



**Universidad de Zaragoza  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología**

# **BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

TESIS DOCTORAL

**José Luis Cabrerizo García**

Zaragoza, 2009



# **BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

Tesis presentada por  
**José Luis Cabrerizo García**

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía  
por la Universidad de Zaragoza

**DIRIGIDO POR LOS DOCTORES**

**JUAN I. PÉREZ CALVO**  
MD, PhD

**BEGOÑA ZALBA ETAYO**  
MD, PhD



Facultad de Medicina  
Universidad de ZARAGOZA  
Departamento de MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA

Los Doctores:

**JUAN I. PÉREZ CALVO**  
MD, PhD

**BEGOÑA ZALBA ETAYO**  
MD, PhD

CERTIFICAN QUE: D. José Luis Cabrerizo García ha realizado, bajo su dirección, el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral titulada:

**BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

La originalidad del trabajo, el rigor en el estudio clínico y presentación de resultados, así como la amplia revisión de la bibliografía actual, permiten considerarlo adecuado para su presentación como Tesis Doctoral para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía por esta Facultad de Medicina.

Para que conste, y a efectos oportunos firman la presente en Zaragoza a 12 de enero de dos mil nueve.

**JUAN I. PÉREZ CALVO**  
MD, PhD

**BEGOÑA ZALBA ETAYO**  
MD, PhD



## ***Agradecimientos***





---

A la Dra. Begoña Zalba Etayo, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, directora de esta tesis, por ser un estímulo con sus conocimientos y entusiasmo. Por su apoyo y confianza.

Al Dr. Juan Ignacio Pérez Calvo, Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, director de esta tesis, por su aportación y comprensión. Por ser un ejemplo diario y modelo a seguir.

Al Dr. Manuel Gómez Barrera, por su ayuda en el estudio estadístico del trabajo y tesón en el análisis de los datos.

A los Servicios de Urgencias, Medicina Intensiva y Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, por su aportación en la recopilación de variables analíticas e información clínica.

Al Servicio de Archivos del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, por las Historias Clínicas facilitadas en la recogida de datos y seguimiento de pacientes.

---

Al Servicio y Laboratorios de Hematología y Bioquímica del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza por su disponibilidad y amabilidad en la recogida de parámetros.

A todas las personas que de una u otra manera han apoyado la realización de este trabajo.

A todos ellos, muchas gracias.

*A mis padres  
y a M<sup>a</sup> José*



**ÍNDICE**



<b>ÍNDICE.....</b>	XIII
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	XXI
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	XXIII
<b>ÍNDICE DE FUNCIONES.....</b>	XXIX
<b>ABREVIATURAS.....</b>	XXXI
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	1
1.1 Epidemiología .....	3
1.2 Factores de riesgo cardiovascular .....	4
1.3 Scores de riesgo cardiovascular .....	6
1.4 Síndrome coronario agudo .....	7
1.4.1. Definición .....	7
1.4.2. Scores del síndrome coronario agudo .....	14
1.4.2.1. Escala de Braunwald .....	18
1.4.2.2. TIMI Risk Score .....	19
1.4.2.3. PURSUIT Risk Store .....	20
1.4.2.4. GRACE Risk Score .....	20
1.4.3. Marcadores de riesgo clásicos y emergentes .....	25
1.4.3.1. Hemorreología .....	29

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

1.4.3.1.1. Fibrinógeno .....	33
1.4.3.1.2. Recuento leucocitario .....	34
1.4.3.1.3. Hemoglobina .....	36
1.4.3.2. Sodio .....	39
1.4.3.4. Potasio .....	41
1.4.3.5. Glucosa .....	44
1.4.3.6. Insuficiencia renal .....	49
<b>2. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>51</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>65</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>69</b>
4.1. PACIENTES .....	71
4.1.1. Selección del grupo de estudio .....	71
4.1.2. Criterios de inclusión.....	71
4.1.3. Criterios de exclusión .....	71
4.1.4. Tamaño muestral .....	72
4.2. VARIABLES DEL ESTUDIO .....	73
4.3. MÉTODO .....	75
4.3.1. Método de trabajo .....	75



