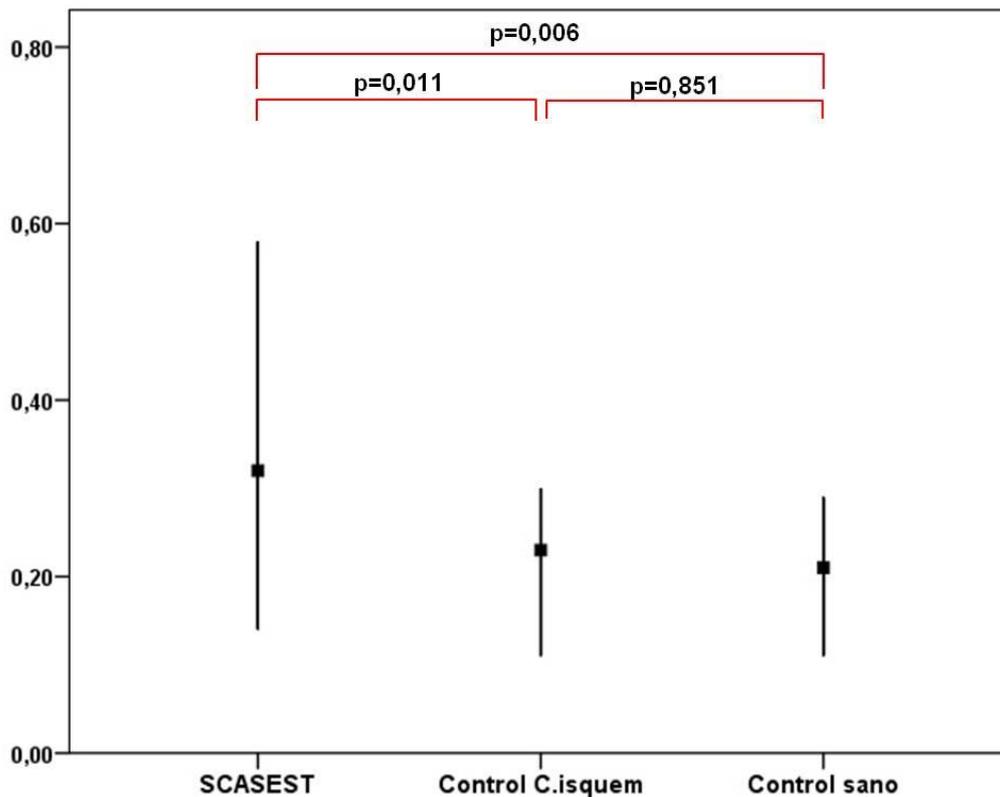


Figura 17. Niveles de PCRus en pacientes con SCASEST; controles con cardiopatía isquémica estable (Control C. isquem) y controles sanos. Valores expresados en mg/dL, y representados como mediana y rango intercuartílico.

V.1.1.2.3.-Niveles séricos de PIGF.

En cuanto a los niveles de PIGF, no existieron diferencias significativas entre los tres grupos ($p=0,472$). Los niveles en el grupo de pacientes con SCASEST fueron de $17,43 \pm 5,50$ ng/L; en el grupo de control con cardiopatía isquémica fue de $17,42 \pm 2,99$ ng/L; y en los controles sanos fue de $16,26 \pm 2,93$ ng/L.

V.1.1.2.4.-Niveles séricos de sFlt-1.

Los niveles de sFlt-1 tampoco mostraron diferencias significativas entre los distintos grupos a estudio ($p=0,596$). Los niveles determinados fueron: 76,76 (65,86-109,30) ng/L en los pacientes con SCASEST; 80,36 (73,84-89,83) ng/L en el grupo de controles con cardiopatía isquémica; y 77,26 (68,29-87,38) ng/L en el grupo de controles sanos.

V.1.1.2.5.-Niveles séricos de copeptina.

En la **figura 18** se representan los niveles de copeptina en los tres grupos a estudio. Como se puede observar, tanto los sujetos con SCASEST como los controles con cardiopatía isquémica estable muestran niveles más altos que los controles sanos ($p=0,023$ y $p=0,003$, respectivamente). Sin embargo, entre ambos grupos con cardiopatía no presentan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,169$). El grupo de pacientes con SCASEST presentó niveles de 8,67 (5,18-14,57) pmol/L; el grupo de controles con cardiopatía isquémica presentó niveles de 11,67 (7,08-14,56) pmol/L; y el grupo de controles sanos presentó niveles de 6,83 (4,80-9,08) pmol/L.

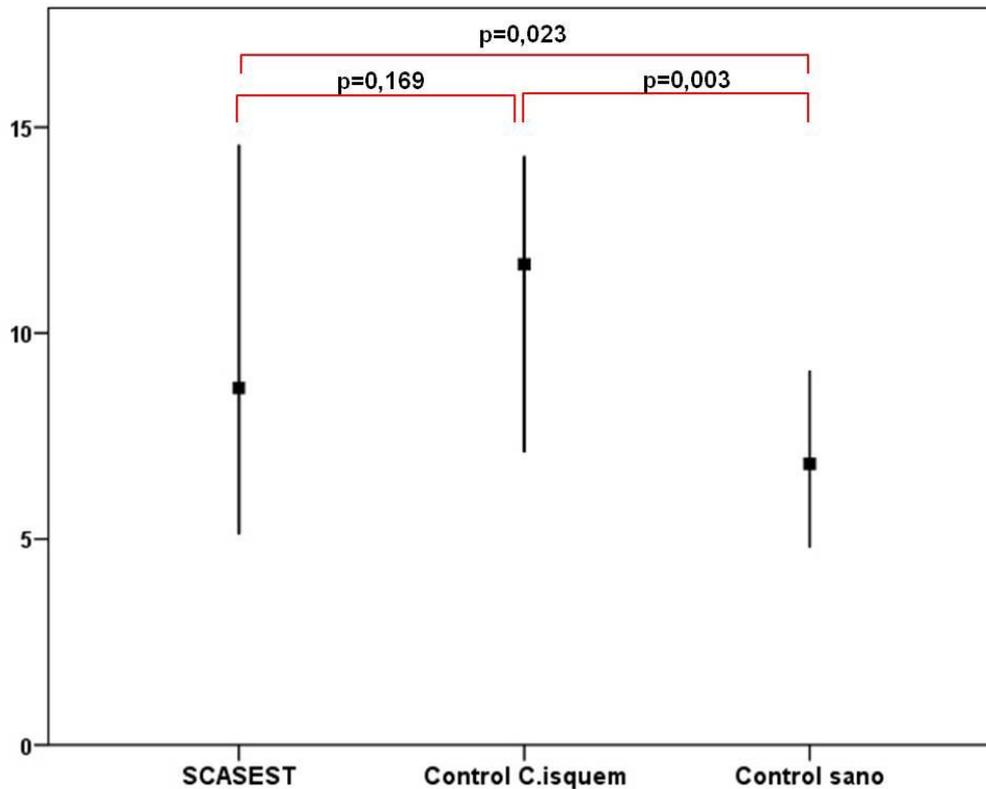


Figura 18. Niveles de copeptina en sujetos con SCASEST; Controles con cardiopatía isquémica estable (Control C. isquem); Controles sanos. Valores expresados como pmol/L, y representados como mediana y rangos intercuartílico.

V.1.1.2.6.-Niveles séricos de NT-proBNP.

En la **figura 19** se representan los niveles séricos de NT-proBNP. Como observamos, en los sujetos con SCASEST y controles con cardiopatía isquémica estable los niveles son más altos en comparación al grupo de controles sanos ($p < 0,0001$ en ambos), mientras que no existen diferencias significativas entre ambos grupos con cardiopatía ($p = 0,904$). Los niveles en el grupo con SCASEST fueron de 130,0 (59,8-442,6) ng/L; en el grupo de controles con cardiopatía isquémica fueron de 162,0 (79,0-262,5) ng/L; y en el grupo de controles sanos fueron de 67,0 (44,0-108,0) ng/L.

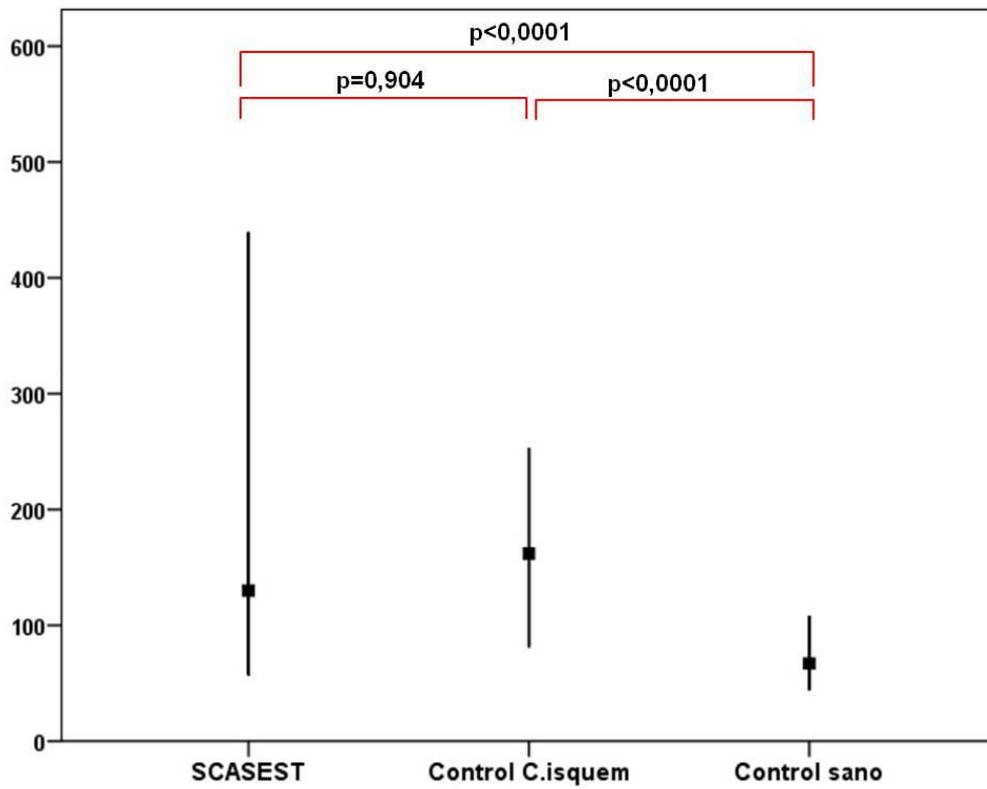


Figura 19. Niveles de NT-proBNP en sujetos con SCASEST; Controles con cardiopatía isquémica estable (Control C. isquem); Controles sanos. Valores expresados en ng/L., y representados como mediana y rango intercuartílico.

V.1.1.2.7.-Estimación de eTFG.

En la **figura 20** se representan las tasas de filtración glomerular (eTFG). Observamos una menor eTFG en el grupo de pacientes con SCASEST en comparación con el grupo de control sano ($p=0,021$), mientras con respecto al grupo de control con cardiopatía isquémica estable esta tendencia no alcanza la significación estadística ($p=0,075$). No muestran diferencias significativas entre ambos grupos de controles ($p=0,564$). La eTFG en el grupo de SCASEST fue de $80,7 \pm 24,3$ ml/min/1,73m²; en el

grupo de controles con cardiopatía isquémica fue de $88,6 \pm 17,9$ ml/min/1.73m²; y en el grupo de controles sanos fue de $91,7 \pm 24,6$ ml/min/1.73m².

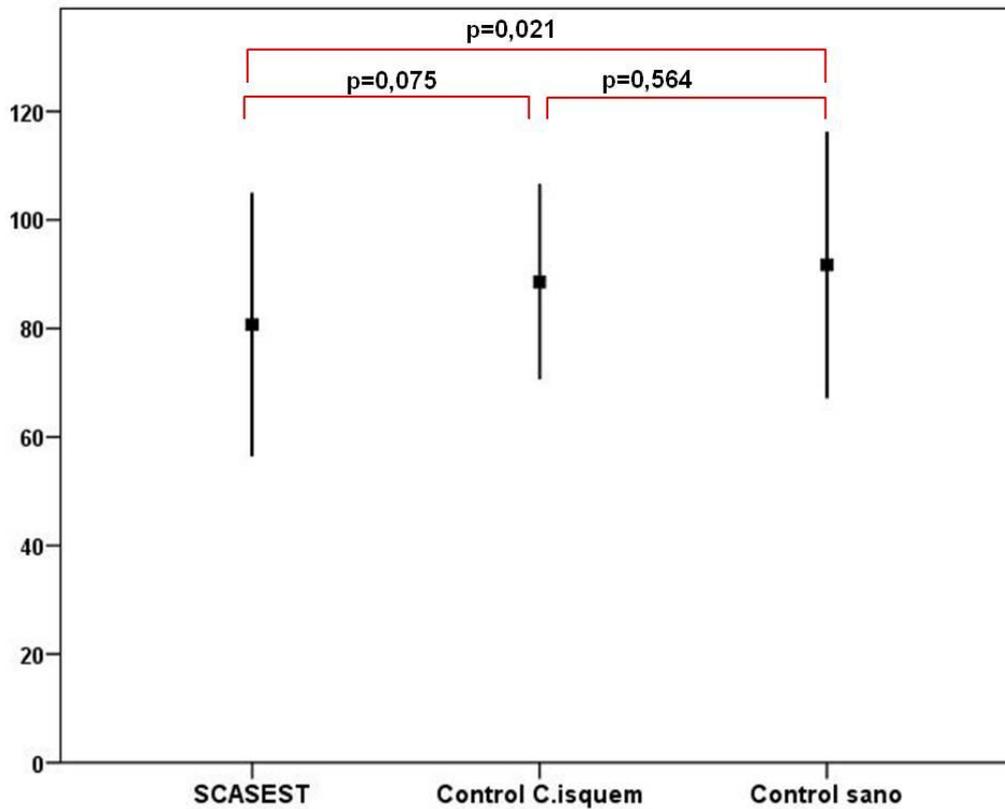


Figura 20. Estimación de la TFG en los sujetos con SCASEST; Controles con cardiopatía isquémica estable (Control C. isquem); Controles sanos. Valores expresados en ml/min/1.73m², y representado como media \pm desviación estándar.

V.1.1.2.8.-Parámetros hematológicos.

Se evaluaron el recuento leucocitario, la concentración de hemoglobina, el ancho de distribución eritrocitaria, el recuento plaquetario y el volumen plaquetario medio. El recuento leucocitario de los sujetos con SCASEST y controles con cardiopatía isquémica estable fue más alto en comparación con los controles sanos ($p < 0,0001$ y $p = 0,013$, respectivamente; **Figura 21**). No mostraron diferencias significativas entre el

grupo con SCASEST y control con cardiopatía isquémica estable ($p=0,561$). Los valores del recuento leucocitario fueron de 7642 ± 1964 c/ μ L en los sujetos con SCASEST; 7425 ± 2112 c/ μ L en el grupo de controles con cardiopatía isquémica; y 6299 ± 1322 c/ μ L en el grupo de controles sanos. En la **tabla 3** se representan el resto de parámetros hematológicos sin mostrar diferencias significativas entre los tres grupos.

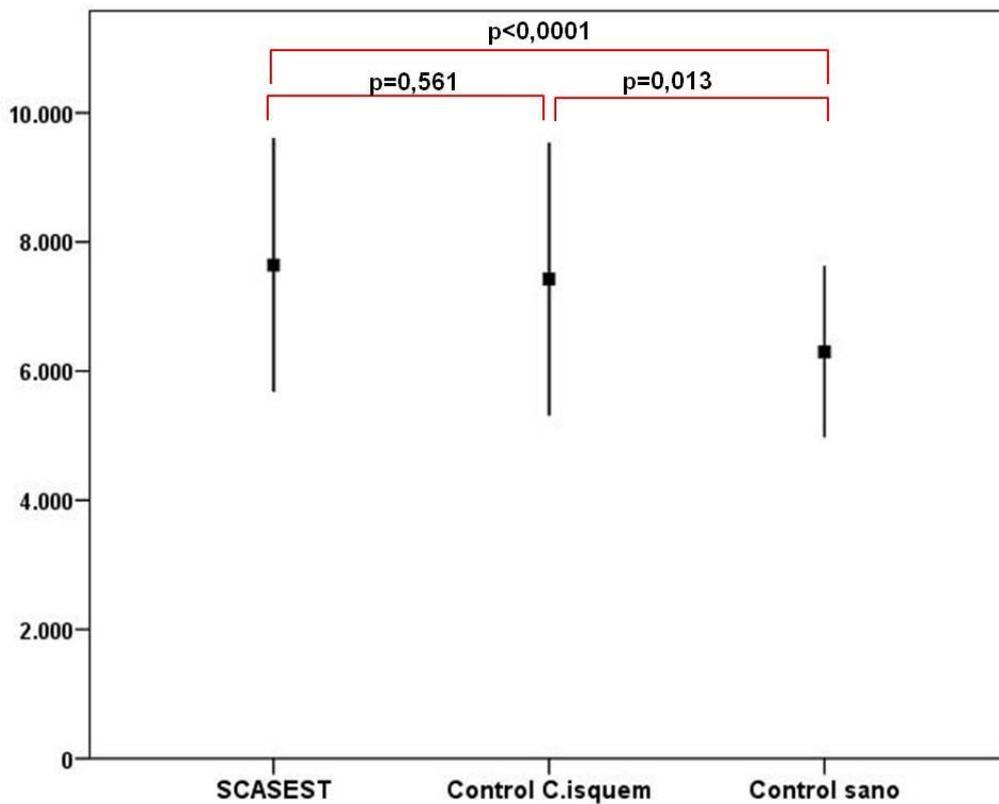


Figura 21. Recuento leucocitario en los sujetos con SCASEST; Controles con cardiopatía isquémica estable (Control C. isquem); Controles sanos. Valores expresados en células/ μ L, y representados en media \pm desviación estándar.

Tabla 3. Parámetros hematológicos en los sujetos con SCASEST, controles con cardiopatía isquémica y controles sanos.

Parámetros	SCASEST	Control C.isqm	Control sano	p
Hb(g/dL)	14,0 ± 1,5	14,4 ± 1,4	14,6 ± 1,3	0,093
ADE(%)	13,5(13,0-14,2)	13,3(12,9-13,9)	13,4(13,0-14,0)	0,512
Plaquetas(10^3 c/ μ L)	213 ± 50	204 ± 51	209 ± 48	0,575
VPM (fL)	10,9 ± 1,2	11,3 ± 0,8	11,1 ± 0,9	0,104

Control C. isqm: Controles con cardiopatía isquémica estable; Hb: hemoglobina; ADE: ancho de distribución eritrocitaria.

V.1.2.-Niveles de los biomarcadores en función de las características clínicas y demográficas en pacientes con SCASEST. Correlaciones entre biomarcadores.

Se determinaron los niveles de cada biomarcador en los pacientes con SCASEST y troponina T negativa en función de diferentes características clínicas y demográficas, así como las correlaciones de cada biomarcador respecto al resto de biomarcadores y parámetros de laboratorio.

V.1.2.1.-IL-6.

En la **tabla 4** se muestra los niveles de IL-6 en función de las diferentes características clínicas y demográficas estudiadas. Como se puede observar, los niveles de IL-6 fueron más elevados en pacientes mayores de 65 años, hipertensos y no fumadores, presentando significación estadística (todos $p < 0,05$). La **tabla 5** muestra como la IL-6 se correlacionaba de forma positiva con la edad, la escala TIMI, PCRus, PIGF, sFlt-1, copeptina y NT-proBNP, y de forma negativa con la eTFG y hemoglobina.

Tabal 4. Niveles de IL-6 (ng/L).			
Características	Si	No	p
Edad >65 años	7,33 (5,50-11,94)	5,18 (3,72-8,46)	<0,0001
Sexo femenino	6,76 (4,07-11,18)	6,19 (4,18-9,66)	0,782
Hipertensión	7,10 (4,56-10,61)	5,15 (3,93-7,50)	0,023
Dislipemia	6,76 (4,17-10,50)	6,20 (4,19-10,11)	0,758
Diabetes Mellitus	6,76 (4,73-9,65)	6,13 (4,11-10,59)	0,758
Tabaquismo	5,35 (3,34-8,52)	6,77 (4,51-10,57)	0,048
Estenosis coronaria previa $\geq 50\%$	6,81 (5,06-9,43)	6,19 (4,09-10,40)	0,571
Uso de aspirina previa	6,85 (4,47-9,19)	5,70 (4,05-10,91)	0,314
Síntomas anginosos severos	6,63 (4,29-11,93)	6,11 (4,17-9,28)	0,510
Cambios electrocardiográficos	6,76 (4,96-13,11)	6,37 (4,08-9,54)	0,200
Antecedentes de cardiopatía isquémica	6,84 (4,95-10,33)	5,91 (4,06-10,18)	0,118
Cateterismo	6,18 (4,22-8,97)	6,63 (4,13-11,93)	0,843
ACTP	5,57 (4,07-7,33)	7,03 (4,33-11,22)	0,056
Revascularización	5,84 (4,17-7,83)	6,83 (4,21-11,50)	0,255

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Tabla 5. Correlaciones de la IL-6.		
Variabes	r	p
Edad	0,32	<0,0001
Escala TIMI	0,24	<0,0001
Creatinina	0,14	0,052
Colesterol total	-0,17	0,060
Colesterol LDL	0,01	0,881
PCRus	0,44	<0,0001
PIGF	0,40	<0,0001
sFlt-1	0,33	<0,0001
Copeptina	0,14	0,046
NT-proBNP	0,34	<0,0001
eTFG	-0,18	0,014
Leucocitos	0,10	0,194
Hemoglobina	-0,18	0,013
ADE	0,12	0,124
Plaquetas	-0,03	0,674
VPM	-0,03	0,699

V.1.2.2.-PCRus.

En la **tabla 6** se muestra los niveles de PCRus según las características clínicas y demográficas estudiadas. Como se puede observar no existieron diferencias significativas en los niveles de PCRus. La **tabla 7** muestra como la PCRus se correlacionaba de forma positiva con la escala TIMI, IL-6, PGIF, sFlt-1, copeptina, colesterol LDL y el recuento leucocitario.

Tabla 6. Niveles de PCRus (mg/dL).			
Características	Si	No	p
Edad >65 años	0,33 (0,18-0,59)	0,31 (0,13-0,57)	0,151
Sexo femenino	0,28 (0,13-0,62)	0,33 (0,16-0,58)	0,723
Hipertensión	0,33 (0,15-0,59)	0,31 (0,14-0,59)	0,482
Dislipemia	0,34 (0,16-0,60)	0,30 (0,14-0,53)	0,340
Diabetes Mellitus	0,39 (0,16-0,59)	0,31 (0,14-0,58)	0,282
Tabaquismo	0,40 (0,17-1,01)	0,31 (0,14-0,53)	0,124
Estenosis coronaria previa $\geq 50\%$	0,36 (0,19-0,56)	0,31 (0,14-0,58)	0,631
Uso de aspirina previa	0,33 (0,17-0,54)	0,31 (0,14-0,68)	0,989
Síntomas anginosos severos	0,31 (0,14-0,47)	0,31 (0,12-0,63)	0,956
Cambios electrocardiográficos	0,37 (0,22-0,96)	0,31 (0,14-0,56)	0,152
Antecedentes de cardiopatía isquémica	0,34 (0,18-0,58)	0,30 (0,14-0,63)	0,545
Cateterismo	0,31 (0,15-0,54)	0,33 (0,14-0,63)	0,686
ACTP	0,31 (0,15-0,48)	0,33 (0,14-0,59)	0,748
Revascularización	0,31 (0,15-0,50)	0,33 (0,14-0,60)	0,755

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Tabla 7. Correlaciones de la PCRus.

VARIABLES	r	p
Edad	0,08	0,238
Escala TIMI	0,15	0,048
Creatinina	0,07	0,332
Colesterol total	0,10	0,258
Colesterol LDL	0,18	0,049
IL-6	0,44	<0,0001
PIGF	0,35	<0,0001
sFlt-1	0,21	0,009
Copeptina	0,17	0,017
NT-proBNP	0,14	0,051
eTFG	-0,06	0,441
Leucocitos	0,17	0,016
Hemoglobina	0,01	0,999
ADE	-0,02	0,748
Plaquetas	-0,01	0,871
VPM	-0,14	0,063

V.1.2.3.-PIGF.

En la **tabla 8** se muestra los niveles de PIGF según características estudiadas. Como se puede observar, los niveles de PIGF fueron más elevados en pacientes mayores de 65 años y con cambios electrocardiográficos, presentando significación estadística (ambos $p < 0,05$). La **tabla 9** muestra como el PIGF se correlacionaba de forma positiva con la edad, creatinina, IL-6, PCRus, sFlt-1, copeptina y NT-proBNP, y de forma negativa con la eTFG.

Tabla 8. Niveles de PIGF (ng/L).			
Características	Si	No	p
Edad >65 años	18,34 ± 5,52	16,62 ± 5,39	0,025
Sexo femenino	16,83 ± 5,01	17,73 ± 5,74	0,270
Hipertensión	17,28 ± 5,29	17,78 ± 6,00	0,544
Dislipemia	17,42 ± 5,49	17,45 ± 5,56	0,971
Diabetes Mellitus	17,28 ± 4,89	17,50 ± 5,78	0,796
Tabaquismo	18,49 ± 6,80	17,12 ± 5,05	0,138
Estenosis coronaria previa ≥50%	18,02 ± 5,61	17,23 ± 5,53	0,382
Uso de aspirina previa	16,90 ± 4,86	17,96 ± 6,19	0,183
Síntomas anginosos severos	17,98 ± 6,18	16,86 ± 5,30	0,212
Cambios electrocardiográficos	19,60 ± 5,28	16,93 ± 5,45	0,007
Antecedentes de cardiopatía isquémica	17,54 ± 5,21	17,31 ± 5,84	0,771
Cateterismo	17,83 ± 5,15	17,01 ± 5,85	0,287
ACTP	17,11 ± 4,05	17,40 ± 6,04	0,702
Revascularización	17,38 ± 4,21	17,28 ± 6,11	0,893

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Tabla 9. Correlaciones del PIGF.		
Variables	r	P
Edad	0,19	0,007
Escala TIMI	0,15	0,052
Creatinina	0,21	0,004
Colesterol total	-0,01	0,904
Colesterol LDL	0,13	0,161
IL-6	0,40	<0,0001
PCRus	0,35	<0,0001
sFlt-1	0,25	0,001
Copeptina	0,30	<0,0001
NT-proBNP	0,33	<0,0001
eTFG	-0,22	0,002
Leucocitos	0,06	0,447
Hemoglobina	-0,04	0,562
ADE	0,03	0,652
Plaquetas	-0,12	0,102
VPM	0,07	0,365

V.1.2.4.-sFlt-1.

En la **tabla 10** se muestra los niveles de sFlt-1. Como se puede observar los niveles de sFlt-1 estaban más elevados en los pacientes mayores de 65 años y con cambios electrocardiográficos, presentando significación estadística (ambos $p < 0,05$). La **tabla 11** muestra como el sFlt-1 se correlacionaba de forma positiva con la edad, creatinina, IL-6, PCRus, PIGF y NT-proBNP, y de forma negativa con la eTFG.

Tabla 10. Niveles de sFlt-1 (ng/L).			
Características	Si	No	p
Edad >65 años	81,19 (71,24-118,75)	74,32 (63,19-101,10)	0,006
Sexo femenino	79,70 (69,24-114,70)	75,49 (65,64-104,43)	0,189
Hipertensión	77,24 (66,95-108,80)	75,21 (63,62-112,15)	0,537
Dislipemia	76,70 (66,80-109,30)	79,57 (65,34-109,30)	0,784
Diabetes Mellitus	78,79 (70,36-108,80)	76,14 (64,11-109,95)	0,603
Tabaquismo	71,13 (59,93-103,03)	77,77 (68,78-109,30)	0,080
Estenosis coronaria previa $\geq 50\%$	74,60 (63,57-115,90)	78,54 (68,15-107,73)	0,487
Uso de aspirina previa	77,24 (66,61-112,25)	76,43 (65,14-108,48)	0,513
Síntomas anginosos severos	75,55 (66,73-115,65)	75,04 (63,53-96,78)	0,216
Cambios electrocardiográficos	95,66 (70,59-124,40)	75,43 (64,77-104,25)	0,018
Antecedentes de cardiopatía isquémica	76,10 (66,71-114,70)	78,25 (64,07-107,73)	0,645
Cateterismo	75,95 (65,86-109,30)	78,79 (65,85-109,30)	0,682
ACTP	75,56 (64,81-103,83)	76,70 (65,86-109,30)	0,582
Revascularización	76,38 (65,15-105,28)	76,05 (65,85-109,30)	0,839

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Tabla 11. Correlaciones del sFlt-1.

VARIABLES	r	P
Edad	0,23	<0,0001
Escala TIMI	0,15	0,064
Creatinina	0,21	0,006
Colesterol total	0,07	0,544
Colesterol LDL	-0,01	0,973
IL-6	0,33	<0,0001
PCRus	0,21	0,009
PIGF	0,25	0,001
Copeptina	0,04	0,593
NT-proBNP	0,26	0,001
eTFG	-0,22	0,005
Leucocitos	0,11	0,179
Hemoglobina	-0,11	0,164
ADE	0,07	0,425
Plaquetas	0,02	0,773
VPM	-0,06	0,461

V.1.2.5.-Copeptina.

En la **tabla 12** se muestra los niveles de copeptina. Como se observa en la tabla los niveles de copeptina fueron más altos en los sujetos de sexo masculino, siendo estadísticamente significativa ($p < 0,019$). La **tabla 13** muestra como la copeptina se correlacionaba de forma positiva con la creatinina, IL-6, PCRus y PIGF, y de forma negativa con la eTFG.

Tabla 12. Niveles de copeptina (pmol/L).			
Características	Si	No	p
Edad >65 años	9,17 (5,51-15,71)	8,46 (4,85-13,68)	0,240
Sexo femenino	7,30 (4,80-13,02)	9,34 (5,85-15,26)	0,019
Hipertensión	8,92 (5,40-14,59)	8,24 (5,11-13,58)	0,360
Dislipemia	8,87 (4,80-15,26)	8,60 (5,61-14,25)	0,901
Diabetes Mellitus	8,36 (4,80-14,30)	8,87 (5,48-14,59)	0,368
Tabaquismo	10,13 (5,20-14,20)	8,53 (5,09-14,59)	0,383
Estenosis coronaria previa $\geq 50\%$	11,26 (5,08-16,07)	8,36 (5,19-13,38)	0,167
Uso de aspirina previa	8,61 (5,09-15,26)	8,67 (5,09-14,30)	0,951
Síntomas anginosos severos	8,91 (5,19-14,69)	8,56 (5,12-14,04)	0,646
Cambios electrocardiográficos	11,90 (5,46-15,98)	8,55 (5,11-13,34)	0,128
Antecedentes de cardiopatía isquémica	8,93 (5,07-15,90)	8,56 (5,54-13,32)	0,536
Cateterismo	8,58 (5,07-14,92)	8,92 (5,33-14,30)	0,732
ACTP	8,28 (4,84-13,72)	9,17 (5,19-14,69)	0,494
Revascularización	8,28 (4,87-14,30)	9,17 (5,19-14,65)	0,473

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Tabla 13. Correlaciones del copeptina.		
Variables	r	P
Edad	0,09	0,179
Escala TIMI	0,13	0,069
Creatinina	0,34	<0,0001
Colesterol total	-0,05	0,580
Colesterol LDL	0,04	0,666
IL-6	0,14	0,046
PCRus	0,17	0,017
PIGF	0,30	<0,0001
sFlt-1	0,04	0,593
NT-proBNP	0,13	0,084
eTFG	-0,29	<0,0001
Leucocitos	0,02	0,775
Hemoglobina	0,08	0,241
ADE	-0,02	0,822
Plaquetas	-0,03	0,685
VPM	-0,08	0,309

V.1.2.6.-NT-proBNP.

En la **tabla 14** se detalla los niveles de NT-proBNP según las características estudiadas. Como se observa los niveles de NT-proBNP fueron más altos en pacientes mayores de 65 años, no fumadores, con estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, que usaron aspirina ≤ 7 días, con cambios electrocardiográficos y con antecedentes de cardiopatía isquémica, presentando significación estadística (todos $p < 0,05$). La **tabla 15** muestra como la concentración de NT-proBNP se correlacionaba de forma positiva con la edad, escala TIMI, creatinina, IL-6, PIGF, sFlt-1 y ADE, y de forma negativa con la eTFG, el recuento leucocitario, hemoglobina y el recuento plaquetar.

Tabla 14. Niveles de NT-proBNP (ng/L).			
Características	Si	No	P
Edad >65 años	337,8 (117,1-788,4)	68,5 (30,1-194,1)	<0,0001
Sexo femenino	173,5 (75,3-484,4)	123,0 (52,4-436,9)	0,270
Hipertensión	151,2 (57,2-425,5)	119,0 (53,9-491,2)	0,713
Dislipemia	183,3 (56,7-485,5)	112,2 (57,7-332,5)	0,233
Diabetes Mellitus	227,2 (70,0-538,3)	119,2 (53,7-389,3)	0,123
Tabaquismo	56,8 (26,2-164,3)	194,1 (76,8-516,8)	<0,0001
Estenosis coronaria previa $\geq 50\%$	332,9 (115,4-684,4)	111,2 (51,9-321,0)	0,001
Uso de aspirina previa	201,6 (63,3-513,4)	104,6 (49,7-287,4)	0,035
Síntomas anginosos severos	112,5 (36,0-435,1)	129,0 (60,5-430,2)	0,369
Cambios electrocardiográficos	240,9 (88,7-565,9)	123,8 (50,3-342,5)	0,029
Antecedentes de cardiopatía isquémica	266,6 (68,6-586,7)	97,7 (44,5-239,9)	<0,0001
Cateterismo	165,2 (63,2-454,1)	123,0 (49,6-426,3)	0,345
ACTP	141,5 (53,4-420,8)	125,4 (56,7-448,3)	0,985
Revascularización	173,5 (68,5-453,0)	115,4 (51,6-426,3)	0,337

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Tabla 15. Correlaciones de la NT-proBNP.

VARIABLES	r	P
Edad	0,61	<0,0001
Escala TIMI	0,38	<0,0001
Creatinina	0,25	0,001
Colesterol total	0,02	0,862
Colesterol LDL	0,01	0,992
IL-6	0,34	<0,0001
PCRus	0,14	0,051
PIGF	0,33	<0,0001
sFlt-1	0,26	0,001
Copeptina	0,13	0,084
eTFG	-0,33	<0,0001
Leucocitos	-0,23	0,002
Hemoglobina	-0,38	<0,0001
ADE	0,23	0,003
Plaquetas	-0,20	0,007
VPM	-0,04	0,576

V.1.2.7.-eTFG.

En la **tabla 16** se detalla la tasa de filtración glomerular estimada en cada uno de los subgrupos. Como se puede observar, la eTFG fue más baja en los pacientes mayores de 65 años, hipertensos, no fumadores, con estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, que usaron aspirina ≤ 7 días y con antecedentes con cardiopatía isquémica, presentando significación estadística (todos $p < 0,05$). La **tabla 17** muestra como la eTFG se correlacionaba de forma positiva con la hemoglobina, y de forma negativa con la edad, escala TIMI, creatinina, IL-6, PIGF, sFlt-1, copeptina, NT-proBNP y ADE.

Tabla 16. Estimación de la eTFG (ml/min/1,73m²).

Características	Si	No	p
Edad >65 años	71,9 ± 22,4	88,7 ± 23,2	<0,0001
Sexo femenino	76,6 ± 24,4	82,8 ± 24,0	0,087
Hipertensión	78,0 ± 25,2	87,2 ± 20,8	0,013
Dislipemia	78,6 ± 24,6	84,0 ± 23,5	0,128
Diabetes Mellitus	8,0 ± 24,6	81,0 ± 24,2	0,772
Tabaquismo	94,2 ± 24,0	76,9 ± 23,0	<0,0001
Estenosis coronaria previa ≥50%	74,5 ± 26,4	83,0 ± 23,1	0,030
Uso de aspirina previa	77,3 ± 22,8	84,5 ± 25,3	0,036
Síntomas anginosos severos	79,1 ± 25,3	84,4 ± 22,5	0,166
Cambios electrocardiográficos	76,6 ± 24,6	81,6 ± 24,2	0,263
Antecedentes de cardiopatía isquémica	76,4 ± 24,9	85,3 ± 22,9	0,008
Cateterismo	80,7 ± 24,1	80,7 ± 24,6	0,994
ACTP	83,2 ± 25,3	79,8 ± 23,9	0,372
Revascularización	81,4 ± 24,9	80,6 ± 24,1	0,829

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Tabla 17. Correlaciones de la eTFG.

VARIABLES	r	p
Edad	-0,40	<0,0001
Escala TIMI	-0,31	<0,0001
Creatinina	-0,86	<0,0001
Colesterol total	0,10	0,268
Colesterol LDL	-0,01	0,907
IL-6	-0,18	0,014
PCRus	-0,06	0,441
PIGF	-0,22	0,002
sFlt-1	-0,22	0,005
Copeptina	-0,29	<0,0001
NT-proBNP	-0,33	<0,0001
Leucocitos	0,01	0,887
Hemoglobina	0,26	<0,0001
ADE	-0,17	0,09
Plaquetas	0,09	0,197
VPM	0,04	0,554

V.1.2.8.-Parámetros hematológicos.

En la **tabla 18** se detalla los niveles de hemoglobina en función de las características estudiadas. Como se puede observar, los niveles de hemoglobina fueron más bajos en los pacientes mayores de 65 años, de sexo femenino, hipertensos, dislipémicos, no fumadores, que usaron aspirina ≤ 7 días y con antecedentes de cardiopatía isquémica, presentando significación estadística (todos $p < 0,05$).

En el recuento leucocitario, las concentraciones más elevadas se observaron en los pacientes menores de 65 años y fumadores (8009 ± 2000 c/ μ L vs 7228 ± 1848 c/ μ L, $p=0,005$; 8519 ± 1917 c/ μ L vs 7402 ± 1914 c/ μ L, $p=0,001$, respectivamente).

En cuanto al ancho de distribución eritrocitaria (ADE), este índice presentó un porcentaje mayor en los hipertensos [13,6% (13,2-14,5) vs 13,3% (12,7-14,0), $p=0,009$], en aquellos que usaron aspirina ≤ 7 días [13,7% (13,2-14,7) vs 13,4% (12,8-13,9), $p=0,002$], con antecedentes con cardiopatía isquémica [13,6% (13,2-14,5) vs 13,3% (12,8-14,0), $p=0,022$], y en aquellos que no se sometieron a ACTP [13,6% (13,2-14,3) vs 13,3 (12,6-14,0), $p=0,017$].

El recuento plaquetario fue más alto en menores de 65 años [222×10^3 c/ μ L $\pm 51 \times 10^3$ c/ μ L vs 204×10^3 c/ μ L $\pm 47 \times 10^3$ c/ μ L, $p=0,013$], de sexo femenino [233×10^3 c/ μ L $\pm 53 \times 10^3$ c/ μ L vs 203×10^3 c/ μ L $\pm 45 \times 10^3$ c/ μ L, $p < 0,0001$], hipertensos [218×10^3 c/ μ L $\pm 51 \times 10^3$ c/ μ L vs 202×10^3 c/ μ L $\pm 45 \times 10^3$ c/ μ L, $p=0,042$], y que no fueron revascularizados [219×10^3 c/ μ L $\pm 54 \times 10^3$ c/ μ L vs 200×10^3 c/ μ L $\pm 41 \times 10^3$ c/ μ L, $p=0,009$]. Mientras no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el VPM.

Se observó una correlación negativa entre la edad y los niveles de leucocitos, hemoglobina y plaquetas ($r = -0,20$, $r = -0,26$ y $r = -0,25$, $p = 0,005$, $p < 0,0001$ y $p < 0,0001$ respectivamente), y una correlación positiva entre la edad y los niveles de ADE ($r = 0,20$, $p = 0,007$). No se observó correlación alguna entre el VPM y la edad. Tampoco se observó correlación alguna entre la escala TIMI y los parámetros hematológicos, a excepción de la hemoglobina ($r = -0,17$, $p = 0,027$) y el ADE ($r = 0,25$, $p = 0,002$). Las correlaciones entre los parámetros hematológicos y el resto de biomarcadores han sido descritas anteriormente.

Características	Si	No	p
Edad >65 años	13,6 ± 1,5	14,4 ± 1,5	<0,0001
Sexo femenino	13,2 ± 1,3	14,4 ± 1,5	<0,0001
Hipertensión	13,8 ± 1,5	14,4 ± 1,6	0,014
Dislipemia	13,8 ± 1,5	14,3 ± 1,6	0,020
Diabetes Mellitus	13,7 ± 1,7	14,1 ± 1,5	0,076
Tabaquismo	15,0 ± 1,4	13,7 ± 1,5	<0,0001
Estenosis coronaria previa ≥50%	13,7 ± 1,6	14,1 ± 1,5	0,111
Uso de aspirina previa	13,7 ± 1,5	14,3 ± 1,6	0,005
Síntomas anginosos severos	14,4 ± 1,6	13,9 ± 1,5	0,082
Cambios electrocardiográficos	14,0 ± 1,7	14,0 ± 1,5	0,966
Antecedentes de cardiopatía isquémica	13,7 ± 1,5	14,4 ± 1,5	0,001
Cateterismo	14,0 ± 1,5	14,0 ± 1,6	0,879
ACTP	14,2 ± 1,5	14,0 ± 1,5	0,330
Revascularización	14,1 ± 1,6	14,0 ± 1,5	0,936

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.

OBJETIVO 2. IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS DIFERENTES BIOMARCADORES.

V.2.1.-Estudio longitudinal. Características de los pacientes con eventos clínicos.

Se completó el seguimiento en 208 pacientes (98,1%) de los cuales 28 pacientes (13,5%) presentaron eventos adversos en este periodo de tiempo. Dichos eventos adversos se distribuyeron de la siguiente manera: muerte de causa cardiovascular en 2 pacientes (1,0%), SCASEST recurrente en 20 pacientes (9,6%), nuevo SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) en 3 pacientes (1,4%), cirugía de revascularización coronaria no electiva en 1 paciente (0,5%), y reingreso por insuficiencia cardiaca aguda en 2 pacientes (1,0%). Estos porcentajes se representan de manera gráfica en la **figura 22**.

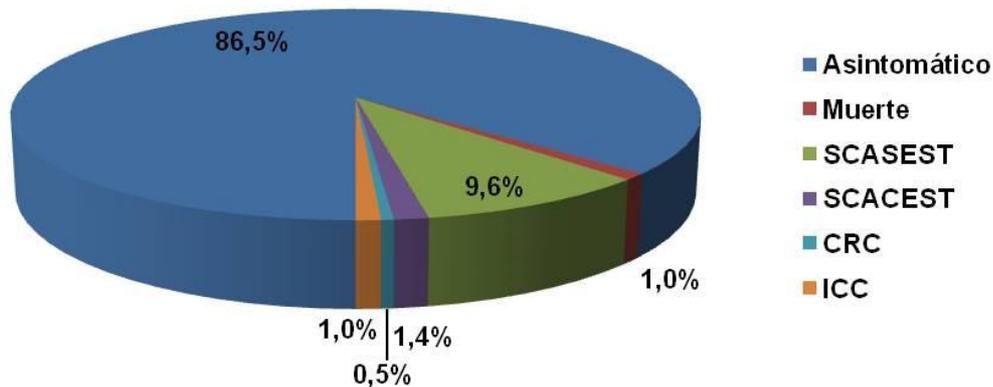


Figura 22. Seguimiento de los pacientes con SCASEST y troponina negativa. Eventos expresados en porcentajes. SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; CRC: cirugía de revascularización coronaria; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

En la **tabla 19** se muestra la distribución de las características demográficas, clínicas y parámetros de laboratorio de acuerdo a la ocurrencia de eventos adversos. Los pacientes que experimentaron eventos clínicos adversos durante el seguimiento fueron aquellos que habían tenido antecedentes de cardiopatía isquémica, presentaban una mayor puntuación en la escala TIMI y tenían una estenosis coronaria previa $\geq 50\%$ ($p=0,001$, $p=0,002$ y $p=0,026$, respectivamente).

Analizamos el comportamiento de los niveles elevados de los biomarcadores y parámetros hematológicos, según hemos definido en el apartado de material y métodos, y se observó que aquellos quienes experimentaron eventos adversos se asociaron con niveles elevados de IL-6, PCRus, PIGF, NT-proBNP y anemia ($p=0,001$, $p=0,013$, $p<0,0001$, $p=0,028$ y $p=0,042$, respectivamente) comparados con aquellos sin eventos adversos (**Figura 23**).

Tabla 19. Características demográficas, clínicas y parámetros de laboratorio en función de los eventos adversos.

VARIABLES	Eventos (n=28)	Sin eventos (n=180)	P
Edad (años)	65,1 ± 10,9	63,7 ± 11,5	0,541
Sexo femenino	8 (28,6%)	63 (35,0%)	0,505
Escala de riesgo TIMI	3 (2-4)	2 (1-3)	0,002
Diabetes mellitus	8 (28,6%)	58 (32,2%)	0,699
Hipertensión	22 (78,6%)	123 (68,3%)	0,273
Dislipemia	19 (67,9%)	109 (60,6%)	0,460
Tabaquismo	6 (21,4%)	40 (22,2%)	0,925
Antecedentes de cardiopatía isquémica	23 (82,1%)	85 (47,2%)	0,001
Síntomas anginosos severos	10 (38,5%)	50 (31,3%)	0,466
Estenosis coronaria previa $\geq 50\%$	12 (42,9%)	41 (23,0%)	0,026
Cambios ECG	5 (17,9%)	33 (18,3%)	0,952

Tabla 19. Características demográficas, clínicas y parámetros de laboratorio en función de los eventos adversos.

Tratamiento al alta:			
Aspirina	24 (92,3%)	112 (77,2%)	0,080
Clopidogrel	14 (53,8%)	76 (52,4%)	0,893
Betabloqueantes	19 (73,1%)	102 (70,3%)	0,778
IECAS	14 (53,8%)	55 (37,9%)	0,128
ARAI	5 (19,2%)	36 (24,8%)	0,538
ACA	10 (38,5%)	31 (21,4%)	0,060
Estatinas	22 (84,6%)	113 (77,9%)	0,441
IL-6 (>12,40 ng/L)	44,4%	15,9%	0,001
PCRus (>0,76 mg/dL)	37,0%	16,7%	0,013
PIGF (>21,34 ng/L)	48,1%	15,5%	<0,0001
sFlt-1 (>115,66 ng/L)	7,7%	22,9%	0,078
Copeptina (>15,90 pmol/L)	17,9%	19,6%	0,833
NT-proBNP (>128,6 ng/L)	72,0%	48,5%	0,028
eTFG (<60 ml/min/1,73m²)	18,5%	17,97%	0,940
Leucocitos (>9246 c/μL)	15,4%	20,5%	0,544
Anemia	30,8%	13,8%	0,042
ADE (>13,7%)	56,0%	36,3%	0,061
Plaquetas (>254×10³ c/μL)	11,5%	19,8%	0,423
VPM (>11,9 fL)	12,0%	20,8%	0,420

IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ACA: Antagonistas del calcio.

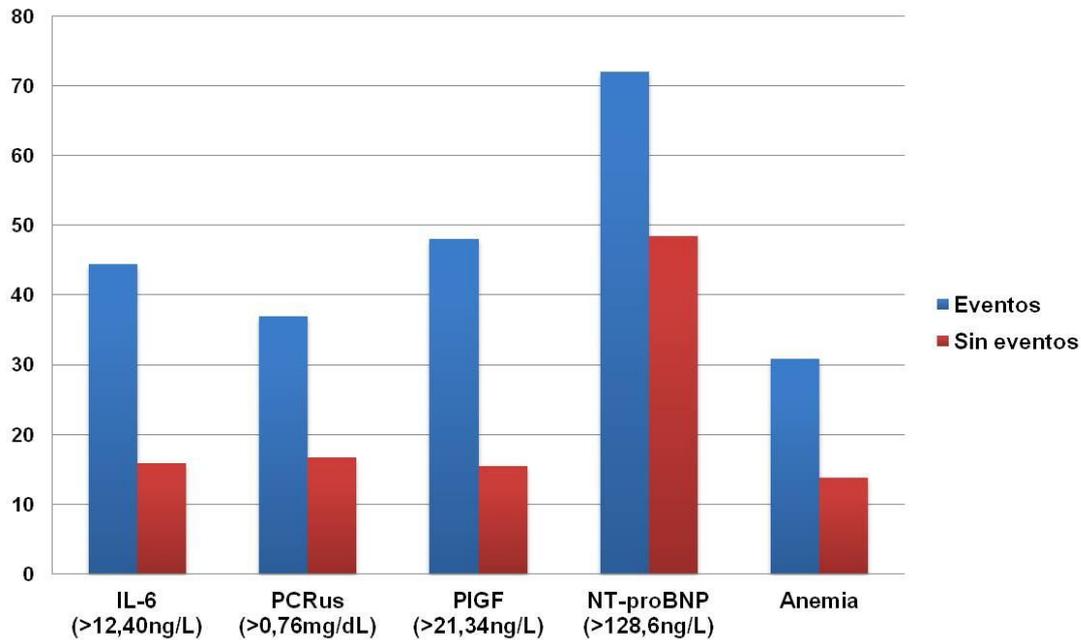


Figura 23. Porcentaje de pacientes con SCASEST y troponina negativa con niveles elevados de biomarcadores y parámetros hematológicos que se asocian con los eventos. Anemia:<12 g/dL en mujeres y < 13 g/dL en hombres.

V.2.2.-Implicación pronóstica de los niveles de IL-6.

Se realizó un análisis de regresión de Cox, utilizando como niveles séricos elevados de IL-6 a las concentraciones mayores de 12,40 ng/L, según hemos definido en el apartado de material y métodos. En el análisis univariado (detallado en la **tabla 20**), los niveles elevados de IL-6 mayores a 12,40 ng/dL se asociaron con la aparición de eventos adversos [Razón de Riesgo (RR): 3,88 (IC 95%: 1,81-8,29); $p < 0,0001$]. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier muestran que aquellos con niveles séricos elevados de IL-6 presentan un peor pronóstico (test de los rangos, $p < 0,0001$) (**Figura 24**).

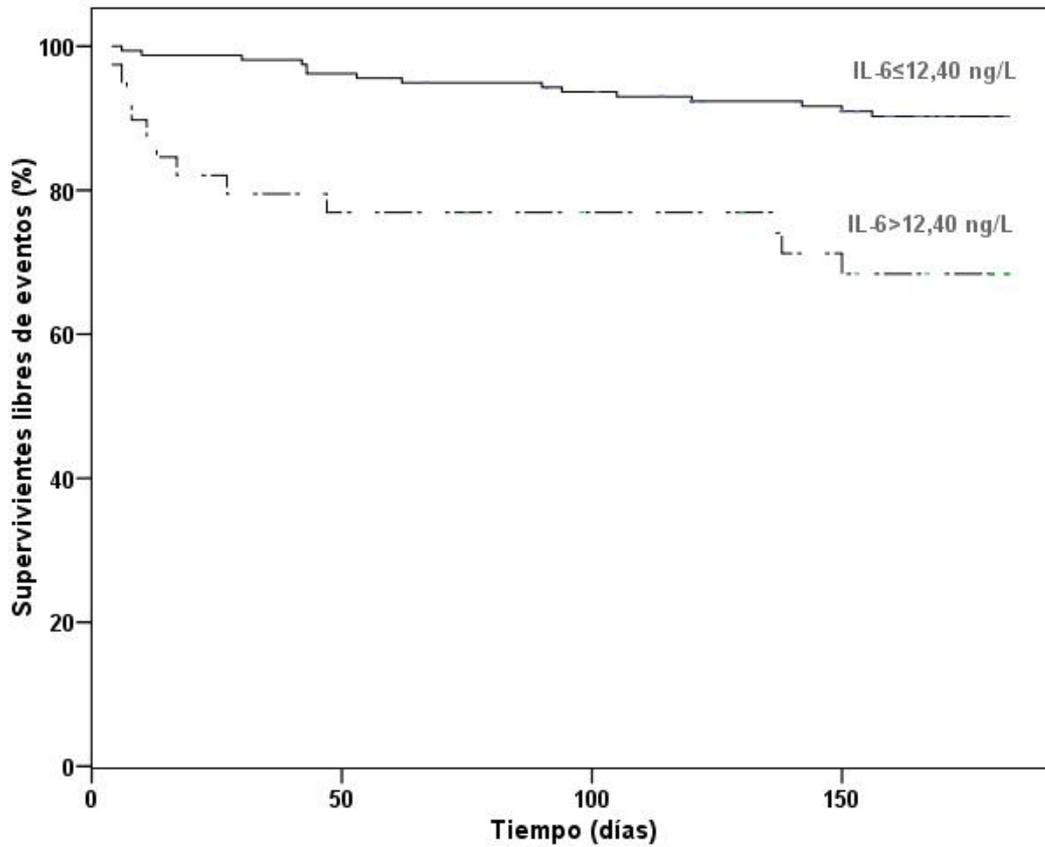


Figura 24. Curva de Kaplan-Meier representando el porcentaje de pacientes libres de eventos según los niveles de IL-6 (test de los rangos, $p < 0,0001$).

De la misma manera, se realizó un análisis univariado a las variables clínicas, incluyendo las utilizadas en la escala TIMI, el sexo, antecedentes de cardiopatía isquémica, cateterismo, revascularización y tratamiento farmacológico al alta, y sólo se asociaron con la aparición de eventos adversos a los 6 meses de seguimiento la estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, uso de aspirina ≤ 7 días y antecedentes con cardiopatía isquémica (**tabla 20**).

Tabla 20. Análisis de regresión de Cox a los 6 meses para la IL-6.

Condición	Univariado		Multivariado	
	RR (IC 95%)	<i>p</i>	RR (IC 95%)	<i>P</i>
Edad > 65 años	1,06 (0,50-2,22)	0,884		
≥3 FRCV	1,67 (0,77-3,62)	0,194		
Estenosis coronaria previa ≥50%	2,30 (1,09-4,86)	0,029	2,29 (0,89-5,94)	0,087
Uso aspirina ≤ 7 días	3,15 (1,34-7,41)	0,009	1,25 (0,43-3,66)	0,684
Síntomas anginosos severos	1,40 (0,64-3,09)	0,401		
Cambios electrocardiográficos	0,966 (0,37-2,54)	0,945		
Sexo femenino	0,75 (0,33-1,70)	0,485		
Antecedentes de cardiopatía isquémica	4,62 (1,76-12,16)	0,002	3,77(1,17-12,11)	0,026
Cateterismo	0,89 (0,42-1,86)	0,750		
Revascularización	0,51 (0,21-1,28)	0,153		
AAS al alta	3,19(0,76-13,52)	0,115	1,61(0,33-7,96)	0,560
Clopidogrel al alta	0,99 (0,46-2,16)	0,995		
BB al alta	1,12 (0,47-2,65)	0,806		
IECA al alta	1,83 (0,85-3,96)	0,124	1,59 (0,69-3,69)	0,278
ARA al alta	0,73 (0,28-1,94)	0,533		
ACA al alta	2,14 (0,97-4,72)	0,059	2,22 (0,92-5,31)	0,075
Estatinas al alta	1,42 (0,49-4,13)	0,518		
IL-6 (>12,40 ng/L)	3,88 (1,81-8,29)	<0,0001	5,06(2,10-12,21)	<0,0001

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; AAS: aspirina; BB: beta-bloqueantes; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina; ACA: antagonistas del calcio; RR: razón de riesgo.

Seguidamente, se realizó un análisis multivariado de la regresión de Cox, donde se incluyeron las siguientes variables clínicas: estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, uso de la aspirina al menos en los últimos 7 días, antecedentes de cardiopatía isquémica, aspirina al alta, IECA al alta y ACA al alta, junto a los niveles de IL-6 (>12,40 ng/L). Se confirmó que fueron factores predictores de riesgo de forma independiente los niveles elevados de IL-6 (>12,40 ng/L) [RR: 5,06 (IC 95%: 2,10-12,21), $p < 0,0001$] y los

antecedentes de cardiopatía isquémica [RR: 3,77 (IC 95%: 1,17-12,11), $p=0,026$]. Los detalles del análisis multivariado se señalan en la **tabla 20**.

V.2.3.-Implicación pronóstica de los niveles de PCRus.

De la misma manera, se realizó un análisis de regresión de Cox utilizando los niveles elevados de PCRus ($>0,76$ mg/dL), según se definieron en el apartado de material y métodos. Los niveles séricos de PCRus mayores a 0,76 mg/dL se asociaron con la aparición de eventos adversos [RR: 2,61 (IC 95%: 1,20-5,70), $p=0,016$]. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier muestran que los pacientes con niveles por debajo de 0,76 mg/dL presentan mejor pronóstico (test de los rangos, $p=0,012$) (**Figura 25**).

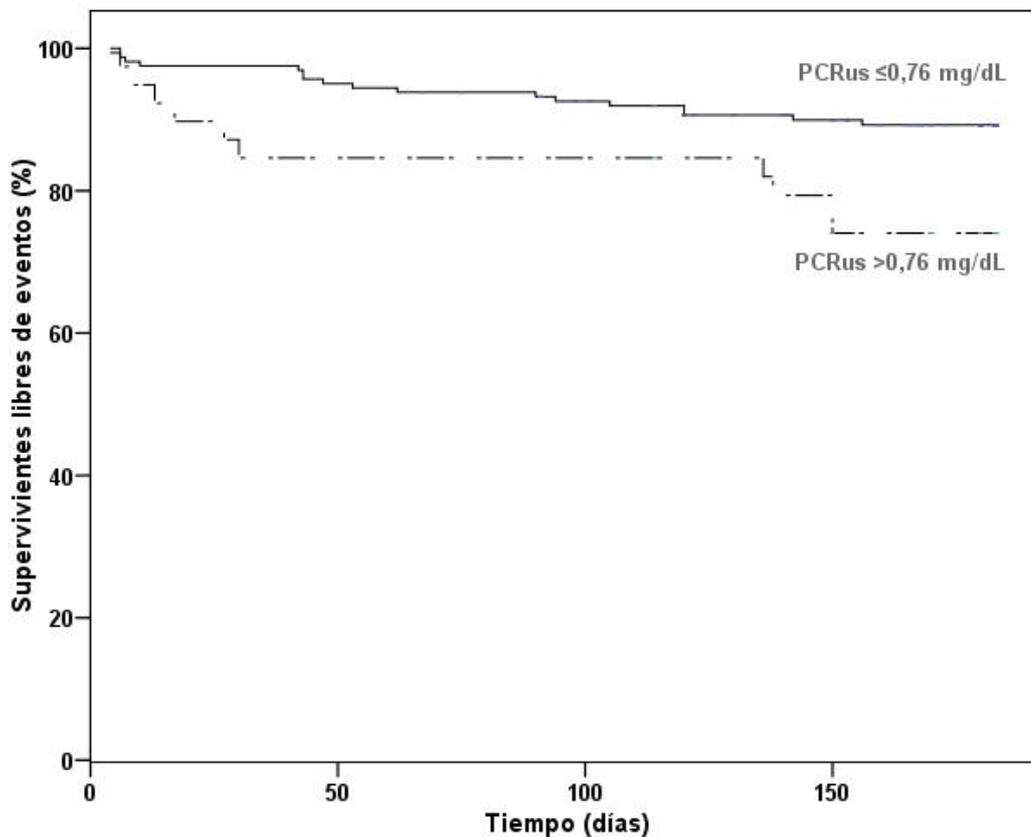


Figura 25. Curva de Kaplan-Meier representando el porcentaje de pacientes libres de eventos de acuerdo a los niveles de PCRus (test de los rangos, $p=0,012$).

Como hemos descrito anteriormente, en el análisis univariado (detallado en la **tabla 21**, mostrando sólo las variables que muestran un $p < 0,15$) se asociaron con la aparición de eventos la estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, uso de aspirina ≤ 7 días y antecedentes con cardiopatía isquémica.

Tabla 21. Análisis de regresión de Cox a los 6 meses para la PCRus.

Condición	Univariado		Multivariado	
	RR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	RR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
Estenosis coronaria previa $\geq 50\%$	2,30 (1,09-4,86)	0,029	1,11 (0,45-2,72)	0,819
Uso aspirina ≤ 7 días	3,15 (1,34-7,41)	0,009	1,63 (0,49-5,38)	0,426
Antecedentes de cardiopatía isquémica	4,62 (1,76-12,16)	0,002	5,59 (1,91-16,30)	0,002
Aspirina al alta	3,19 (0,76-13,52)	0,115	1,50 (0,30-7,58)	0,621
IECA al alta	1,83 (0,85-3,96)	0,124	1,54 (0,67-3,51)	0,309
ACA al alta	2,14 (0,97-4,72)	0,059	1,86 (0,81-4,30)	0,146
PCRus ($>0,76$ mg/dL)	2,61 (1,20-5,70)	0,016	3,00 (1,32-6,80)	0,009

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ACA: antagonistas del calcio; RR: razón de riesgo.

Igualmente, en el análisis multivariado de la regresión de Cox se incluyeron las variables clínicas: estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, uso de la aspirina en los últimos 7 días, antecedentes de cardiopatía isquémica, aspirina al alta, IECA al alta y ACA al alta, junto a los niveles de PCRus ($>0,76$ mg/dL). Se comprobó que fueron predictores independientes de riesgo los niveles elevados de PCRus [RR: 3,00 (IC 95%: 1,32-6,80), $p=0,009$] y los antecedentes de cardiopatía isquémica [RR: 5,59 (IC 95%: 1,91-16,30), $p=0,002$]. Los resultados del análisis multivariado se detallan en la **tabla 21**.

V.2.4.-Papel pronóstico del PIGF.

En el análisis univariado de regresión de Cox, las concentraciones elevadas de PIGF ($>21,34$ ng/L), según se han definido en el apartado de material y métodos, se asociaron con la aparición de eventos adversos [RR: 4,21 (IC 95%: 1,98-8,95), $p < 0,0001$]. Las

curvas de supervivencia de Kaplan-Meier muestran que los pacientes con niveles elevados de PIGF ($>21,34$ ng/L) presentan peor pronóstico (test de los rangos, $p<0,0001$) (**Figura 26**).

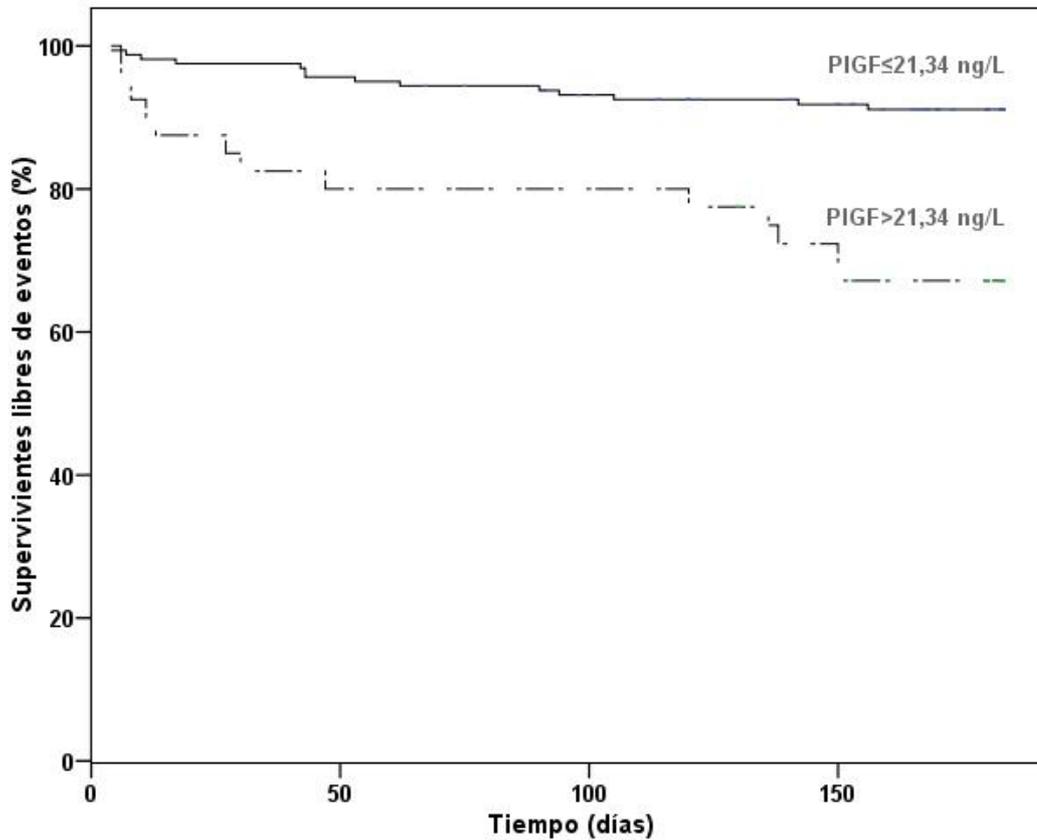


Figura 26. Curva de Kaplan-Meier representando el porcentaje de pacientes libres de eventos de acuerdo a los niveles de PIGF (test de los rangos, $p<0,0001$).

Además de las concentraciones de PCRus, las mismas variables clínicas descritas en los apartados anteriores (detallado en la **tabla 22**, mostrando sólo las variables clínicas con un $p<0,15$ en el univariado) se asociaron con la aparición de eventos adversos.

Tabla 22. Análisis de regresión de Cox a los 6 meses para la PIGF.

Condición	Univariado		Multivariado	
	RR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	RR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
Estenosis coronaria previa $\geq 50\%$	2,30 (1,09-4,86)	0,029	1,22 (0,48-3,07)	0,676
Uso aspirina ≤ 7 días	3,15 (1,34-7,41)	0,009	1,84 (0,59-5,72)	0,295
Antecedentes de cardiopatía isquémica	4,62 (1,76-12,16)	0,002	5,68 (1,95-16,57)	0,001
Aspirina al alta	3,19 (0,76-13,52)	0,115	1,74 (0,35-8,61)	0,500
IECA al alta	1,83 (0,85-3,96)	0,124	2,01 (0,85-4,75)	0,112
ACA al alta	2,14 (0,97-4,72)	0,059	2,35 (0,97-5,68)	0,057
PIGF (>21.34 ng/L)	4,21 (1,98-8,95)	$<0,0001$	4,04 (1,83-8,91)	0,001

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ACA: antagonistas del calcio; RR: razón de riesgo

Asimismo, en el análisis multivariado de regresión de Cox se incluyeron las variables clínicas: estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, uso de la aspirina en los últimos 7 días, antecedentes de cardiopatía isquémica, aspirina al alta, IECA al alta y ACA al alta, junto a los niveles elevados de PIGF ($>21,34$ ng/L). Se comprobó que los niveles elevados de PIGF ($>21,34$ ng/L) eran predictores de riesgo de forma independiente [RR: 4,04 (IC 95%: 1,83-8,91), $p=0,001$] junto a los antecedentes de cardiopatía isquémica [RR: 5,68 (IC 95%: 1,95-16,57), $p=0,001$]. Los resultados se detallan en la **tabla 22**.

V.2.5. Papel pronóstico del sFlt-1.

Se analizaron los niveles elevados de sFlt-1 ($>115,66$ ng/L), según se describieron en el apartado de material y métodos, los cuales mostraron una tendencia no significativa como biomarcador protector de eventos adversos a los 6 meses de seguimiento [RR: 0,31 (IC 95%: 0,07-1,31), $p=0,110$]. De igual forma, en el análisis multivariado de regresión de Cox se incluyeron las variables clínicas: estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, uso de la aspirina en los últimos 7 días, antecedentes de

cardiopatía isquémica, aspirina al alta, IECA al alta y ACA al alta, junto a los niveles elevados de sFlt-1 (>115,66 ng/L). Se confirmó que los niveles elevados de sFlt-1 (>115,66) no eran protectores independientes del riesgo de eventos adversos [RR: 0,47 (IC 95%: 0,11-2,05), p=0,317].

V.2.6.-Implicación pronóstica de la coceptina.

Igualmente, se analizaron para los niveles elevados de coceptina (>15,90 pmol/L), los cuales no tenían un papel pronóstico en el seguimiento a los 6 meses [RR: 0,89 (IC 95%: 0,34-2,33), p=0,806].

V.2.7.-Papel pronóstico del NT-proBNP.

En el análisis univariado de regresión de Cox para los niveles elevados del NT-proBNP (>128,6 ng/L), definidos en el apartado de material y métodos, se demostró la asociación con la aparición de eventos adversos [RR: 2.48 (IC 95%: 1.04-5.95), p=0.041], además de las variables clínicas descritas anteriormente (**tabla 23**, sólo se muestran las variables clínicas con un p<0,15 en el univariado). En la **figura 27** se representan las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, observando la asociación entre los niveles elevados de NT-proBNP y la aparición de eventos adversos a los 6 meses de seguimiento (test de los rangos, p=0,034).

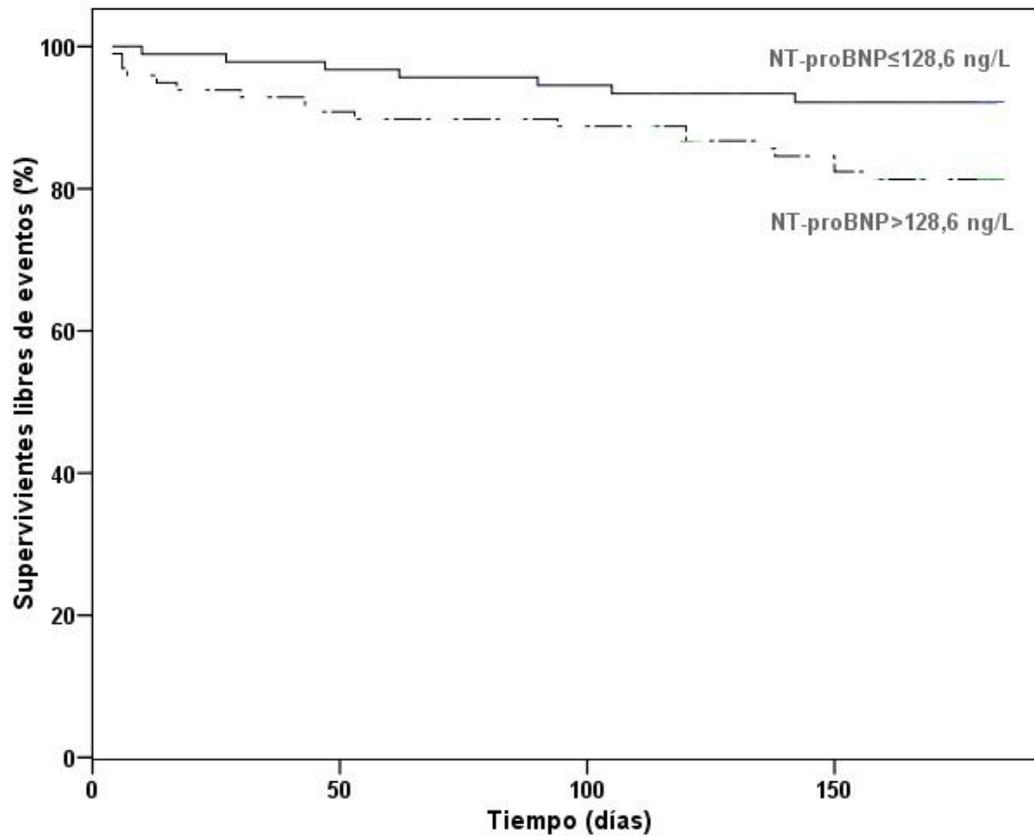


Figura 27. Curva de Kaplan-Meier representando el porcentaje de pacientes libres de eventos de acuerdo a los niveles de NT-proBNP (test de los rangos, $p=0,034$).

En el análisis multivariado de regresión de Cox se incluyeron las variables clínicas: estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, uso de aspirina en los últimos 7 días, antecedentes de cardiopatía isquémica, aspirina al alta, IECA al alta y ACA al alta, junto a los niveles elevados de NT-proBNP. Los niveles elevados de NT-proBNP ($>128,6$ ng/L) no fueron predictores de riesgo de forma independiente [RR: 1,64 (IC 95%: 0,64-4,24), $p=0,306$]. Los resultados del análisis multivariado se detallan en la **tabla 23**.

Tabla 23. Análisis de regresión de Cox a los 6 meses para la NT-proBNP.

Condición	Univariado		Multivariado	
	RR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	RR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
Estenosis coronaria previa $\geq 50\%$	2,30 (1,09-4,86)	0,029	0,83 (0,32-2,19)	0,710
Uso aspirina ≤ 7 días	3,15 (1,34-7,41)	0,009	1,36 (0,40-4,70)	0,623
Antecedentes de cardiopatía isquémica	4,62 (1,76-12,16)	0,002	4,98 (1,69-14,63)	0,004
Aspirina al alta	3,19 (0,76-13,52)	0,115	1,64 (0,32-8,45)	0,552
IECA al alta	1,83 (0,85-3,96)	0,124	1,58 (0,67-3,75)	0,295
ACA al alta	2,14 (0,97-4,72)	0,059	1,40 (0,56-3,54)	0,475
NT-proBNP (>128.6ng/L)	2,48 (1,04-5,95)	0,041	1,64 (0,64-4,24)	0,306

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ACA: antagonistas del calcio; RR: razón de riesgo.

V.2.8.-Papel pronóstico de la eTFG.

Se analizó el papel pronóstico de la tasa de filtración glomerular estimada, según el punto de corte definido en el apartado de material y métodos. La eTFG disminuida (<60 ml/min/1,73 m²) no fue predictora de eventos adversos a los 6 meses de seguimiento [RR: 1,03 (IC 95%: 0,39-2,71), p=0,959].

V.2.9.-Implicación pronóstica de los parámetros hematológicos.

Se realizó el análisis de regresión de Cox de los niveles de cada parámetro hematológico según el punto de corte definido en el apartado de material y métodos. Los niveles bajos de hemoglobina se analizaron como la variable “anemia” (hemoglobina <12 g/dL en mujeres y <13 g/dL en hombres), y éstos se asociaron con la aparición de eventos adversos [RR: 2,41 (IC 95%: 1,05-5,55), p=0,038]. Las curvas de

supervivencia de Kaplan-Meier muestran como los niveles bajos de hemoglobina presentan un peor pronóstico (test de los rangos, $p=0,032$) (**Figura 28**).

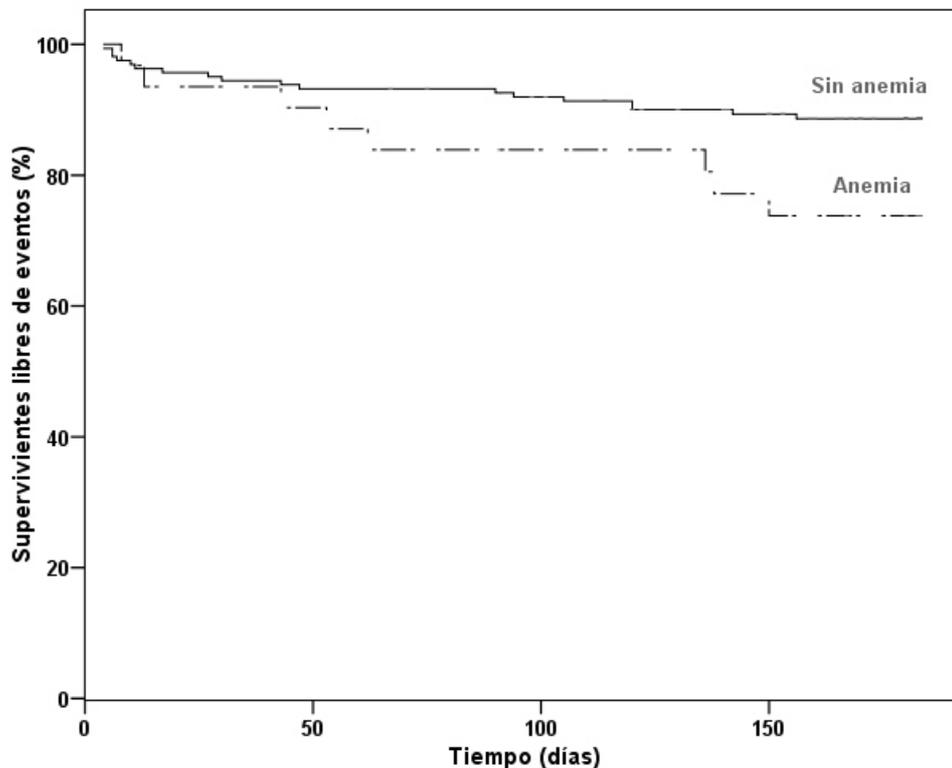


Figura 28. Curva de Kaplan-Meier representando el porcentaje de pacientes libres de eventos de acuerdo a los niveles de hemoglobina (test de los rangos, $p=0,032$).

En el análisis multivariado de regresión de Cox se incluyeron las variables clínicas: estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, uso de aspirina en los últimos 7 días, antecedentes de cardiopatía isquémica, aspirina al alta, IECA al alta y ACA al alta, además de la variable anemia. Los niveles bajos de hemoglobina (anemia) no fueron predictores independientes de eventos adversos a los seis meses de seguimiento [RR: 1.50 (IC 95%: 0.60-3.76), $p=0.390$] (detallado en la **tabla 24**).

Tabla 24. Análisis de regresión de Cox a los 6 meses para los niveles de hemoglobina.

Condición	Univariado		Multivariado	
	RR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	RR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
Estenosis coronaria previa $\geq 50\%$	2,30 (1,09-4,86)	0,029	1,23 (0,48-3,13)	0,669
Uso aspirina ≤ 7 días	3,15 (1,34-7,41)	0,009	1,30 (0,44-3,85)	0,640
Antecedentes de cardiopatía isquémica	4,62 (1,76-12,16)	0,002	5,62 (1,92-16,45)	0,002
Aspirina al alta	3,19 (0,76-13,52)	0,115	1,56 (0,32-7,57)	0,580
IECA al alta	1,83 (0,85-3,96)	0,124	1,63 (0,70-3,77)	0,255
ACA al alta	2,14 (0,97-4,72)	0,059	1,83 (0,75-4,45)	0,182
Anemia	2,41 (1,05-5,55)	0,038	1,50 (0,60-3,76)	0,390

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ACA: antagonistas del calcio; Anemia: concentración de hemoglobina menor a 12 g/dL y a 13 g/dL en mujeres y hombres, respectivamente; RR: razón de riesgo.

En cuanto a la asociación entre el parámetro ADE ($>13,7\%$) y la aparición de eventos adversos, el análisis de regresión de Cox mostró una tendencia no significativa [RR: 2,09 (IC 95%: 0,95-4,61), $p=0,067$]. Como se ha descrito anteriormente, en el análisis multivariado de regresión de Cox se incluyeron las variables clínicas: estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, uso de aspirina en los últimos 7 días, antecedentes de cardiopatía isquémica, aspirina al alta, IECA al alta y ACA al alta, además del ADE ($>13,7\%$). El ADE mostró una tendencia no significativa a ser predictor independiente de eventos adversos a los seis meses de seguimiento [RR: 2,10 (IC 95%: 0,89-4,93), $p=0,089$].

Los niveles elevados de leucocitos ($>9246\text{c}/\mu\text{L}$), plaquetas ($>254 \times 10^3 \text{c}/\mu\text{L}$) y VPM ($>11,9 \text{fL}$) no se asociaron con la aparición de eventos adversos [RR: 0,70 (IC 95%: 0,24-2,04), $p=0,515$; RR: 0,55 (IC 95%: 0,17-1,84), $p=0,332$; RR: 0,54 (IC 95%: 0,16-1,79), $p=0,309$, respectivamente].

OBJETIVO 3. UTILIDAD DE UNA ESTRATEGIA MULTIMARCADOR EN PACIENTES CON SCASEST Y TROPONINAS NEGATIVAS.

V.3.1.-Implicación pronóstica aportada por la combinación de los biomarcadores con efecto independiente en la predicción de eventos adversos.

A partir de los biomarcadores con información pronóstica de forma independiente (IL-6, PCRus y PIGF), se creó la variable “biomarcador”, definida en material y métodos. Esta variable varía entre 0 y 3 puntos según los biomarcadores elevados, y se analizó de forma univariada en la regresión de Cox mostrando tener significación pronóstica [RR: 1,92 (IC 95%: 1,9-2,65), $p < 0,0001$]. También se analizó de forma univariada la escala de riesgo TIMI, que del mismo modo, mostró tener significación en el pronóstico [RR: 1,57 (IC 95%: 1,15-2,14), $p = 0,004$].

En el análisis multivariado, donde se incluyó la variable “biomarcador” según se explica en el apartado material y métodos, junto a las variables clínicas: estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, uso de aspirina en los últimos 7 días, antecedentes de cardiopatía isquémica, aspirina al alta, IECA al alta y ACA al alta, sólo la variable “biomarcador” [RR: 2,05 (IC 95%: 1,47-2,88), $p < 0,0001$] permaneció estadísticamente significativa como variable predictora de eventos a los 6 meses de seguimiento. El análisis multivariado de Cox se describe en la **tabla 25**. Los pacientes que mostraron la elevación de 2 ó 3 biomarcadores presentaron un RR: 5,24 (IC 95%: 2,42-11,34), con un valor de $p < 0,0001$, para la predicción de eventos adversos. La relación entre la supervivencia libre de eventos y presentar 2 ó 3 biomarcadores elevados se representa de forma gráfica en las curvas de Kaplan-Meier en la **figura 29**.

En el análisis multivariado junto a las variables clínicas con un valor de $p < 0,15$ en el análisis univariado de Cox para la predicción de eventos a los 6 meses, se confirmó que estos pacientes presentaban de forma independiente un RR: 7,36 (IC 95%: 3,10-17,50), con un valor de $p < 0,0001$, para la predicción de eventos adversos a los 6 meses de seguimiento.

Tabla 25. Análisis multivariado de Cox a los 6 meses, incluyendo la variable “biomarcador”.

Condición	Multivariado	
	Razón de riesgo (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
Estenosis coronaria a priori $\geq 50\%$	1,54 (0,59-4,04)	0,380
Uso aspirina ≤ 7 días	1,88 (0,57-6,22)	0,302
Antecedentes de cardiopatía isquémica	2,09 (0,54-8,07)	0,287
Aspirina al alta	1,34 (0,26-6,89)	0,723
IECA al alta	1,73 (0,72-4,15)	0,224
ACA al alta	2,15 (0,88-5,20)	0,091
Biomarcador	2,05 (1,47-2,88)	$< 0,0001$

En el análisis se incluyeron sólo aquellas variables clínicas que presentaron un valor de $p < 0,15$ en el análisis univariado de Cox. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ACA: antagonistas del calcio; RR: razón de riesgo.

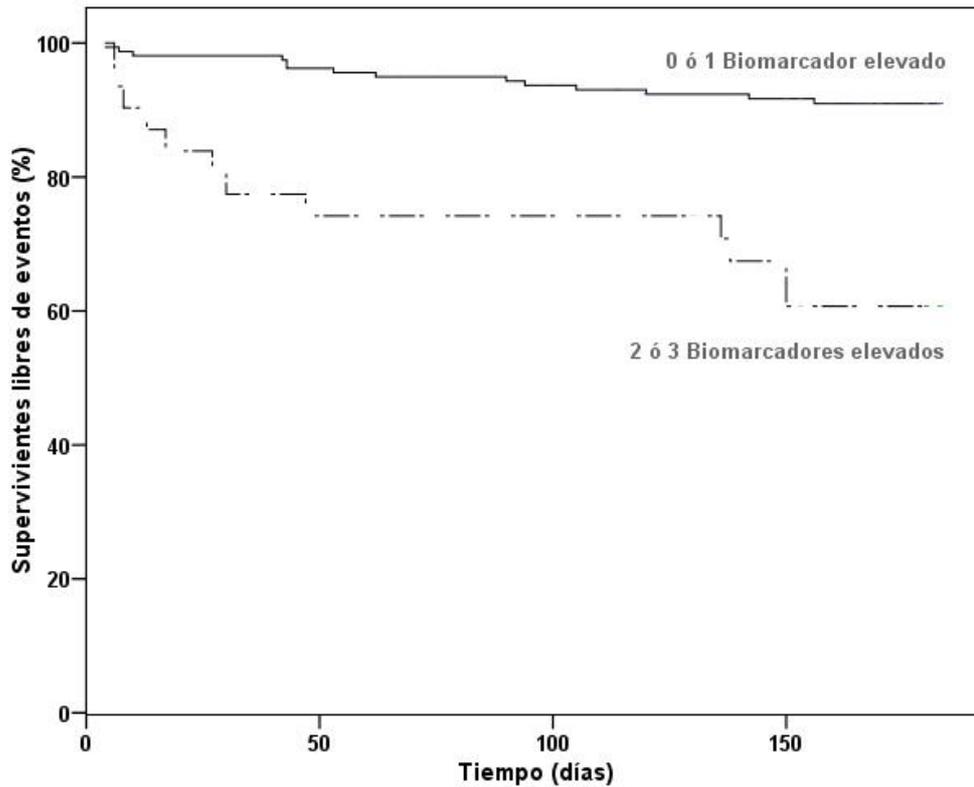


Figura 29. Curva de Kaplan-Meier representando el porcentaje de pacientes libres de eventos de acuerdo al número de biomarcadores elevados (test de los rangos, $p < 0,0001$).

De acuerdo con las puntuaciones de los pacientes en la escala de riesgo TIMI, tal y como hemos definido en el apartado de material y métodos, dividimos los pacientes en riesgo bajo y moderado. La tasa de presentación de eventos adversos a los 6 meses de seguimiento fue aumentado en función del riesgo obtenido en la escala, como queda representado en la **tabla 26** y **figura 30**. Cuando examinamos el riesgo en cada grupo dividiendo los pacientes en función de los biomarcadores elevados, apreciamos como los pacientes con dos o tres biomarcadores elevados incrementan el riesgo de presentar eventos adversos en aproximadamente el cuádruple en cada grupo de riesgo TIMI, como se muestra en la **tabla 26** y **figura 30**. Así pues, en el grupo de riesgo bajo según la escala TIMI, la tasa de eventos pasa de 5,9% en los que no presentan o presentan 1 biomarcador elevado, a una tasa del 30,0% en los que presentan 2 ó 3 biomarcadores

elevados, siendo estadísticamente significativo ($p=0,005$). Del mismo modo, en el grupo de moderado riesgo, los pacientes con 0 ó 1 biomarcador elevado muestran una tasa de eventos del 15,6%, mientras aquellos con 2 ó 3 biomarcadores elevados presentan un tasa del 62,5%, alcanzando la significación estadística ($p=0,010$).

Tabla 26. Tasa de eventos a los 6 meses de seguimiento en función de los biomarcadores elevados.

	Bajo riesgo (%)	Moderado riesgo (%)
Escala TIMI	9,5	25,0
0-1 Biomarcador	5,9	15,6
2-3 Biomarcadores	30,0	62,5

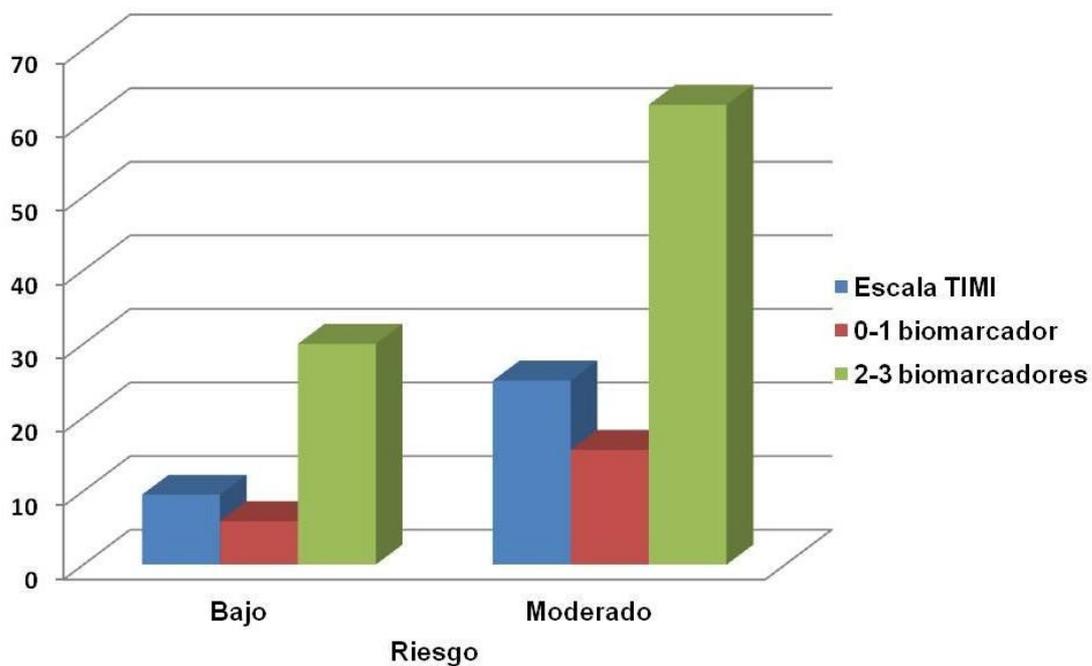


Figura 30. Relación entre la tasa de eventos y los biomarcadores elevados.

V.3.2.-Examinar si la información aportada por una estrategia multimarcador mejora una escala de riesgo ya establecida como el TIMI.

En la evaluación de la información aportada por esta escala de puntuación utilizando biomarcadores, comprobamos si esta nueva escala mejora tanto la discriminación como la estratificación de riesgo de la escala TIMI.

V.3.2.1.-Mejora de la discriminación.

La mejora de la discriminación se determinó mediante dos índices:

- Estadístico c.
- Índice de discriminación integrado (IDI]

Se calculó la curva ROC de la escala de riesgo TIMI en la población a estudio. Para la predicción de eventos adversos a los 6 meses de seguimiento el estadístico c (área bajo la curva) fue de 0,708 [(IC95%: 0,606-0,820), p=0,0001]. Se compusieron los siguientes modelos:

- **Modelo 1:** Las variables de la escala de puntuación TIMI y los antecedentes de cardiopatía isquémica.
- **Modelo 2:** Las variables de la escala de puntuación TIMI, antecedentes de cardiopatía isquémica e IL-6, considerando para la IL-6 un valor superior a 12,40 ng/L.
- **Modelo 3:** Las variables de la escala de puntuación TIMI, antecedentes de cardiopatía isquémica y PIGF, considerando para el PIGF valores superiores a 21,34 ng/L.

• **Modelo 4:** Las variables de la escala de puntuación TIMI, antecedentes de cardiopatía isquémica y PCRus, considerando para la PCRus un valor superior a 0,76 mg/dL.

• **Modelo 5:** Las variables de la escala de puntuación TIMI, antecedentes de cardiopatía isquémica y la elevación de 2 ó 3 biomarcadores (estrategia multimarcador), considerando la variable “biomarcador”, descrita en el apartado material y métodos, mayor o igual a 2.

Se calcularon los estadísticos c para cada modelo, para el modelo 1 fue de 0,730 (IC 95%: 0,628-0,832), $p < 0,0001$; para el modelo 2 fue de 0,790 (IC95%: 0,690-0,890), $p < 0,0001$; para el modelo 3 fue de 0,807 (IC95%: 0,714-0,900), $p < 0,0001$; para el modelo 4 un estadístico c de 0,769 (IC95%: 0,665-0,873), $p < 0,0001$; y para el modelo 5 un estadístico c de 0,814 (IC95%: 0,718-0,909, $p < 0,0001$).

Se comparó el estadístico c de cada modelo con el calculado para la escala TIMI. El análisis comparativo mediante la diferencia de áreas bajo la curva está descrito en la **tabla 27**. Como se puede observar, todos los modelos presentan un incremento del estadístico c pero sólo alcanzan la significancia estadística los modelos 3, 4, y 5. Señalamos el mayor incremento en el modelo 5 [Diferencia de área: 0,112 (0,023-0,202), $p = 0,014$], cuando añadimos a la escala TIMI presentar antecedentes con cardiopatía isquémica y 2 ó 3 biomarcadores elevados. Cuando analizamos el otro índice propuesto, el IDI mostraba una mejoría en la discriminación respecto a la escala TIMI en el modelo 2, 3 y 5. De estos, el modelo 5 (estrategia multimarcador) también mostraba el mayor incremento en la discriminación [IDI: 0,199 (IC95%: 0,085-0,314), $p = 0,001$] (detallado en la **tabla 27**).

Tabla 27. Estadístico c e IDI de cada modelo propuesto.

Modelos	H-L	Estadístico c	Diferencias de áreas		IDI	
	p	Valor	Valor (IC95%)	p	Valor (IC95%)	p
TIMI	0,306	0,708	-	-	-	-
Modelo 1	0,249	0,730	0,022 (-0,017-0,061)	0,2764	0,029 (0,005-0,053)	0,017
Modelo 2	0,242	0,790	0,082 (-0,002-0,165)	0,055	0,121 (0,045-0,198)	0,003
Modelo 3	0,558	0,807	0,104 (0,024-0,184)	0,011	0,142 (0,054-0,229)	0,003
Modelo 4	0,128	0,769	0,067 (0,002-0,132)	0,042	0,088 (0,022-0,155)	0,011
Modelo 5	0,529	0,814	0,112 (0,023-0,202)	0,014	0,199 (0,085-0,314)	0,001

H-L: Estadístico de calibración de los modelos “Hosmer-Lemeshow”; IDI: Índice de discriminación integrado.

V.3.2.2.-Mejora de la estratificación de riesgo.

Se evaluó la posible mejora en la estratificación del riesgo de los pacientes mediante el método estadístico índice de reclasificación neta (NRI). Se calcularon los NRI para los cinco modelos descritos en el apartado anterior. Como se observa en la **tabla 28**, el modelo 5, que incluía la estrategia multimarcador, muestra una correcta reclasificación del 35,6% de los pacientes con SCASEST y troponina negativa, siendo estadísticamente significativa ($p=0,029$). Tanto los modelos 2, 3 y 4 muestran una tendencia no significativa ($p=0,052$, $p=0,063$ y $p=0,063$, respectivamente).

Tabla 28. Análisis de la reclasificación de cada modelo según el NRI.

Modelos	NRI (%)	(IC 95%)	p
Modelo 1	16,7	(-0,063-0,397)	0,151
Modelo 2	29,5	(-0,005-0,596)	0,052
Modelo 3	28,0	(-0,019-0,579)	0,063
Modelo 4	26,6	(-0,018-0,550)	0,063
Modelo 5	35,6	(0,033-0,678)	0,029

NRI: índice de reclasificación neta.

Se estimó la reclasificación en el grupo de pacientes de riesgo moderado, clínicamente correspondiente a la zona gris en la estratificación del riesgo, mediante el método estadístico índice clínico de reclasificación neta (CNRI). Del mismo modo, se calcularon los CNRI para los cinco modelos. Como se observa en la **tabla 29**, aunque todos los biomarcadores mejoran la reclasificación, el modelo 5 (estrategia multimarcador) permite la mayor reclasificación (78,8%) de los pacientes de riesgo moderado que habían sido clasificados según la escala TIMI. De estos pacientes correctamente reclasificados, la proporción de pacientes de riesgo moderado con eventos clínicos que se reclasificaron al grupo de alto riesgo fue del 46,2%, mientras que un 32,6% de los pacientes sin eventos se reclasificaron al grupo de bajo riesgo, ambos significativamente ($p=0,034$ y $p=0,001$, respectivamente).

Tabla 29. Análisis de la reclasificación de cada modelo según el CNRI.

Modelos	NRI (%)	(IC 95%)	p
Modelo 1	27,7	(-0,076-0,630)	0,121
Modelo 2	62,2	(0,146-1,099)	0,010
Modelo 3	64,9	(0,213-1,084)	0,003
Modelo 4	65,9	(0,231-1,087)	0,002
Modelo 5	78,8	(0,317-1,259)	0,001

NRI: índice clínico de reclasificación neta.

VI.-DISCUSIÓN

OBJETIVO 1. NIVELES SÉRICOS DE LOS DIFERENTES BIOMARCADORES EN EL SCASEST CON TROPONINA NEGATIVA.

VI.1.1.1.-Datos demográficos y clínicos de la población a estudio.

La población incluida en nuestro estudio es representativa de la población con SCASEST que es atendida en la práctica clínica habitual en nuestro centro. Las características de los pacientes son muy similares a las presentadas en los últimos registros sobre SCASEST de ámbito nacional (167) y europeo (53). Los datos nacionales del registro MASCARA (167), y la última publicación de datos del European Heart Survey (EHS-II) (53) en SCASEST fueron de una media de edad de 69 y 66 años, con una proporción del sexo femenino del 31,0% y 33,0%, respectivamente. Del mismo modo, si atendemos a los datos de los ensayos clínicos realizados con esta población en los últimos años, observamos que la edad media es de 64 años y la proporción del sexo femenino de 35.1% en el ensayo clínico Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndrome (MERLIN-TIMI 36) (82). Estas cifras son similares a las registradas en nuestro estudio, con una edad de 63,7 años y un 34,0% de sujetos con género femenino. Como se observa en estos datos, dentro de la cardiopatía isquémica, el SCASEST es una enfermedad predominante de sujetos varones en torno a la sexta década de vida.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, los porcentajes de pacientes también son similares, como se detalla a continuación:

- a) Hipertensión arterial: En nuestra población se registró un 70,3%, porcentaje algo superior a ambos registros (MASCARA: 65,7% y EHS-II: 64,4%), pero semejantes a los descritos en el ensayo MERLIN-TIMI 36

(74,6%). Destacar el mayor porcentaje de hipertensos entre los pacientes con cardiopatía (SCASEST y controles con cardiopatía isquémica estable) respecto al grupo de control sanos ($p=0,026$ y $p=0,017$).

b) Dislipemia: Los datos obtenidos en nuestra población con un 61,8% son superiores a ambos registros (51,9% en ambos), aunque próximos a los descritos en el ensayo MERLIN-TIMI 36 (67,9%). Dentro de nuestra serie, no se encontraron diferencias significativas en comparación al porcentaje de dislipémicos en ambos grupos de control (control C.isq: $p=0,606$ y control sano: $p=0,618$).

c) Diabetes Mellitus: La prevalencia de diabéticos (31,6%) fue similar a la comunicada en el registro MASCARA y estudio MERLIN-TIMI 36 (35,5% y 32,4% respectivamente), y ligeramente superior al registro EHS-II (26,7%). Los datos registrados por el grupo control de cardiopatía isquémica de nuestra población fueron superiores (42,4%), y aunque sin diferencias significativas en comparación con el grupo de pacientes de SCASEST ($p=0,219$), sí mostró una tendencia a presentar mayor porcentaje de diabéticos en comparación al grupo de control sano ($p=0,056$). No hubo diferencias significativas entre el grupo SCASEST y control sano ($p=0,195$).

d) Tabaquismo: Los datos obtenidos en nuestra población (22,6%) son similares a los observados tanto en los registros MASCARA (18,1%) y el EHS-II (28,0%) como en el ensayo MERLIN-TIMI 36 (25,0%). Por otra parte, en nuestra población, se obtuvo una diferencia sustancial y estadísticamente significativa, con el porcentaje de fumadores activos en el grupo control con cardiopatía isquémica estable (51,5%, $p<0,0001$),

quedando el porcentaje en el grupo de control sanos similar al grupo de SCASEST (17,2%, p=0,510).

Como se puede observar, los factores de riesgo cardiovascular denominados clásicos para cardiopatía isquémica continúan presentando una prevalencia alta dentro de las poblaciones de pacientes diagnosticados de SCA. Teniendo en cuenta ambos registros, el perfil de los pacientes que ingresan con diagnóstico de SCASEST con troponina negativa en cuanto a género, edad y factores de riesgo cardiovascular es muy similar, a excepción de la dislipemia cuya prevalencia es superior, aunque próxima a la comunicada por el estudio MERLIN-TIMI 36.

VI.1.1.1.2.-Enfermedad cardiovascular previa en el grupo de pacientes con SCASEST.

Según los registros, los antecedentes de cardiopatía isquémica mostrados por los pacientes con este síndrome presentan tasas parecidas en cuanto a la prevalencia de IAM previo (MASCARA 31,8%; EHS-II 29,3%), así como de terapias de revascularización, aunque comparativamente algo menores en el registro EHS-II. En nuestra población, registramos un 21,7% de ICP y un 6,7% con CRC, cuyo porcentaje combinado es similar al registro MASCARA y MERLIN-TIMI 36 (28,4%, 27,1% y 26,6%, respectivamente).

VI.1.1.1.3.-Estenosis coronaria previa.

La presencia de una estenosis coronaria previa al ingreso $\geq 50\%$ tiene no sólo importancia clínica, sino también pronóstica (163). Tanto en los registros antes nombrados como en la mayoría de ensayos clínicos relacionados no comunican su

prevalencia en las poblaciones estudiadas. En nuestra población el 25,4% de los pacientes ingresados presentaron una estenosis $\geq 50\%$.

VI.1.1.1.4.-Cambios electrocardiográficos.

Los cambios electrocardiográficos basados en el descenso del segmento ST $\geq 0,5$ mm junto con el dolor torácico anginoso que se resuelven cuando el paciente se encuentra asintomático, presenta alta evidencia de isquemia miocárdica y por lo tanto de enfermedad significativa en las arterias coronarias. En el estudio Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRIM-PLUS) (168), los pacientes que ingresaron con un descenso del segmento ST (≥ 2 mm ó < 2 mm) presentaron mayor prevalencia de enfermedad severa de los tres vasos coronarios que aquellos sin desviación del segmento ST (65,6%, 44,3% y 23,9%, respectivamente) en pacientes de moderado-bajo riesgo (escala TIMI <5). En el registro MASCARA, aproximadamente el 50,0% de los pacientes mostraban un descenso del segmento ST $>0,5$ mm, mientras que en nuestro estudio se registró una proporción de un 17,9% de los pacientes. Esta diferencia podría deberse a la presencia de un 69,0% de los pacientes con marcadores de necrosis miocárdica elevados en el registro MASCARA, y por tanto, pacientes de mayor riesgo que nuestra población. En el registro GRACE (169) el 32,0% de los pacientes mostraban dicha alteración electrocardiográfica. Yan y colaboradores (79) a partir del registro de SCA de Canadá (Canadian ACS II Registry) registraron una proporción similar a nuestros datos (26,1%) en 1.728 pacientes con SCASEST.

Otros cambios cambios en el ECG sugerentes de isquemia miocárdica como la inversión de las ondas T, no fue comunicada en este tipo de registros (MASCARA,

EHS-II y GRACE). En nuestra población, se registró en un 8,5% de los pacientes, similar a los publicados por el grupo de Sanchís en pacientes con SCASEST y troponina negativa (170, 171). Otro tipo de alteraciones del ECG descrito en el SCA es el llamado ECG indeterminado o no válido, definido generalmente por bloqueos de rama (izquierda o derecha) ya conocidos, presencia de ritmos estimulados por marcapasos o hipertrofias severas del ventrículo izquierdo en el ECG. En el registro MASCARA y EHS-II alcanzaron una prevalencia del 5,5% y 5,0%, respectivamente, mientras en nuestro estudio, sólo fue del 2,8% coincidiendo con el 3,0% en el estudio de Sanchis en pacientes troponinas negativas (170). Este grupo presenta una tasa de eventos mayor que los pacientes con SCASEST y, en algunas series como el EHS-II, mayor incluso que los pacientes con SCACEST (10,8% vs 9,1%).

Por último, registramos un 70,8% de pacientes que ingresó con un ECG normal, hecho que en los actuales registros se incluye dentro del SCASEST. Estudios previos mostraron que hasta un 7,0% de estos pacientes con ECG normal, presentan un infarto de miocárdio o muerte (172). En el registro español MASCARA, el 48,2% no presentaron cambios en el ECG. Probablemente, nuestro mayor porcentaje se deba a la selección de un grupo de menor riesgo, troponinas negativas, dentro de los registros de SCASEST.

VI.1.1.1.5.-Síntomas anginosos severos.

Del mismo modo que la estenosis coronaria previa, los síntomas anginosos severos tienen tanto importancia clínica como pronóstica (163). La prevalencia de los mismos tampoco son informados en todos los registros y ensayos clínicos. En nuestra población, el 31,6% de los pacientes ingresaron presentando síntomas de esta índole. Este dato es

interesante puesto que refleja la severidad de la presentación de este síndrome por una proporción no despreciable de los pacientes. Yan y colaboradores registraron en pacientes con SCASEST, a partir del registro canadiense ACS-II , una proporción superior a nuestra serie (48,1%) probablemente porque más de la mitad de los pacientes presentaba biomarcadores cardiacos elevados.

VI.1.1.1.6.-Uso de aspirina en los 7 días previos al ingreso.

El uso de aspirina en los 7 días previos al ingreso es una variable extraída de la escala de riesgo TIMI y no es común en los demás registros. No obstante, algunos de estos registros documentan el uso de aspirina previamente al ingreso, pero sin especificar el tiempo del tratamiento, lo que podríamos aproximar a la definición de la variable de la escala TIMI. En el registro MASCARA y GRACE, el 40,8% y 43,4% de los pacientes tomaban este tratamiento previamente al ingreso. En nuestro estudio el 49,5% de los pacientes tomaron aspirina en los 7 días previos al ingreso, coincidiendo con lo informado en el registro canadiense ACS II (53,3%) (79).

VI.1.1.1.7.-Puntuación de riesgo TIMI.

Con la finalidad de estratificar el riesgo presentado por nuestra población, antes de análisis posteriores, utilizamos la escala TIMI, obteniendo un perfil de riesgo que se detalla en la **tabla 2** y en la **figura 15**. Como podemos observar, la mayoría de los pacientes incluidos presentaron un riesgo bajo según dicha escala (69,7%), y el resto de pacientes presentaron un riesgo moderado.

En la actualidad la escala de riesgo TIMI en el SCASEST aunque es la más utilizada globalmente dada su sencillez, no presenta la exactitud para la predicción de riesgo

mostrada por otras escalas de riesgo más recientes en el SCASEST como la escala GRACE (173) o PURSUIT (174). Yan y colaboradores (79), compararon la exactitud de predicción de la mortalidad a un año en pacientes con SCASEST, extraídos del registro de SCA canadiense. Estos demostraron como el estadístico c más bajo en esta población fue el presentado por la escala de riesgo TIMI, comparado con la escala GRACE y PURSUIT (0,69 vs 0,79 y 0,77, respectivamente). Del mismo modo, D'Ascenzo y colaboradores (175) en un estudio retrospectivo en PubMed de todos los estudios con escalas de riesgo en SCASEST (18 estudios con 56.560 pacientes y 18 cohortes validadas con 56.673 pacientes) concluyeron, con un análisis agrupado de todos los estudios validados, que las escalas de riesgo TIMI y GRACE eran las que hasta ahora más ampliamente habían sido estudiados, siendo el rendimiento mayor en la escala GRACE [TIMI (estadístico c: 0,54 y 0,67 a corto y medio plazo); GRACE (estadístico c: 0,83 y 0,80 a corto y medio plazo)]. Por lo tanto, a la vista de estos datos, el uso único de la escala de riesgo TIMI en nuestro trabajo, podría infraestimar el riesgo otorgado a los sujetos estudiados, pudiendo haberse mejorado la definición del riesgo contrastando el cálculo de riesgo con alguna de estas otras escalas que, aunque con un uso más complejo, son más precisas a la hora de definir el riesgo de pacientes con SCASEST.

VI.1.1.1.8.-Manejo invasivo de los pacientes con SCASEST.

Al 51,4% de los pacientes incluidos en nuestro trabajo se les realizó una angiografía diagnóstica, cifra algo inferior a la comunicada por el registro nacional MASCARA y el EHS-II (63,2% y 62,9%, respectivamente). Como se puede observar en estas cifras, la tendencia actual en el manejo, es la realización de una angiografía en la mayoría de los casos para realizar algún tipo de revascularización (predominantemente percutánea),

tanto en alto riesgo como en moderado riesgo de presentación del SCASEST. También queda reflejado la menor proporción de pacientes revascularizados en nuestro estudio respecto a estos registros (34,6% vs 40,7% y 44,5%, repectivamente). Por tanto, la diferencia con respecto a nuestros datos puede ser explicada porque nuestra población es mayoritariamente de bajo riesgo (casi 70.0%), ya que debido al objetivo del estudio los pacientes de alto riesgo fueron excluidos.

Con todos estos datos podemos concluir que el grupo de pacientes incluidos en nuestro estudios, es comparable a los registros que reflejan la situación real en la presentación y manejo del SCASEST. Las diferencias encontradas, son explicables principalmente por ser un grupo seleccionado (troponinas negativas), y según la escala TIMI, en principio, de menor riesgo que la población general de SCASEST.

VI.1.1.2.-Niveles séricos de los biomarcadores en los sujetos a estudio.

Comparación con los grupos control.

VI.1.1.2.1.-Marcadores de inflamación.

Desde hace más de 20 años, han aparecido en la literatura los estudios caso-control en relación a los niveles de IL-6 en los pacientes con SCA (176). Ikeda y colaboradores (176), observaron que los niveles de IL-6 en pacientes con angina inestable (AI) eran significativamente más altos que en pacientes con cardiopatía isquémica estable (AE) o controles sanos. Yamashita y colaboradores (177), en un trabajo realizado entre pacientes con cardiopatía y controles sanos, analizan los niveles de IL-6 y PCRus en pacientes diagnosticados de AI, AE y controles sanos. En dicho trabajo, se observa como la concentración de IL-6 y PCRus es significativamente mayor en AI respecto a los pacientes con AE y controles sanos. Asimismo en SCA, Oudi y colaboradores (178)

demuestran como existen niveles aumentados de IL-6 y PCRus en pacientes con SCA frente a un grupo control sano. Además en dicho estudio, determinan la distribución de los niveles de IL-6 y PCRus en función del número de arterias coronarias lesionadas en los pacientes con SCA. Los autores muestran como los niveles de IL-6 y PCRus difieren significativamente de acuerdo al número de vasos enfermos. Los pacientes con tres vasos enfermos presentaban mayores niveles de IL-6 y PCRus comparados con aquellos con dos o un vaso enfermo. Coincidiendo con estos trabajos, nuestro estudio demuestra como los pacientes con SCASEST y troponina negativa presentan niveles aumentados de IL-6 con respecto a controles tanto con cardiopatía isquémica estable como controles sanos (ver **figura 16**).

En cuanto a la PCRus, nuestra población de pacientes con SCASEST y troponina negativa presenta niveles elevados de PCRus respecto a ambos grupos de controles (ver **figura 17**). Estos datos están en consonancia con los trabajos de Yamashita y Oudi comentados anteriormente (177, 178) , así como el presentado por Ge y colaboradores (179).

En el estado de un SCA, los biomarcadores inflamatorios no sólo reflejan el proceso de cambios patológicos de la placa de ateroma, así como, el desarrollo de la misma, sino que podrían revelar la inestabilidad de la placa, y por tanto, la ocurrencia de eventos cardiovasculares. Ambas moléculas, IL-6 y PCRus, muestran que la inflamación juega un papel importante en la aterosclerosis coronaria y en el desarrollo de un SCA en pacientes con SCASEST y troponina negativa. Se conoce que la IL-6, citoquina con una actividad proinflamatoria demostrada, es un regulador de la PCR y tiene un papel clave en la iniciación de la inflamación (178), y en nuestros datos observamos como las diferencias de concentración entre el grupo patológico a estudio y ambos grupos de

control (ver **figura 16 y 17**) son mayores en los niveles de IL-6 ($p < 0,0001$ en ambos). Por tanto, pensamos que la IL-6 en los pacientes con SCASEST y troponina T estándar negativa sería el primer marcador que responde dentro del sistema inflamatorio implicado en la inestabilidad de la placa, y la menor concentración de PCRus podría deberse a que no ha dado tiempo a elevarse en el SCA. Dentro de los efectos de la PCR, como hemos descrito en el capítulo de introducción, está la de estimular la expresión de moléculas de adhesión celular, factor tisular, disminuir la expresión y biodisponibilidad del óxido nítrico, reclutamiento de monocitos en la pared arterial (86), en definitiva, en la progresión de la lesión aterosclerótica.

VI.1.1.2.2.-Marcadores de angiogénesis.

Los estudios caso-control en relación a los niveles de PIGF se han centrado en diferentes procesos patológicos, principalmente en el cáncer y preeclampsia. Sin embargo, en el campo de la aterotrombosis, a pesar del creciente reconocimiento de la implicación del proceso angiogénico en su fisiopatología, son pocos los trabajos realizados en cardiopatía isquémica. Este estudio, firmado por Nakamura y colaboradores (180), analizan los niveles de PIGF en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y controles sanos. En este estudio se observa que no hay diferencias significativas en los niveles de PIGF entre los pacientes con cardiopatía isquémica y los sujetos control. Ellos si constataron que los niveles aumentaban significativamente de acuerdo a la severidad de la insuficiencia cardiaca. En un trabajo presentado por Lu y colaboradores (105) en pacientes con SCASEST analizando los niveles de PIGF y sFlt-1, demuestran que no existen diferencias significativas en los niveles de PIGF y sFlt-1 entre los pacientes con AI e infarto miocárdico sin elevación del segmento ST (IMSEST) ($p=0,41$ y $p=0,35$, respectivamente). En ese mismo estudio, examinaron la

morfología de las placas de ateroma, concluyendo que el grupo de pacientes con placas vulnerables tenían niveles elevados de PIGF y sFlt-1 respecto al grupo de placas estables. En el mismo, demostraron que sólo PIGF fue predictor independiente de placa vulnerable, sugiriendo que la neovascularización en la placa, está estrechamente relacionada al progreso e insuficiencia microvascular de la placa de ateroma y puede inducir a la ruptura hemorrágica de la misma y trombosis, y consecuentemente, a eventos adversos. El análisis de los niveles de PIGF en nuestra población a estudio, demuestra como los pacientes con SCASEST y troponina negativa no presentan diferencias significativas entre los tres grupos ($p=0,472$). Otros estudios que estudiaron otras moléculas angiogénicas como la angiogenina sí que mostraron diferencias significativas al compararlo con controles con cardiopatía isquémica estable y sujetos sanos (46), probablemente estos hallazgos se deben a los pacientes en este estudio son de mayor riesgo que nuestros pacientes, como consecuencia un casi 50,0% de pacientes con troponina elevada. Por tanto, nuestros pacientes son de menor riesgo, y sin mucha inestabilidad en la placa.

Con respecto a los niveles hallados de sFlt-1 en nuestro estudio, y en contraste con estudios previos, éstos no mostraron diferencias significativas entre los distintos grupos a estudio ($p=0,596$). En un trabajo realizado en pacientes con SCA (IAM y SCASEST) sometidos a ICP de urgencia, firmado por Kapur y colaboradores (181), analizaron los niveles de sFlt-1 en estos pacientes comparándolos con sujetos sanos. Estos, mostraron que tanto los pacientes con AIM como los SCASEST (AI/IMSEST) presentaban mayores niveles de sFlt-1 en comparación a los sujetos sanos. Ellos también demuestran entre los pacientes con SCA, que aquellos diagnosticados de IAM presentan mayor concentración de sFlt-1. Onoue y colaboradores (182), también analizaron los niveles de

sFlt-1 en pacientes con IAM y sujetos sanos. Ellos mostraron que los niveles en pacientes con IAM eran significativamente más altos que los sujetos control. El tipo de paciente descrito en estos trabajos es de muy alto riesgo, todos fueron sometidos a ICP de urgencia en el primer trabajo y pacientes con SCACEST en el segundo, por lo que nuestros pacientes en comparación a estos presentan un menor riesgo. Esta hipótesis está apoyada por el trabajo presentado por Hochholzer y colaboradores (106). En el mismo, analizaron los niveles de sFlt-1 de acuerdo al diagnóstico final de la población del estudio Advantageous Predictor of Acute Coronary Syndrome Evaluation (APACE), donde los pacientes incluidos presentaban síntomas sugestivos de isquemia cardiaca. 39 pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST), 93 con IMSEST, 119 AI y 512 pacientes sin diagnóstico final de SCA fueron incluidos. Los autores demostraron que los pacientes con infarto de miocardio (n=132, IMEST y IMSEST) presentan niveles elevados de sFlt-1 con respecto a los pacientes sin infarto (n=631, AI y pacientes sin SCA), y además, no encontraron diferencias significativas entre los pacientes con AI y pacientes sin diagnóstico final de SCA.

La angiogénesis, se ha relacionado previamente con el proceso aterosclerótico, principalmente en el desarrollo de microvasos desde vasa vasorum hacia el core de la placa aterosclerótica (12). Estos vasos presentan una pared de un espesor fino y está compuesta por una estructura discontinua de células endoteliales sin soporte de células musculares lisas (183). Esta característica, confiere a estos vasos una fragilidad grande con tendencia a la ruptura, provocando una hemorragia intraplaca. La hemorragia intraplaca y la ruptura de la cápsula fibrosa que determinan la producción de un SCA, han sido asociados con una densidad de microvasos aumentada, como se describe en el trabajo de Moreno (184). En este sentido, el PIGF se ha propuesto como el principal

marcador de inestabilidad de la placa aterosclerótica, el cual es el denominador común fisiológico de la formación de trombos en las arterias coronarias y desarrollo de SCA (101). Los efectos descritos al PIGF son inducir la adhesión y agregación de monocitos, la ruptura de la capa fibrosa a través de enzimas producidas por macrófagos, hemorragia de la placa mediante la neovascularización, y la trombosis por promover la secreción del factor tisular (105). En cuanto a la principal función asociada al sFlt-1 es la regulación de la formación de los neovasos (108).

VI.1.1.2.3.-Marcador del estrés endógeno.

Los estudios observacionales en relación a los niveles de copeptina se han centrado en el diagnóstico del IAM. En la literatura científica encontramos trabajos como el propuesto por Khan y colaboradores (128), donde compararon los niveles de copeptina en pacientes con IAM (n=980) y un grupo control sano (n=700). Ellos demuestran que los pacientes con IAM presentan niveles más elevados que los sujetos sanos. La mayoría de los trabajos, concluyen que la copeptina en combinación con la determinación de la troponina presentan un valor predictivo negativo bastante atractivo, por tanto, justifican su uso junto a la troponina para descartar el infarto de miocardio (124, 125, 185). Se encuentran pocos trabajos estudiando esta molécula en los pacientes SCASEST. En uno de estos, Narayan y colaboradores (186) en 754 pacientes con IMSEST analizaron los niveles de copeptina, comparándolos con un grupo de sujetos sanos (n=123). Los autores demuestran que los pacientes con IMSEST presentan niveles elevados de este parámetro con respecto al grupo control sano. En nuestra población, hemos encontrado que los pacientes con cardiopatía isquémica, tanto SCASEST y troponina negativa como el grupo control de cardiopatía isquémica estable, presentaban mayor concentración de copeptina respecto al grupo de control sano (ver

figura 18). Por tanto, nuestros datos están en consonancia con los trabajos descritos anteriormente en pacientes con SCA. Sin embargo, Karakas y colaboradores (127) demostraron que la concentración de copeptina no fue significativamente mayor en pacientes con SCA que en pacientes sin SCA, todos ellos troponinas negativa ($<0,035$ $\mu\text{g/L}$). Una posible explicación sería que los pacientes SCA en el trabajo presentado por Karakas además de presentar troponina negativa ($<0,035$ $\mu\text{g/L}$) tenían un ECG normal, y por tanto, la población estudiada es de menor riesgo comparándola a nuestra población, con un casi 18,0% de pacientes con descenso del segmento ST.

Varias publicaciones describen la evolución de los niveles de copeptina a lo largo del tiempo después de un IAM, mostrando que tras la elevación inicial (0-4 horas) en las primeras horas, los niveles van disminuyendo (vida media entre 5-10 horas tras los síntomas) (125). Nosotros, no hemos encontrado diferencias entre los SCASEST con troponina negativa (fase aguda) y el grupo control de cardiopatía estable, coincidiendo con los resultados mostrados en otros trabajos (187).

VI.1.1.2.4.-Marcador de estrés de la pared ventricular.

Los niveles hallados de NT-proBNP fueron significativamente mayores en los pacientes con cardiopatía isquémica, tanto en los pacientes con SCASEST y troponina negativa como en los controles con cardiopatía estable, en comparación al grupo de control sano (ver **figura 19**). Khan y colaboradores (188) en un trabajo en SCA (IMEST y IMSEST) concluyeron que los niveles de NT-proBNP eran significativamente elevados en pacientes con infarto de miocardio comparados a un grupo de control sano. En un trabajo en SCA, firmado por Palazzuoli y colaboradores (189), también mostraron que los niveles del BNP en el grupo de AI eran significativamente mayor que

en el grupo control sano. Sin embargo, en este mismo trabajo, los pacientes con AE presentaban valores muy bajos de BNP, mostrando diferencias significativas con respecto a los pacientes con AI, pero no con los sujetos sanos. Estos datos son contrarios a los nuestros, pero debido a que en el trabajo no se informa de las características clínicas de estos pacientes con angina estable no podemos conocer una posible explicación. En consonancia a nuestros datos, Masaki y Weber (190, 191) demostraron que los niveles de NT-proBNP eran significativamente mayores en pacientes con cardiopatía isquémica estable en comparación con pacientes sin enfermedad coronaria.

VI.1.1.2.5.-Marcador de disfunción renal.

En la literatura, hemos encontrado pocos estudios caso-control analizando la eTFG en SCA respecto a controles sanos. El trabajo presentado por Chien y colaboradores (192) mostró como existían diferencias significativas entre pacientes con SCA y controles sanos. En nuestro estudio, los pacientes con SCASEST y troponina negativa también mostraron una eTFG menor que los sujetos del grupo control sano, y una tendencia no significativa en comparación al grupo de control con cardiopatía isquémica estable (ver **figura 20**).

VI.1.1.2.6.-Parámetros hematológicos.

En cuanto a los niveles de los parámetros hematológicos hallados en nuestro estudio, a excepción del recuento leucocitario, el resto de parámetros no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos a estudio (ver **tabla 3**). Resultados similares son presentados en el trabajo anteriormente comentado firmado por Kapur (181), donde no se muestran diferencias significativas en los niveles de hemoglobina y

recuento plaquetario entre los diferentes grupos a estudio. El recuento leucocitario, presentó niveles elevados en los pacientes con cardiopatía isquémica, tanto el grupo estudio como los controles con cardiopatía isquémica estable, respecto a los sujetos del grupo de control sano (ver **figura 21**). El trabajo anteriormente presentado por Ge y colaboradores (179) presentan resultados similares a los expuestos en nuestro trabajo.

VI.1.2.-Niveles de los biomarcadores en función de las características clínicas y demográficas en pacientes con SCASEST. Correlaciones de cada biomarcador con el resto de parámetros de laboratorio.

VI.1.2.1.-Comportamiento de los biomarcadores.

En el análisis de los marcadores de inflamación, se obtuvieron niveles más elevados de IL-6 en pacientes mayores de 65 años, hipertensos y en pacientes no fumadores, mientras los niveles de PCRus no mostraron diferencias significativas (ver **tabla 4 y 6**). En cuanto a la IL-6, estudios como el FRISC II (40) en pacientes con SCASEST también demostraron que aquellos con niveles elevados de IL-6 tenían más edad, aunque también determinaron que estos mostraban cambios ECG al ingreso, eran diabéticos y presentaron síntomas anginosos. Por otro lado, no podemos afirmar que los niveles de PCRus no se vean afectados por ninguna de las variables clínicas y demográficas estudiadas, puesto que no podemos descartar que nuestra población no tenga potencia estadística suficiente para analizar estas asociaciones.

Respecto a los marcadores de angiogénesis analizados, ambos biomarcadores mostraron niveles elevados en pacientes mayores de 65 años y en aquellos con un descenso del segmento ST en el ECG al ingreso (ver **tabla 8 y 10**). Otros factores angiogénicos como la angiogenina han mostrado esta correlación entre los niveles y la

edad en sujetos sanos (193). Los pacientes de edad avanzada presentan un tipo de placa de ateroma más difuso, y con una situación paulatina de isquemia intraplaca debido al crecimiento de la ésta a lo largo de la vida del individuo. Por lo tanto, esto probablemente determina que aumente la neovascularización en la placa, observando este aumento en los marcadores de la angiogénesis en estos sujetos. El descenso del ST en el ECG al ingreso nos indica una situación de isquemia miocárdica más severa, y podría explicar el aumento de los marcadores de angiogénesis, ya que como hemos comentado son marcadores de inestabilidad de la placa.

En cuanto a los niveles de copeptina, nuestro análisis muestra que estos fueron más altos en los pacientes de sexo masculino (ver **tabla 12**). Estos datos no coinciden con los trabajos anteriores como los presentados por Von y Narayan, donde no encontraron diferencias con el sexo, aunque en el primer trabajo si encontraron niveles aumentados en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica (186, 187). Estos datos contradictorios podrían ser explicados por las diferencias en los grupos de pacientes incluidos en cada estudio, ambos incluían pacientes con infarto de miocardio.

En cuanto al comportamiento de los niveles de NT-proBNP, estos estaban aumentados en pacientes mayores de 65 años, no fumadores, con estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, que usaron aspirina ≤ 7 días, con un descenso del ST al ingreso, así como en aquellos con antecedentes de cardiopatía isquémica (ver **tabla 14**). La relación con la edad puede reflejar alteraciones funcionales y estructurales (hipertrofia) preclínicas como consecuencia de la edad avanzada (194). Presentar antecedentes de cardiopatía isquémica o estenosis coronaria previa $\geq 50\%$ podría determinar una isquemia subclínica que provocaría una situación de estrés continua en la pared del miocardio. Del mismo modo, un descenso del ST al ingreso nos indica una situación de isquemia

miocárdica más marcada que provoca el principal estímulo para la síntesis y secreción de esta molécula, el estrés de la pared miocárdica.

En el análisis de la estimación de la tasa de filtración glomerular, marcador de disfunción renal, obtuvimos una menor eTFG en pacientes mayores de 65 años, hipertensos, no fumadores, con estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, que usaron aspirina ≤ 7 días y en aquellos con antecedentes de cardiopatía isquémica (ver **tabla 16**). Estos resultados se podrían explicar como consecuencia de la alteración funcional y estructural a nivel miocárdico debido a esas situaciones (hipertensión, edad avanzada, estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, etc). Estas alteraciones, ocasionan un aumento en la sobrecarga de la pared miocárdica que provocarían a la larga ese descenso de la tasa de filtración glomerular.

El comportamiento de los parámetros hematológicos en los pacientes con SCASEST y troponina negativa muestra que sólo el VPM no mostró diferencias significativas entre las variables clínicas y demográficas analizadas, en consonancia con otros trabajos que tampoco encontraron diferencias entre las variables analizadas (195). Los niveles de hemoglobina, fueron menores en pacientes mayores de 65 años, de sexo femenino, hipertensos, dislipémicos, no fumadores, que usaron aspirina ≤ 7 días y con antecedentes de cardiopatía isquémica (ver **tabla 18**). Una explicación de estos resultados podría ser que la edad avanzada suele ir acompañada de anemias carenciales (ferropénica, megaloblásticas) y hematopoyesis ineficaz, y los antecedentes de cardiopatía isquémica, hipertensión y dislipemia dan lugar a un estado proinflamatorio originando la anemia típica de las enfermedades crónicas.

El recuento leucocitario, sólo mostró niveles más elevados en menores 65 años y fumadores. Del mismo modo, el recuento plaquetario fue más alto en pacientes menores de 65 años, de sexo femenino, hipertensos y que no se sometieron a revascularización. Los recuentos celulares menores en pacientes mayores de 65 años se pueden explicar como consecuencia de la aparición de una hematopoyesis ineficaz debido al envejecimiento del tejido hematopoyético, traducándose por tanto en citopenias (anemia, trombocitopenia y leucopenia).

Por último, en el análisis del ADE, observamos un mayor porcentaje en los pacientes hipertensos, en los que usaron aspirina ≤ 7 días, con antecedentes de cardiopatía isquémica, y en los que no se sometieron a ACTP. Algunos de estos resultados han sido informados en otros trabajos (143). La reactividad de la médula ósea en un intento equilibrar el desajuste entre el suministro y demanda de oxígeno en pacientes con hipertensión y en aquellos que presentaron antecedentes de cardiopatía isquémica podrían explicar el mayor porcentaje de ADE.

VI.1.2.2.-Correlaciones entre los biomarcadores y variables cuantitativas.

La edad, se correlacionó de forma significativa con todos los biomarcadores analizados, a excepción de los niveles de PCRus, coceptina y VPM (ver **tabla 7 y 13**). Esta correlación con la edad, ha sido observada en otros trabajos (196). La correlación positiva y negativa más significativa fue con la NT-proBNP y eTFG, respectivamente (ver **tabla 15 y 17**).

En cuanto a la escala TIMI, observamos que la mayoría de los biomarcadores mostraban una leve correlación significativa, excepción del PIGF, coceptina, sFlt-1, VPM, recuento leucocitario, plaquetario y ADE que no mostraron una correlación

significativa con dicha escala. Esta ausencia o débil correlación de los biomarcadores con la escala TIMI, podría representar que la información pronóstica que puedan aportar cada uno de los biomarcadores, en el análisis posterior que se ha llevado a cabo, es adicional a la información pronóstica aportada por las determinaciones “clásicas”, representadas por las variables de la escala TIMI.

Más interesante es el hallazgo de la correlación de los niveles de los diferentes biomarcadores analizados entre ellos (ver **tabla 5, 7, 9, 11 13, 15 y 17**). Esta correlación positiva hallada entre ellos, a excepción con la encontrada con la eTFG, puede significar el reflejo de la interacción de los diferentes sistemas explorados en la fisiopatología de este complejo síndrome. De esta manera, podemos explicar estas correlaciones como que mayores activaciones del sistema inflamatorio, producen una inestabilidad en la placa de ateroma mediante activación del sistema de angiogénesis y por tanto una paulatina sobrecarga del volumen ventricular y disminución de la función renal. La IL-6 presenta la mayor correlación significativa tanto con la PCRus y PIGF, y a su vez, la PCRus se correlaciona con el PIGF (ver **tabla 5 y 7**). El PIGF, a excepción de las correlaciones anteriores, la siguiente mejor correlación la hace con el NT-proBNP y en menor grado con la eTFG, mostrando la continuación de nuestra pequeña explicación a los hallazgos de los análisis de correlación. Algunas de estas correlaciones ha sido observada por otros grupos científicos (177). Pese a lo comentado, existen otras explicaciones a estos hallazgos, como que el aumento de respuesta inflamatoria observada en vez de formar parte de la fisiopatología, sea una mera respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por el proceso agudo en el momento del evento durante el ingreso del paciente.

Si bien todos estos datos orientan a la interacción de los sistemas en la fisiopatología del SCASEST con troponina negativa, no podemos obtener conclusiones más allá del mero hecho de que los niveles de estos biomarcadores correlacionan, puesto que no es objetivo del presente estudio. Además, en el caso de algunos biomarcadores, su papel concreto dentro de la fisiopatología del síndrome aún se encuentra bajo estudio.

OBJETIVO 2. IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS DIFERENTES BIOMARCADORES Y PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS.

VI.2.1.-Estudio longitudinal. Características de los pacientes con eventos clínicos.

En el presente trabajo, el seguimiento a los 6 meses realizado a los pacientes con SCASEST y troponina negativa se completó en el 98,1% de estos, siendo similar a lo informado en otros trabajos en esta población (172). La tasa de eventos fue del 13,5% (ver **figura 22**). Estos datos son algo superiores a los descritos en otros trabajos en pacientes con SCASEST y troponina negativa (172, 197). Sanchís y colaboradores, informaron una tasa de eventos a corto plazo del 5,4% a los 14 días, y del 7,7% a los 30 días de seguimiento, mientras que a largo plazo la tasa de eventos 6,7% a un año (sólo incluía muerte y IAM), y de 19,0% a los 26 meses de seguimiento. Varios son los motivos que podrían explicar la tasa de eventos observada en nuestro estudio. En primer lugar, los pacientes incluidos por el grupo de Sanchís eran pacientes con troponina negativa y con un ECG no diagnóstico al ingreso, por lo tanto, el casi 18,0% de pacientes con un descenso del segmento ST en nuestra población de troponinas negativa, la hacen una población de “mayor riesgo”, ya que como demostraron en el subestudio FRISC II, un descenso del segmento ST en el ECG inicial identificaba pacientes de riesgo moderado-alto, los cuales se beneficiarían de una revascularización temprana (198). En segundo lugar, nuestro seguimiento es a medio plazo, y por lo tanto la tasa de eventos es intermedia a las descritas por Sanchís. Y por último, Sanchís no registró a los pacientes que presentaron una angina inestable e ICC durante el seguimiento, a diferencia de nuestro trabajo. Todo esto explicaría la mayor tasa de eventos en nuestra población. En conjunto, todos estos datos sugieren que nuestro grupo a estudio contiene pacientes de alto riesgo cuya identificación se demanda.

En el análisis posterior de los pacientes que experimentaron eventos clínicos, se observa que éstos presentan una mayor puntuación en la escala TIMI, han tenido antecedentes con cardiopatía isquémica y presentan una estenosis coronaria previa $\geq 50\%$ (ver **tabla 19**). Algunos de estos resultados se han obtenido en otros trabajos en pacientes con SCASEST (100, 199).

VI.2.2.-Puntos de corte de los biomarcadores.

Los biomarcadores analizados no muestran puntos de corte consistentes en los estudios realizados, a diferencia de la troponina, por lo que no existen cifras consensuadas para su uso. El primordial problema es, que en función de la definición del objetivo final, los puntos de corte podrían variar, sin poder llegar actualmente a un estándar para su uso. No obstante, casi todos los trabajos analizan el objetivo combinado de eventos clínicos (muerte de causa cardiovascular, reinfarto, revascularización), objetivo similar al de nuestro trabajo. Por ejemplo, tanto en el estudio GUSTO-IV (200) como en el trabajo firmado por Molina-Mora y colaboradores (201) se comprobaron que el poder predictor del BNP y NT-proBNP se veía atenuado con el objetivo combinado de muerte, IC y reinfarto con respecto al de muerte e insuficiencia cardíaca. En el caso de la PCR, existen unos puntos de corte más o menos aceptados en cuanto al riesgo cardiovascular, pero siempre y cuando sean medidos fuera de la fase aguda de alguna enfermedad o de un infarto de miocardio, por lo que no pueden ser aplicados en un grupo de pacientes con un SCA (202). En cuanto al resto de biomarcadores tampoco existen unos valores consensuados por los mismos motivos explicados anteriormente.

Por lo tanto, los puntos de corte elegidos en la literatura para estos biomarcadores oscilan y en ocasiones de forma muy marcada. Por ejemplo, Osman y colaboradores (87) revisaron numerosos trabajos que mostraban una correlación entre los niveles aumentados de PCR y el riesgo de eventos cardíacos. Los niveles de PCR tomados como puntos de corte en los diferentes estudios variaron de 3 a 15,5 mg/L. Estos puntos de corte variaron no sólo por los objetivos, si no por las características de la población estudiada y el periodo de seguimiento. Probablemente, existirán biomarcadores que dejen de tener significación pronóstica en el seguimiento a largo plazo, mientras que serán de utilidad en el periodo a corto o medio plazo. Pero a pesar de esta crítica al uso de nuevos biomarcadores en el SCASEST con troponina negativa, sí que es cierto que uno de los enfoques en la búsqueda de puntos de corte en nuevos biomarcadores, es la utilización de los percentiles superiores de los niveles en la población, que puede ser hasta el momento el enfoque más comúnmente utilizado (203). Por lo tanto, se puede concluir que los quintiles y percentil 60 para el ADE calculados utilizados en nuestra población podrían ser al menos reproducibles. Para los niveles de NT-proBNP, encontramos que el desarrollo de una curva ROC definía mejor el riesgo de eventos que la utilización de percentiles, y este enfoque también es determinado para el cálculo de puntos de corte (203). Como especificamos en el capítulo de material y métodos, para los niveles de hemoglobina y eTFG utilizamos la definición de anemia (204) y enfermedad renal (129).

En definitiva, si bien los puntos de corte en estos biomarcadores por el momento no están consensuados por los diferentes grupos científicos, los valores calculados para este estudio son similares a los encontrados en la bibliografía (76, 106, 205, 206) por lo que su análisis podría compararse con ellos y añadir información a la ya publicada.

VI.2.3.-Implicación pronóstica de las variables clínicas.

Dentro de todas las variables clínicas analizadas, sólo la presencia de una estenosis coronaria previa $\geq 50\%$, el uso de aspirina ≥ 7 días y los antecedentes de cardiopatía isquémica se asociaron con la aparición de eventos clínicos a los 6 meses de seguimiento (ver **tabla 20**). El resto de variables incluidas en la escala de riesgo TIMI (cambios electrocardiográficos, síntomas anginosos severos, edad >65 años,..) no mostraron ninguna asociación. Esta ausencia, se podría explicar como consecuencia de las características de nuestra población, que como hemos descrito en apartados anteriores es una población de “menor riesgo” respecto a las poblaciones validadas donde se demostraron su información pronóstica (163, 207). La baja prevalencia en nuestra población de los síntomas anginosos severos y descenso del segmento ST en el ECG inicial (influencia por los criterios de inclusión en el estudio), así como la edad media por debajo de los 65 años (entorno a 64 años) pueden determinar que no consigan la significación estadística en el pronóstico a los 6 meses. Otra causa por la cual el descenso del segmento ST no tiene implicación pronóstica en nuestro trabajo, podría deberse a que nosotros no cuantificamos la extensión del descenso del segmento ST, y como comentamos en el capítulo material-métodos sólo incluimos los descensos del ST ≥ 0.5 mm. Por tanto, como Huynh afirma en su trabajo, sólo los descensos del segmento ST ≥ 2 mm indican un incremento de mortalidad/infarto miocardio a los 6 meses de seguimiento en pacientes con SCASEST y una puntuación en el TIMI menor o igual a 5 (168), con lo cual, nosotros no podemos confirmar que el descenso del segmento ST registrado en nuestros pacientes fuese ≥ 2 mm. Por tanto, claramente la variable cambios en el ECG no tienen suficiente potencia estadística.

No obstante, de las tres variables descritas que mostraron esta asociación con la aparición de eventos clínicos, sólo los antecedentes con cardiopatía isquémica presentaron información pronóstica a los 6 meses después de ajustar con el resto de variables, incluidos los biomarcadores (ver **tabla 20, 21, 22, 23 y 24**). Esta variable no está incluida en ninguna de las escalas de riesgo comentadas en el capítulo de introducción, por tanto, a nuestro entender es una variable a tener en cuenta en la estratificación del riesgo en los pacientes con SCASEST y troponina negativa. Este resultado es apoyado por otros trabajos donde afirman el papel pronóstico a largo plazo de los antecedentes de cardiopatía isquémica (170, 208).

VI.2.4.-Papel pronóstico de los biomarcadores.

En nuestra población, tanto la IL-6, la PCRus y el PIGF demostraron mantener la significación pronóstica (ver **tabla 20, 21 y 22**). Dentro de la cardiopatía isquémica y especialmente los SCASEST, tanto los marcadores inflamatorios como los factores angiogénicos han mostrado implicación en el pronóstico de los pacientes. En el trabajo de Beygui y colaboradores (100) en pacientes con SCASEST de bajo-moderado riesgo obtenidos desde el estudio Irbesartan in Patients With Acute Coronary Syndrome Without ST Segment Elevation (ARCHIPELAGO), los niveles de IL-6 mostraron tener implicación pronóstica [RR: 1,69 (IC 95%: 1,23-2,31)] independientemente del riesgo evaluado por la escala GRACE, presentando los pacientes con eventos isquémicos (muerte, infartos no fatales, anginas inestables, accidente cerebrovascular y revascularización no electiva) niveles elevados de IL-6 a los 2 meses de seguimiento. En un trabajo firmado por Lindmark y colaboradores (40) en pacientes pertenecientes al estudio FRISC II, también se describió como los niveles elevados de IL-6 eran predictores independientes de mortalidad a los 6 y 12 meses tras ajustar con factores de

riesgo clínicos e incluso marcadores como la troponina y PCR. De acuerdo con estos resultados, en nuestro trabajo los niveles aumentados de IL-6 ($>12,40$ ng/L) mostraron un peor pronóstico, como se ilustra en la **figura 24**. Más aún, después de ajustar por las variables clínicas, los niveles elevados de IL-6 fueron predictores independientes de eventos clínicos tras 6 meses de seguimiento (ver **tabla 20**). Todos estos datos apuntan a que los niveles de IL-6, podrían representar no sólo un marcador de inflamación vascular sino además una herramienta pronóstica en pacientes con SCASEST y troponina negativa. Por tanto, nuestros datos junto a otros estudios (40) donde pacientes con niveles elevados de IL-6 fueron los que se beneficiaron de una temprana estrategia invasiva, apoyarían el uso de la IL-6 en los modelos de estratificación de riesgo en estos pacientes.

La PCRus, otro de los biomarcadores que mostró significación pronóstica en nuestro trabajo, también se ha estudiado ampliamente en cuanto a su implicación pronóstica en pacientes con SCA, mostrando poder predictivo en cuanto a que niveles elevados de esta proteína predicen un peor pronóstico a corto y largo plazo, como se describe en estudios como ACUITY (38) o CAPTURE (48), y en trabajos como los firmados por Schiele (37) y Hartford (39). Además, existe una consistente evidencia de que aún entre los pacientes con troponina negativa en SCASEST, los niveles elevados de PCRus son predictores de mortalidad a largo plazo, desde 6 meses hasta 4 años (1). Coincidiendo con estos resultados, en nuestro trabajo los niveles elevados PCRus ($>0,76$ mg/dL) mostraron una mayor probabilidad de presentar eventos adversos, como se indica en la **figura 25**. Esta asociación con una mayor tasa de eventos a los 6 meses se mantuvo tras ajustar con las variables clínicas (ver **tabla 21**).

A pesar de los estudios comentados que apoyarían los resultados obtenidos respecto a los marcadores inflamatorio estudiados, existen en la literatura trabajos como el estudio SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary Syndrome) (199), el estudio RISCA (Recurrence and Inflammation in the Acute Coronary Syndrome) (209), el estudio CAPTURE (c7E3 Fa Anti-Platelet Therapy in Unstable Refractory Angina) (48), o trabajos como el firmado por Eggers y colaboradores (210), donde determinan que los niveles de IL-6 y PCRus no son predictores independientes tanto a corto como largo tiempo. Los resultados de estos trabajos no son concordantes con los nuestros, pudiéndose explicar por las diferencias en las características de los pacientes incluidos (población no seleccionada (48, 210)), por el objetivo medido (mortalidad o combinado) (209), o si se han determinado en fase aguda o estable (209). Por tanto, en la actualidad existen discrepancias entre los investigadores sobre los origen exacto de la elevación de la PCRus, ya que hay autores que defienden que el aumento de este biomarcador (y por lo tanto de otros biomarcadores de inflamación como la IL-6) sea consecuencia del estado inflamatorio agudo relacionado con el grado de necrosis miocárdica (81) y no de un proceso inflamatorio crónico intensificado puntualmente, por lo que la significación pronóstica de estos biomarcadores vendría ligado al de la propia necrosis miocárdica. De hecho, en la mayoría de estudios descritos, los niveles de PCR se asociaron a la predicción de muerte pero no con la de incidencia de infarto. En este sentido, en nuestro trabajo, los niveles de ambos biomarcadores fueron predictores del objetivo combinado, y junto con las características de nuestros pacientes, son troponinas negativas y no muestran tal necrosis miocárdica, o por lo menos no es detectada con el ensayo de troponina T utilizado, defendemos que los niveles elevados de PCRus e IL-6 correspondería más a un estado inflamatorio crónico preexistente a la ocurrencia del evento. Por tanto,

nosotros sostenemos que tanto la PCRus como IL-6 son marcadores independientes de pronóstico a medio plazo en los pacientes con SCASEST y troponina negativa, y aunque ambos marcadores se correlacionan, ésta es una correlación débil ($r=0.44$, $p<0.0001$), y por tanto, apoyamos que cada uno aporta una información pronóstica adicional dentro del sistema inflamatorio implicado en la fisiopatología de la aterosclerosis.

Sin tanta evidencia como los dos anteriores, el PIGF ha mostrado un papel en el pronóstico de los pacientes con SCA. En el trabajo de Oemrawsingh y colaboradores, correspondiente a un grupo de SCASEST del estudio CAPTURE (49), los niveles de PIGF mostraron tener implicación pronóstica en la aparición de eventos (combinado de muerte o infarto de miocardio) a los 4 años de seguimiento [RR: 1,9 (IC 95%: 1,3-2,8)]. En el estudio PROVE IT-TIMI 22 (205) se describe como los niveles de PIGF también tenían un significado pronóstico, mostrando un riesgo aumentado de presentar eventos adversos aquellos pacientes con niveles elevados de PIGF a los 24 meses de seguimiento [RR: 1,45 (IC 95%: 1,16-1,83), $p=0,001$]. Además, determinaron que los niveles elevados de PIGF analizados en fase estable (4 meses) también estaban asociados de forma independiente a un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes [RR: 1,78 (IC 95%: 1,26-2,51), $p=0,001$]. Ellos sostienen que esta relación entre el PIGF y el combinado de eventos más fuerte en fase estable, indica que el PIGF no es meramente el reflejo de una respuesta inflamatoria aguda al SCA, sino que probablemente refleja los procesos crónicos asociados con los resultados cardiovasculares. En consonancia con estos resultados, en nuestra población a estudio, los niveles aumentados de PIGF ($>21,34$ ng/L) presentaron peor pronóstico, como se ilustra en la **figura 26**. Además, después de ajustar con las variables clínicas, los niveles

elevados de PIGF se asociaron a una mayor tasa de eventos a los 6 meses (**tabla 22**). Todos estos datos sugieren que los niveles de PIGF podrían representar una herramienta pronóstica en el SCASEST con troponina T estándar negativa. Resultados similares en cuanto al valor pronóstico en pacientes con troponina negativa se observan en otros factores angiogénicos como la angiogenina (46).

Sin embargo, el hallazgo de que los niveles de estos tres biomarcadores sean similares en controles con cardiopatía estable y en controles sanos, e incluso no exista diferencias entre los tres grupos como es el caso del PIGF, puede representar una limitación a su uso como marcador pronóstico.

El resto de biomarcadores analizados, no presentaron significación pronóstica. Los niveles de NT-proBNP ($>128,6$ ng/L) se asociaron con una mayor tasa de eventos adversos, como se observa en la **figura 27**. Sin embargo, tras ajustar con los factores clínicos de riesgo esta asociación con los eventos adversos no se mantuvo (ver **tabla 23**). Estos resultados difieren de lo descrito en la literatura (82, 115, 211-213). No obstante, diferentes razones podrían explicar la discrepancia de nuestros resultados respecto a estos trabajos: (i) los pacientes incluidos en el estudio (incluyen pacientes con IMEST (211) o SCASEST con troponinas positivas (82, 212, 213), por tanto, son pacientes de mayor riesgo que nuestra población), (ii) el evento que pronostican (nuestro evento fue el combinado y en todos estos trabajos la mortalidad es el único objetivo final (82, 115, 211-213)), (iii) se ha demostrado como un marcador de mortalidad (83), y en nuestra serie sólo dos pacientes fallecieron, por tanto, este bajo número contribuye a que no tengamos una potencia estadística suficiente para llegar a una conclusión, y ésta explicaría esa falta de significación pronóstica en nuestro trabajo. En la literatura, encontramos trabajos que apoyan lo expuesto, donde demuestran que

los niveles de NT-proBNP carecen de significación pronóstica al combinado de muerte, SCA e insuficiencia cardiaca (200, 201), o al combinado de muerte, infarto de miocardio y revascularización (214), o al combinado de muerte y eventos isquémicos (100).

Del mismo modo, los niveles de hemoglobina también se asociaron a una mayor probabilidad de presentar eventos adversos, como se observa en la **figura 28**. Sin embargo, tras ajustar con las variables clínicas, los niveles bajos de hemoglobina no eran predictores independientes de eventos adversos a los seis meses de seguimiento (ver **tabla 24**). Estos datos difieren de lo descrito en la literatura (215, 216), aunque debemos señalar que estos estudios incluían pacientes de mayor riesgo, troponinas positiva, y ésta podría ser la causa de que hayan encontrado significación en el pronóstico.

En nuestro estudio, los niveles de sFlt-1 no presentaron significación pronóstica en los pacientes con SCASEST y troponina negativa. En esta población no hemos encontrado ningún trabajo en la literatura, sin embargo, en el trabajo presentado por Hochholzer y colaboradores (106) demostraron que los niveles de sFlt-1 presentaban un papel pronóstico independiente. No obstante, recalcar que en ese estudio se incluyeron pacientes con IMEST, por lo tanto, pacientes de alto riesgo con estímulos angiogénicos mayores que pudieron determinar la implicación de esta molécula con el pronóstico.

Del mismo modo, tampoco hemos encontrado que los niveles de coceptina sean predictores de eventos a los 6 meses de seguimiento. En estudios con pacientes de alto riesgo, como IMEST o IMSEST, se ha determinado que los niveles de coceptina son predictores de eventos adversos (186, 187). En consonancia con nuestros resultados,

Karakas y colaboradoras (127), determinan que en pacientes de bajo-moderado riesgo, la concentración de copeptina no es predictora independiente de SCA.

En cuanto a la disfunción renal ($eTFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), nosotros no hallamos significación pronóstica. Existen en la literatura trabajos donde la disminución de la tasa de filtración glomerular es predictora de eventos a largo plazo (130, 131, 133), pero también existen trabajo donde no se encuentra ese papel en el pronóstico (213, 217). Probablemente, las diferencias encontradas se deban a las características de los pacientes, de alto riesgo donde se demuestra el papel pronóstico, y el objetivo estudiado, ya que la mayoría de trabajos demuestra que son predictores independientes de mortalidad, incluso hay estudios donde se determina que una $eTFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ no es predictora independiente del combinado de muerte, infarto recurrente, IC y accidente cerebrovascular (130). Por tanto, en nuestra serie con pacientes de menor riesgo, presentar sólo 2 muertes en el seguimiento y tomar como objetivo el combinado, podrían explicar esa falta de significación en el pronóstico.

El resto de parámetros hematológicos, no presentaron información pronóstica en nuestra población. En la literatura encontramos resultados contrariados, el recuento leucocitario, que como comentamos en el capítulo de introducción es el parámetro hematológico más estudiado, ha demostrado ser predictor independiente de mortalidad en pacientes con SCA (139, 218), pero en pacientes con troponina negativa demostraron carecer de valor pronóstico (219), coincidiendo por tanto con los nuestros. El VPM y recuento plaquetar, se ha asociado de forma independiente a eventos adversos en diferentes trabajos (144, 146, 147), y en otros trabajos, no han conseguido ese papel pronóstico (195). Por último, el ADE, se ha asociado también de forma independiente a

eventos adversos (143), pero nosotros sólo encontramos una tendencia no significativa a la asociación con los eventos adversos a los seis meses de seguimiento.

OBJETIVO 3. UTILIDAD DE UNA ESTRATEGIA MULTIMARCADOR EN PACIENTES CON SCASEST Y TROPONINAS NEGATIVAS.

VI.3.1.-Implicación pronóstica aportada por la combinación de los biomarcadores con efecto independiente en la predicción de eventos adversos.

La combinación de los biomarcadores, utilizando aquellos 3 que presentaban implicación en el pronóstico de forma independiente, muestra como la adición de la positividad de cada uno de ellos presenta dos veces mayor riesgo de presentar un evento adverso a los 6 meses de seguimiento tras ajustar con las variables clínica (ver **tabla 25**). Este mayor riesgo, aumentó de manera considerable cuando analizamos la presencia de 2 ó 3 biomarcadores elevados, como se ilustra en la **figura 29**. Éste, fue el mayor predictor independiente de eventos adversos a los 6 meses, mostrando como los pacientes con 2 ó 3 biomarcadores elevados se asocian con 7,36 veces mayor riesgo de presentar eventos adversos a los 6 meses. Como hemos comentado en el capítulo de introducción, ante la aparición y uso de diferentes escalas de riesgo pronóstico utilizando variables predominantemente clínicas como las escalas de riesgo TIMI (163), GRACE (173) y PURSUIT (174), diferentes grupos han investigado la utilidad clínica de las escalas de riesgo utilizando varios marcadores bioquímicos en el SCASEST. En el estudio ARCHIPELAGO (100), comentado en apartados anteriores, se describió como en pacientes de bajo riesgo con SCASEST, los niveles de BNP, aldosterona y metaloproteinasa-9 presentaban información pronóstica acerca del riesgo de presentar muerte o insuficiencia cardíaca a los 2 meses de seguimiento, y además, la incorporación de estos biomarcadores mejoraban significativamente el rendimiento de la escala GRACE para predecir la muerte o insuficiencia cardíaca. De la misma manera, en pacientes incluidos en el ensayo MERLIN-TIMI 36, Scirica y colaboradores (82),

comprobaron que la NT-proBNP y troponina I proporcionaban una información pronóstica de muerte, infarto o insuficiencia cardiaca más allá de la conseguida por el modelo clínico. Otro ejemplo en la literatura, es el trabajo de Tello-Montoliu y colaboradores (220), donde también comprobaron como la adición de la troponina T, NT-proBNP y PCR presentaban información pronóstica acerca del riesgo de eventos adversos a los 6 meses de seguimiento. Nuestros resultados, están en consonancia con los grupos citados, añadiendo evidencia a la creación de este tipo de estrategias utilizando diferentes biomarcadores. Nosotros sostenemos que este tipo de estrategias es clave en los pacientes con troponinas negativas, ya que la estratificación del riesgo en el SCASEST requiere de una evaluación clínica, electrocardiográfica y bioquímica. La evaluación bioquímica se realiza a través de la troponina, único biomarcador aceptado y utilizado en las escalas nombradas anteriormente. Por tanto, en pacientes con troponina negativa es donde estos biomarcadores podrían aportar más información pronóstica, y además podrían identificar a pacientes de mayor riesgo. En el caso del presente trabajo, se puede observar esta adición de riesgo de forma gráfica en la ya comentada **figura 29**. Por lo tanto, la exploración del comportamiento en sangre periférica de estas moléculas implicadas en la fisiopatología del SCASEST, puede añadir información en cuanto al riesgo en estos pacientes. Esta información, podría complementar a la información obtenida mediante escalas de riesgo clínicas.

En el presente trabajo, analizamos la tasa de eventos presentada por los pacientes en función del riesgo estimado mediante la escala TIMI, presentando mayor incidencia según el grupo definido por esta escala. Es interesante ver que dentro de cada grupo la tasa de eventos se incrementaba de forma importante, hasta cuadruplicarla, en función del número de biomarcadores elevados. Como se representa en la **figura 30** y la **tabla**

26, en los pacientes clasificados como bajo riesgo según la escala TIMI, el presentar 2 ó 3 biomarcadores positivos, se incrementaba la tasa de nuevos eventos hasta superar a la presentada por los pacientes clasificados de riesgo moderado. De la misma manera, en los pacientes clasificados como moderado riesgo, la presencia de 2 ó 3 biomarcadores positivos aumentaba más del doble la tasa de eventos. Este hallazgo, podría significar que existen pacientes en cada grupo cuyos riesgos son infraestimados. Esta observación, tiene importancia en cuanto al manejo de estos pacientes propuesto en las guías de actuación. Se podría decir que existen pacientes que inicialmente serían clasificados como bajo y moderado riesgo, y que deberían ser manejados como moderado y alto riesgo, utilizando el arsenal terapéutico propuesto para estos últimos, con un cateterismo diagnóstico precoz con vistas a revascularización temprana. En la literatura, encontramos algunos ejemplos mostrando el beneficio en cuanto a intervencionismo coronario temprano en función de los niveles de PCR o BNP, aún en pacientes con troponinas negativas en el estudio TACTICS TIMI-18 (221), o en función de los niveles de IL-6 (40).

En conclusión, los pacientes con troponina negativa constituyen un grupo de pacientes con menor riesgo, pero no se pueden englobar en una población de bajo riesgo. Por tanto, la utilización de biomarcadores con implicación pronóstica de forma independiente podría ser útil en la identificación de pacientes de alto riesgo entre los clasificados como bajo y moderado riesgo según las escalas de riesgo utilizadas en la estratificación de riesgo, tales como la escala TIMI o GRACE.

VI.3.2.-Examinar si la información aportada por una estrategia multimarcador mejora una escala de riesgo ya establecida como el TIMI.

Expuestos los hallazgos de los resultados obtenidos en el objetivo 2, decidimos evaluar si la información aportada por los biomarcadores mejoraría la discriminación y estratificación de riesgo de la escala TIMI. Primeramente, calculamos el valor del estadístico c de la escala de riesgo TIMI en nuestra población. Obtuvimos un estadístico c de 0,708, similar al obtenido en otras publicaciones, como el trabajo firmado por Yan y colaboradores (79) donde calcularon un estadístico c para la escala TIMI de 0,69. En segundo lugar, dado que nuestra hipótesis es que el uso de variables que comprendan biomarcadores complementarían la definición del riesgo de estos pacientes, creamos cinco modelos que incluían las variables de la escala TIMI más: antecedentes de cardiopatía isquémica (modelo 1), antecedentes de cardiopatía isquémica e IL-6 (modelo 2), antecedentes de cardiopatía isquémica y PIGF (modelo 3), antecedentes de cardiopatía isquémica y PCRus (modelo 4) y antecedentes de cardiopatía isquémica y presentar 2 ó 3 biomarcadores elevados (modelo 5). Por lo tanto, intentamos complementar la información pronóstica derivada de la escala TIMI con los antecedentes de cardiopatía isquémica y con aspectos de la fisiopatología de este síndrome a nivel inflamatorio y angiogénico como partícipe de la inestabilización de la placa de ateroma.

En tercer lugar, calculamos el estadístico c y el IDI para cada uno de los modelos para comprobar si mejoraban el rendimiento de la escala TIMI. Como se observa en la **tabla 27**, cuando evaluamos el incremento de cada uno de los modelos, observamos que sólo los modelos que incorporaron biomarcadores mejoraron significativamente la discriminación de la escala TIMI para la predicción del combinado de eventos adversos,

ya fuese mediante el estadístico c [modelos 3 (PIGF), 4 (PCRus) y 5 (estrategia multimarcador)] o por el índice de discriminación integrado [modelo 2 (IL-6), 3 (PIGF) y 5 (estrategia multimarcador)]. En la literatura se describen diversos trabajos donde muestran como biomarcadores como la NT-proBNP, IL-6 mejoran la capacidad de predicción de escalas de riesgo como el TIMI o GRACE (82, 100). La interpretación de estos datos es que el estudio de estas moléculas implicadas en la fisiopatología añade información en cuanto al pronóstico de estos pacientes. Si atendemos al valor absoluto en la mejoría, observamos que el uso de una estrategia multimarcador en los SCASEST con troponina negativa es el que mayor poder pronóstico añade al modelo de predicción de la escala TIMI.

Por último, tras verificar que los biomarcadores mejoran la predicción de la escala TIMI en el combinado de eventos adversos, analizamos si estos podrían mejorar también la estratificación del riesgo de los pacientes llevada a cabo por la escala TIMI. Para ello, calculamos el grado de reclasificación del riesgo de eventos adversos para cada uno de los modelos descritos anteriormente mediante el índice de reclasificación neta (ver **tabla 28**). De todos los modelos, sólo la utilización de una estrategia multimarcador reclasificaría correctamente un 35,6% de los pacientes de forma significativa ($p=0,029$). El resto de modelos (2, 3 y 4) sólo mostraron una tendencia pero sin alcanzar la significación estadística. Existen ejemplos en la literatura donde se demuestra la reclasificación del riesgo de los pacientes después de añadir biomarcadores a un modelo clínico (37, 82). Por tanto, estos datos nos confirman la premisa anterior de que una evaluación multimarcador podría mejorar, tanto la predicción de eventos de la escala TIMI como la reclasificación correcta de los pacientes con SCASEST y troponina negativa.

Después de comprobar esa reclasificación del riesgo, intentamos verificar si estos biomarcadores podrían categorizar correctamente al grupo de pacientes de riesgo moderado, que clínicamente corresponde con la zona gris en todas las escalas de riesgo nombrada, mediante el CNRI (ver **tabla 29**). Aunque todos los modelos que incorporaron biomarcadores mostraron una mejoría en la capacidad de reclasificación de estos pacientes, es en el modelo con 2 ó 3 biomarcadores elevados el que reclasificó al 78,8% de los pacientes de riesgo moderado según la escala TIMI. Además, el dato más interesante fue determinar que el 46,2% de pacientes con eventos en este grupo se reclasificaron significativamente al grupo de alto riesgo, y por lo tanto, se podrían beneficiar del arsenal terapéutico propuesto para este grupo como la angiografía diagnóstica precoz con vistas a una revascularización temprana. El 32,6% de los pacientes sin eventos de riesgo moderado se reclasificaron al grupo de bajo riesgo de forma significativa, y por tanto, estos pacientes no necesitarían terapias agresivas ni hospitalizaciones.

En conclusión, podemos afirmar que la información pronóstica obtenida desde la escala de riesgo TIMI para pacientes con SCASEST y troponina negativa se podría mejorar considerablemente con la incorporación de un combinado de biomarcadores mediante una mejora tanto en la discriminación como en la reclasificación del riesgo.

Como principal limitación a este trabajo, reconocemos que el uso de una sola muestra temporal de los biomarcadores podría ser insuficiente en la determinación del riesgo de estos pacientes, puesto que en algunos de ellos, ha sido demostrado un patrón temporal. Se necesitan futuros trabajos que demuestren el posible patrón temporal del PIGF o IL-6. En segundo lugar, el pequeño tamaño muestral y el número relativamente bajo de pacientes con eventos pueden estar relacionados con la falta de papel

independiente del NT-proBNP en el pronóstico o de predicción en la eTFG. En tercer lugar, nosotros utilizamos la escala de riesgo TIMI, cuando actualmente existen otras escalas de riesgo con mejor discriminación como la escala GRACE (79). Sin embargo, al igual que la escala TIMI se basan en un único biomarcador, la troponina, para la evaluación bioquímica de los pacientes. Y por último, el número de variables incluidas en el análisis multivariado fue mayor de una por cada diez eventos haciendo que estos modelos estuviesen sobre ajustados. Se recomiendan estudios en esta población con mayor tamaño muestral.

Estudios futuros han de confirmar nuestros resultados, y de esta manera, valorar la incorporación de una estrategia multimarcador al estadiaje pronóstico habitual de los SCASEST con troponina negativa.

VII.-CONCLUSIONES.

Conclusión 1:

- En los pacientes con SCASEST y troponina T estándar negativa de bajo-moderado riesgo, sólo la IL-6 y PCRus presentan concentraciones séricas aumentadas respecto a pacientes con cardiopatía isquémica estable y a sujetos sanos.
- Los factores clásicos como la edad >65 años e hipertensión, así como, los antecedentes de cardiopatía isquémica, son las principales características que afectan el comportamiento de estos biomarcadores en pacientes con SCASEST y troponina T estándar negativa.

Conclusión 2:

- En pacientes con SCASEST y troponina T estándar negativa, únicamente las concentraciones de IL-6, PCRus y PIGF se asocian de forma independiente con la aparición de eventos adversos a los 6 meses de seguimiento, definidos como muerte de causa cardiovascular, nuevo SCA, necesidad de revascularización coronaria o desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Conclusión 3:

- Una estrategia multimarcador, definida como la presencia de 2 ó 3 biomarcadores elevados con un papel en el pronóstico, mostró ser el mayor predictor independiente de eventos adversos a los 6 meses de seguimiento en pacientes de bajo-moderado riesgo con SCASEST y troponina T estándar negativa.

- La utilización de una estrategia multimarcaador añadida a la escala de riesgo TIMI, mejora la estimación del riesgo de los pacientes de bajo-moderado riesgo con SCASEST y troponina T estándar negativa a los 6 meses de seguimiento, permitiendo reclasificar correctamente un tercio de estos pacientes.

VIII.-BIBLIOGRAFÍA.

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:2999-3054.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the 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 Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123:e426-e579.
3. Baena-Diez JM, Vidal-Solsona M, Byram AO, Gonzalez-Casafont I, Ledesma-Ulloa G, Marti-Sans N. The epidemiology of cardiovascular disease in primary care. the Zona Franca Cohort study in Barcelona, Spain. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:1261-9.
4. Marrugat J, Elosua R, Marti H. [Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005]. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:337-46.
5. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006; 92:987-93.
6. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C7-12.
7. Vinay Kumar, Abul K.Abbas, Nelson Fausto, Jon Aster. Robbins and cotran pathologic basis of disease. Saunders elsevier 2010.
8. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-95.
9. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:456S-60S.
10. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010; 74:213-20.
11. Falk E, Fernandez-Ortiz A. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol* 1995; 75:3B-11B.
12. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003; 349:2316-25.
13. Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, et al. Relationship between coronary arterial remodeling, fibrous cap thickness and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2009; 73:1291-5.

14. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:365-72.
15. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999; 82:265-8.
16. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103:934-40.
17. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:7S-14S.
18. Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44:369-80.
19. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108:1664-72.
20. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262-75.
21. Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med* 2008; 263:517-27.
22. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med* 2002; 8:1227-34.
23. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis. *Crit Care Med* 2002; 30:S294-S301.
24. Schaar JA, Muller JE, Falk E, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J* 2004; 25:1077-82.
25. Ueda Y, Ogasawara N, Matsuo K, et al. Acute coronary syndrome: insight from angioscopy. *Circ J* 2010; 74:411-7.
26. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:C13-C18.
27. Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, et al. Distribution and frequency of thin-capped fibroatheromas and ruptured plaques in the entire culprit coronary artery in patients with acute coronary syndrome as determined by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2008; 102:975-9.

28. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:940-9.
29. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108:1772-8.
30. Maseri A, Fuster V. Is there a vulnerable plaque? *Circulation* 2003; 107:2068-71.
31. Karnicki K, Owen WG, Miller RS, McBane RD. Factors contributing to individual propensity for arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1495-9.
32. Sambola A, Osende J, Hathcock J, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003; 107:973-7.
33. Morange PE, Blankenberg S, Alessi MC, et al. Prognostic value of plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor for cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study. *J Thromb Haemost* 2007; 5:475-82.
34. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165-8.
35. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105:1890-6.
36. He LP, Tang XY, Ling WH, Chen WQ, Chen YM. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart* 2010; 96:339-46.
37. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010; 31:290-7.
38. Caixeta A, Stone GW, Mehran R, et al. Predictive value of C-reactive protein on 30-day and 1-year mortality in acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY trial. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31:154-64.
39. Hartford M, Wiklund O, Mattsson HL, et al. C-reactive protein, interleukin-6, secretory phospholipase A2 group IIA and intercellular adhesion molecule-1 in the prediction of late outcome events after acute coronary syndromes. *J Intern Med* 2007; 262:526-36.

40. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286:2107-13.
41. Kavsak PA, Ko DT, Newman AM, et al. Risk stratification for heart failure and death in an acute coronary syndrome population using inflammatory cytokines and N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Clin Chem* 2007; 53:2112-8.
42. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348:1104-11.
43. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96:4219-25.
44. Ray KK, Morrow DA, Shui A, Rifai N, Cannon CP. Relation between soluble intercellular adhesion molecule-1, statin therapy, and long-term risk of clinical cardiovascular events in patients with previous acute coronary syndrome (from PROVE IT-TIMI 22). *Am J Cardiol* 2006; 98:861-5.
45. Mechtcheriakova D, Wlachos A, Holzmuller H, Binder BR, Hofer E. Vascular endothelial cell growth factor-induced tissue factor expression in endothelial cells is mediated by EGR-1. *Blood* 1999; 93:3811-23.
46. Tello-Montoliu A, Marin F, Patel J, et al. Plasma angiogenin levels in acute coronary syndromes: implications for prognosis. *Eur Heart J* 2007; 28:3006-11.
47. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML. Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107:524-30.
48. Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, et al. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA* 2004; 291:435-41.
49. Oemrawsingh RM, Lenderink T, Akkerhuis KM, et al. Multimarker risk model containing troponin-T, interleukin 10, myeloperoxidase and placental growth factor predicts long-term cardiovascular risk after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2011; 97:1061-6.
50. Shi Y, Wu Y, Bian C, Zhang W, Yang J, Xu G. Predictive value of plasma fibrinogen levels in patients admitted for acute coronary syndrome. *Tex Heart Inst J* 2010; 37:178-83.
51. Levi M, van der PT, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004; 109:2698-704.
52. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, et al. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326:287-91.

53. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27:2285-93.
54. Panteghini M. Acute coronary syndrome: biochemical strategies in the troponin era. *Chest* 2002; 122:1428-35.
55. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation* 2003; 108:250-2.
56. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6:691-9.
57. Higgins JP, Higgins JA. Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin Invest Med* 2003; 26:133-47.
58. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1-11.
59. Heeschen C, van den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999; 100:1509-14.
60. Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia. *Circulation* 1997; 96:2578-85.
61. Frey N, Dietz A, Kurowski V, et al. Angiographic correlates of a positive troponin T test in patients with unstable angina. *Crit Care Med* 2001; 29:1130-6.
62. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation* 2007; 116:1907-14.
63. Pettijohn TL, Doyle T, Spiekerman AM, Watson LE, Riggs MW, Lawrence ME. Usefulness of positive troponin-T and negative creatine kinase levels in identifying high-risk patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80:510-1.
64. Hassan AK, Bergheanu SC, Hasan-Ali H, et al. Usefulness of peak troponin-T to predict infarct size and long-term outcome in patients with first acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009; 103:779-84.
65. Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med* 2002; 346:2079-82.

66. Wong GC, Morrow DA, Murphy S, et al. Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 substudy. Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Circulation* 2002; 106:202-7.
67. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340:1623-9.
68. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 162:81-8.
69. van WS, Jacobs L, Eurlings LW, et al. Troponin T measurements by high-sensitivity vs conventional assays for risk stratification in acute dyspnea. *Clin Chem* 2012; 58:284-92.
70. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80:410-4.
71. Calvin JE, Klein LW, VandenBerg BJ, et al. Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA* 1995; 273:136-41.
72. van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1534-9.
73. Dangas G, Mehran R, Wallenstein S, et al. Correlation of angiographic morphology and clinical presentation in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:519-25.
74. Owa M, Origasa H, Saito M. Predictive validity of the Braunwald classification of unstable angina for angiographic findings, short-term prognoses, and treatment selection. *Angiology* 1997; 48:663-71.
75. Brugger-Andersen T, Ponitz V, Staines H, Pritchard D, Grundt H, Nilsen DW. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas high-sensitive C-reactive protein predicts recurrent short-term troponin T positive cardiac events in chest pain patients: a prognostic study. *BMC Cardiovasc Disord* 2008; 8:34.
76. 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; 375:124-8.

77. Yan AT, Jong P, Yan RT, et al. Clinical trial--derived risk model may not generalize to real-world patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2004; 148:1020-7.
78. de Araujo GP, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005; 26:865-72.
79. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J* 2007; 28:1072-8.
80. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med* 2009; 122:107-8.
81. Scirica BM, Cannon CP, Sabatine MS, et al. Concentrations of C-reactive protein and B-type natriuretic peptide 30 days after acute coronary syndromes independently predict hospitalization for heart failure and cardiovascular death. *Clin Chem* 2009; 55:265-73.
82. Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P, et al. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Eur Heart J* 2011; 32:697-705.
83. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez de AD, Bahit C, Dadone J. Relative value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25:859-66.
84. Myers GL, Christenson RH, Cushman M, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009; 55:378-84.
85. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:37S-42S.
86. Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009; 55:209-15.
87. Osman R, L'Allier PL, Elgharib N, Tardif JC. Critical appraisal of C-reactive protein throughout the spectrum of cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2:221-37.
88. James SK, Armstrong P, Barnathan E, 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; 41:916-24.

89. 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; 343:1139-47.
90. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007; 53:1800-7.
91. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation* 2006; 114:281-8.
92. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207.
93. Nishida H, Horio T, Suzuki Y, et al. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients: comparison with C-reactive protein. *Cytokine* 2011; 53:342-6.
94. Amar J, Fauvel J, Drouet L, et al. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1. *J Hypertens* 2006; 24:1083-8.
95. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2005; 112:976-83.
96. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98:14-8.
97. Welsh P, Lowe GD, Chalmers J, et al. Associations of proinflammatory cytokines with the risk of recurrent stroke. *Stroke* 2008; 39:2226-30.
98. Kilic T, Ural D, Ural E, et al. Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2006; 92:1041-6.
99. Tan J, Hua Q, Gao J, Fan ZX. Clinical implications of elevated serum interleukin-6, soluble CD40 ligand, metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2008; 31:413-8.
100. Beygui F, Silvain J, Pena A, et al. Usefulness of biomarker strategy to improve GRACE score's prediction performance in patients with non-ST-segment

- elevation acute coronary syndrome and low event rates. *Am J Cardiol* 2010; 106:650-8.
101. Apple FS, Wu AH, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51:810-24.
 102. Tjwa M, Luttun A, Autiero M, Carmeliet P. VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis. *Cell Tissue Res* 2003; 314:5-14.
 103. Khurana R, Moons L, Shafi S, et al. Placental growth factor promotes atherosclerotic intimal thickening and macrophage accumulation. *Circulation* 2005; 111:2828-36.
 104. Markovic M, Ignjatovic S, Dajak M, Majkic-Singh N. Placental growth factor as short-term predicting biomarker in acute coronary syndrome patients with non-ST elevation myocardial infarction. *South Med J* 2010; 103:982-7.
 105. Lu YF, Lu SZ, Chen YD. Relationship between serum vasoactive factors and plaque morphology in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123:193-7.
 106. Hochholzer W, Reichlin T, Stelzig C, et al. Impact of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor serum levels for risk stratification and early diagnosis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011; 32:326-35.
 107. Ikeda T, Sun L, Tsuruoka N, et al. Hypoxia down-regulates sFlt-1 (sVEGFR-1) expression in human microvascular endothelial cells by a mechanism involving mRNA alternative processing. *Biochem J* 2011; 436:399-407.
 108. Chappell JC, Taylor SM, Ferrara N, Bautch VL. Local guidance of emerging vessel sprouts requires soluble Flt-1. *Dev Cell* 2009; 17:377-86.
 109. Buchner S, Jungbauer C, Birner C, Debl K, Riegger GA, Luchner A. Comparison of the cardiac markers B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Biomark Med* 2009; 3:465-81.
 110. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr., Bakker JA, et al. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:884-90.
 111. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95:948-54.
 112. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission in patients with acute myocardial infarction and correlation with

- scintigraphic infarct size, efficacy of reperfusion, and prognosis. *Am J Cardiol* 2006; 97:1151-6.
113. Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:2913-8.
 114. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:437-45.
 115. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1188-95.
 116. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:327-33.
 117. Khan SQ, Quinn P, Davies JE, Ng LL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction. *Heart* 2008; 94:40-3.
 118. Timoteo AT, Toste A, Ramos R, et al. Does admission NT-proBNP increase the prognostic accuracy of GRACE risk score in the prediction of short-term mortality after acute coronary syndromes? *Acute Card Care* 2009; 11:236-42.
 119. Squire I, Quinn P, Narayan H, et al. Identification of potential outcome benefit from ACE inhibition after acute coronary syndrome: a biomarker approach using N-terminal proBNP. *Heart* 2010; 96:831-7.
 120. Scirica BM, Morrow DA, Bode C, et al. Patients with acute coronary syndromes and elevated levels of natriuretic peptides: the results of the AVANT GARDE-TIMI 43 Trial. *Eur Heart J* 2010; 31:1993-2005.
 121. Califf RM, Shah SH, Newby LK. Biomarker bonanza? *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1197-9.
 122. Singh RG. The physiology and emerging roles of antidiuretic hormone. *Int J Clin Pract* 2002; 56:777-82.
 123. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med* 2010; 8:34.
 124. Giannitsis E, Kehayova T, Vafaie M, Katus HA. Combined Testing of High-Sensitivity Troponin T and Copeptin on Presentation at Prespecified Cutoffs Improves Rapid Rule-Out of Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2011; 57:1452-5.

125. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:60-8.
126. Meune C, Zuily S, Wahbi K, Claessens YE, Weber S, Chenevier-Gobeaux C. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104:4-10.
127. Karakas M, Januzzi JL, Jr., Meyer J, et al. Copeptin does not add diagnostic information to high-sensitivity troponin T in low- to intermediate-risk patients with acute chest pain: results from the rule out myocardial infarction by computed tomography (ROMICAT) study. *Clin Chem* 2011; 57:1137-45.
128. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007; 115:2103-10.
129. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-266.
130. Mielniczuk LM, Pfeffer MA, Lewis EF, et al. Estimated glomerular filtration rate, inflammation, and cardiovascular events after an acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2008; 155:725-31.
131. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med* 2010; 170:888-95.
132. El-Menyar A, Zubaid M, Sulaiman K, et al. In-hospital major clinical outcomes in patients with chronic renal insufficiency presenting with acute coronary syndrome: data from a Registry of 8176 patients. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:332-40.
133. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Long-term impact of mild chronic kidney disease in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:2906-11.
134. Ristiniemi N, Lund J, Tertti R, et al. Cystatin C as a predictor of all-cause mortality and myocardial infarction in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Biochem* 2012; 45:535-40.
135. Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients \geq 65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1654-61.
136. Grzybowski M, Welch RD, Parsons L, et al. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction in-hospital mortality: findings

- from the National Registry of Myocardial Infarction. *Acad Emerg Med* 2004; 11:1049-60.
137. Menon V, Lessard D, Yarzebski J, Furman MI, Gore JM, Goldberg RJ. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92:368-72.
 138. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al. Usefulness of combined white blood cell count and plasma glucose for predicting in-hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 97:1558-63.
 139. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial)substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1761-8.
 140. Dauerman HL, Lessard D, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Bleeding complications in patients with anemia and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96:1379-83.
 141. Sjauw KD, van dH, I, Nijsten MW, Nieuwland W, Zijlstra F. Value of routine admission laboratory tests to predict thirty-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 97:1435-40.
 142. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; 111:2042-9.
 143. Wang YL, Hua Q, Bai CR, Tang Q. Relationship between Red Cell Distribution Width and Short-term Outcomes in Acute Coronary Syndrome in a Chinese Population. *Intern Med* 2011; 50:2941-5.
 144. Ly HQ, Kirtane AJ, Murphy SA, et al. Association of platelet counts on presentation and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction (from the TIMI Trials). *Am J Cardiol* 2006; 98:1-5.
 145. Eikelboom JW, Anand SS, Mehta SR, Weitz JI, Yi C, Yusuf S. Prognostic significance of thrombocytopenia during hirudin and heparin therapy in acute coronary syndrome without ST elevation: Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2)study. *Circulation* 2001; 103:643-50.
 146. Taglieri N, Saia F, Rapezzi C, et al. Prognostic significance of mean platelet volume on admission in an unselected cohort of patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2011; 106:132-40.

147. Goncalves SC, Labinaz M, Le MM, et al. Usefulness of mean platelet volume as a biomarker for long-term outcomes after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011; 107:204-9.
148. Nagesh CM, Roy A. Role of biomarkers in risk stratification of acute coronary syndrome. *Indian J Med Res* 2010; 132:627-33.
149. Ramasamy I. Biochemical markers in acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2011; 412:1279-96.
150. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, 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; 31:1460-5.
151. Apple FS, Pearce LA, Chung A, Ler R, Murakami MM. Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2007; 53:874-81.
152. Kim H, Yang DH, Park Y, et al. Incremental prognostic value of C-reactive protein and N-terminal proB-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome. *Circ J* 2006; 70:1379-84.
153. Damman P, Beijk MA, Kuijt WJ, et al. Multiple biomarkers at admission significantly improve the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:29-36.
154. Ang DS, Wei L, Kao MP, Lang CC, Struthers AD. A comparison between B-type natriuretic peptide, global registry of acute coronary events (GRACE) score and their combination in ACS risk stratification. *Heart* 2009; 95:1836-42.
155. Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, Lip GY. The additive value of biomarkers to clinical risk scores in acute coronary syndrome. Are biomarkers really ready for real world usage? *Heart* 2010; 96:227-8.
156. Westerhout CM, Fu Y, Lauer MS, et al. Short- and long-term risk stratification in acute coronary syndromes: the added value of quantitative ST-segment depression and multiple biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:939-47.
157. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; 27:157-72.
158. Greenland P, O'Malley PG. When is a new prediction marker useful? A consideration of lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein for stroke risk. *Arch Intern Med* 2005; 165:2454-6.

159. Mancía G, De BG, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1751-62.
160. 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.
161. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1:S62-S69.
162. World Health Organization. Use of Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93:299-309.
163. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835-42.
164. D'Agostino RB, Nam B. Evaluation of the performance of survival analysis models: discrimination and calibration measures. In: Balakrishnan N, Rao CR, ed. *Handbook of Statistics* 2004.
165. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44:837-45.
166. Cook NR. Comments on 'Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond' by M. J. Pencina et al., *Statistics in Medicine* (DOI: 10.1002/sim.2929). *Stat Med* 2008; 27:191-5.
167. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:803-16.
168. Huynh T, Nasmith J, Luong TM, et al. Complementary prognostic values of ST segment deviation and Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) risk score in non-ST elevation acute coronary syndromes: Insights from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) study. *Can J Cardiol* 2009; 25:e417-e421.
169. Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, et al. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J* 2009; 158:392-9.
170. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, et al. Limitations of clinical history for evaluation of patients with acute chest pain, non-diagnostic electrocardiogram, and normal troponin. *Am J Cardiol* 2008; 101:613-7.

171. Sanchis J, Bodi V, Llacer A, et al. Risk stratification of patients with acute chest pain and normal troponin concentrations. *Heart* 2005; 91:1013-8.
172. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentrations: a comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:443-9.
173. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291:2727-33.
174. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000; 101:2557-67.
175. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: A meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials* 2012; 33:507-14.
176. Ikeda U, Ito T, Shimada K. Interleukin-6 and acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2001; 24:701-4.
177. Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003; 91:133-6.
178. Oudi ME, Aouni Z, Mazigh C, et al. Homocysteine and markers of inflammation in acute coronary syndrome. *Exp Clin Cardiol* 2010; 15:e25-e28.
179. Ge C, Ren F, Lu S, Ji F, Chen X, Wu X. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2009; 32:644-8.
180. Nakamura T, Funayama H, Kubo N, et al. Elevation of plasma placental growth factor in the patients with ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2009; 131:186-91.
181. Kapur NK, Heffernan KS, Yunis AA, et al. Elevated soluble fms-like tyrosine kinase-1 levels in acute coronary occlusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31:443-50.
182. Onoue K, Uemura S, Takeda Y, et al. Usefulness of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 as a biomarker of acute severe heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104:1478-83.
183. Conway EM. Angiogenesis: a link to thrombosis in athero-thrombotic disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33:241-8.

184. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004; 110:2032-8.
185. Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2096-106.
186. Narayan H, Dhillon OS, Quinn PA, et al. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) as a prognostic marker after acute non-ST elevation myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide II (LAMP II) study. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121:79-89.
187. von HS, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, et al. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2012.
188. Khan SQ, Kelly D, Quinn P, Davies JE, Ng LL. Myotrophin is a more powerful predictor of major adverse cardiac events following acute coronary syndrome than N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112:251-6.
189. Palazzuoli A, Ascione R, Gallotta M, et al. Osteoprotegerin and B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes with preserved systolic function: relation to coronary artery disease extension. *Int J Cardiol* 2009; 137:295-8.
190. Masaki Y, Shimada K, Kojima T, et al. Clinical significance of the measurements of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with coronary artery disease who have undergone elective drug-eluting stent implantation. *J Cardiol* 2011; 57:303-10.
191. Weber M, Dill T, Arnold R, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J* 2004; 148:612-20.
192. Chien KL, Lin HJ, Hsu HC, Chen MF. Lipid-related residual risk and renal function for occurrence and prognosis among patients with first-event acute coronary syndrome and normal LDL cholesterol. *Lipids Health Dis* 2011; 10:215.
193. Tello-Montoliu A, Patel JV, Lip GY. Angiogenin: a review of the pathophysiology and potential clinical applications. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1864-74.
194. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006; 92:843-9.
195. Lopez-Cuenca AA, Tello-Montoliu A, Roldan V, Perez-Berbel P, Valdes M, Marin F. Prognostic Value of Mean Platelet Volume in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Angiology* 2011.

196. Hong SN, Yoon NS, Ahn Y, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide predicts significant coronary artery lesion in the unstable angina patients with normal electrocardiogram, echocardiogram, and cardiac enzymes. *Circ J* 2005; 69:1472-6.
197. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, et al. A practical approach with outcome for the prognostic assessment of non-ST-segment elevation chest pain and normal troponin. *Am J Cardiol* 2007; 99:797-801.
198. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, et al. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease; the FRISC II ECG substudy. The Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002; 23:41-9.
199. Kaski JC, Fernandez-Berges DJ, Consuegra-Sanchez L, et al. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome-Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study. *Atherosclerosis* 2010; 212:636-43.
200. James SK, Lindback J, Tilly J, et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1146-54.
201. Molina-Mora MJ, Cabrera-Bueno F, Jimenez-Navarro M, Linde-Estrella A, Garcia-Pinilla JM, Teresa-Galvan E. [Prognostic value of B-type natriuretic peptide in unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction]. *Med Clin (Barc)* 2009; 133:569-73.
202. Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1403-15.
203. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113:2335-62.
204. Turner SJ, Ketch TR, Gandhi SK, Sane DC. Routine hematologic clinical tests as prognostic markers in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 155:806-16.
205. Bui AH, Bonaca MP, Sabatine MS, et al. Elevated concentration of placental growth factor (PIGF) and long term risk in patients with acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Thromb Thrombolysis* 2012.
206. Glaser R, Peacock WF, Wu AH, Muller R, Mockel M, Apple FS. Placental growth factor and B-type natriuretic peptide as independent predictors of risk from a multibiomarker panel in suspected acute coronary syndrome (Acute Risk and Related Outcomes Assessed With Cardiac Biomarkers [ARROW]) study. *Am J Cardiol* 2011; 107:821-6.

207. Damman P, Holmvang L, Tijssen JG, et al. Usefulness of the admission electrocardiogram to predict long-term outcomes after non-ST-elevation acute coronary syndrome (from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 [FIR] Trials). *Am J Cardiol* 2012; 109:6-12.
208. Andres E, Cordero A, Magan P, et al. Long-Term Mortality and Hospital Readmission After Acute Myocardial Infarction: an Eight-Year Follow-Up Study. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65:414-20.
209. Bogaty P, Boyer L, Simard S, 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; 51:2339-46.
210. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J* 2010; 160:88-94.
211. Khan SQ, Narayan H, Ng KH, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117:31-9.
212. Windhausen F, Hirsch A, Sanders GT, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for additional risk stratification in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and an elevated troponin T: an Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy. *Am Heart J* 2007; 153:485-92.
213. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Prognostic value of biomarkers during and after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:357-64.
214. Sanchis J, Bosch X, Bodi V, et al. Combination of clinical risk profile, early exercise testing and circulating biomarkers for evaluation of patients with acute chest pain without ST-segment deviation or troponin elevation. *Heart* 2008; 94:311-5.
215. Giraldez RR, Sabatine MS, Morrow DA, et al. Baseline hemoglobin concentration and creatinine clearance composite laboratory index improves risk stratification in ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2009; 157:517-24.
216. Rousseau M, Yan RT, Tan M, et al. Relation between hemoglobin level and recurrent myocardial ischemia in acute coronary syndromes detected by continuous electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 2010; 106:1417-22.

217. Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W, et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 209:300-5.
218. Munir TA, Afzal MN, Habib uR. Baseline leukocyte count and acute coronary syndrome: predictor of adverse cardiac events, long and short-term mortality and association with traditional risk factors, cardiac biomarkers and C-reactive protein. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21:46-50.
219. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, et al. Prognostic usefulness of white blood cell count on admission and one-year outcome in patients with non-ST-segment elevation acute chest pain. *Am J Cardiol* 2006; 98:885-9.
220. Tello-Montoliu A, Marin F, Roldan V, et al. A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. *J Intern Med* 2007; 262:651-8.
221. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation* 2004; 109:580-6.