4.3.2.Tratamiento estadístico .....	76
4.3.2.1.Tipo de estudio .....	76
4.3.2.2.Tipo de variables .....	76
4.3.2.3.Modelo de regresión logística .....	77
4.3.2.3.1.Análisis bivalente .....	77
4.3.2.3.2.Análisis de supervivencia .....	77
4.3.2.3.3.Análisis multivariante .....	79
4.3.2.4.Curvas ROC .....	80
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>81</b>
5.1.Características basales de la muestra .....	83
5.2.Resultados de variables generales .....	89
5.2.1.Análisis bivalente de mortalidad .....	89
5.2.2.Análisis bivalente de eventos cardiovasculares .....	95
5.3.Resultados de variables específicas .....	98
5.3.1.Hemoglobina .....	98
5.3.2.Recuento leucocitario .....	100
5.3.3.Glucosa .....	104
5.3.4.Función renal .....	109

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

5.3.5.Sodio .....	119
5.3.6.Potasio .....	121
5.3.7.Fibrinógeno .....	127
5.4.Resultados del análisis multivariante .....	128
5.4.1.Mortalidad .....	128
5.4.2.Eventos cardiovasculares adversos .....	130
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>133</b>
6.1.Aproximación general .....	136
6.2.Aproximación específica. Valores analíticos .....	142
6.2.1.Hemoglobina .....	142
6.2.2.Recuento leucocitario .....	146
6.2.3.Glucosa .....	150
6.2.4.Función renal .....	155
6.2.5.Sodio .....	163
6.2.6.Potasio .....	167
6.2.7.Fibrinógeno .....	170
6.3.Limitaciones del estudio.....	175

<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>177</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>181</b>



**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Características basales de la muestra .....	83
Tabla 2. Predictores pronósticos de mortalidad a seis meses. Variables generales. Análisis bivariante. ....	89
Tabla 3. Arritmias durante el ingreso .....	91
Tabla 4. Escala GRACE y mortalidad .....	93
Tabla 5. Predictores pronósticos de ECVA a seis meses. Variables generales. Análisis bivariante.....	95
Tabla 6. Hemoglobina y mortalidad .....	99
Tabla 7. Leucocitos y mortalidad .....	102
Tabla 8. Leucocitos y ECVA .....	102
Tabla 9. Glucosa y mortalidad .....	105
Tabla 10. Glucosa y ECVA .....	106
Tabla 11. Glucosa y mortalidad en diabéticos .....	108
Tabla 12. Glucosa y mortalidad en no diabéticos .....	109
Tabla 13. Relación entre variables de función renal, mortalidad y ECVA .....	110
Tabla 14. Creatinina y mortalidad .....	112

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

Tabla 15. Índice de Cockcroft y mortalidad .....	114
Tabla 16. MDRD-4 y mortalidad .....	114
Tabla 17. Comparación de medias. Cockcroft/MDRD-4 .....	116
Tabla 18. Creatinina y ECVA .....	117
Tabla 19. Índice de Cockcroft y ECVA .....	118
Tabla 20. MDRD-4 y ECVA .....	119
Tabla 21. Sodio y mortalidad .....	120
Tabla 22. Potasio y mortalidad .....	122
Tabla 23. Arritmias y mortalidad .....	124
Tabla 24. Arritmias y ECVA .....	124
Tabla 25. Potasio y arritmias .....	126
Tabla 26. Fibrinógeno y mortalidad .....	127
Tabla 27 y 28. Predictores independientes de mortalidad a seis meses. Análisis multivariable .....	129
Tabla 29. Predictores independientes de ECVA a seis meses. Análisis multivariable .....	131

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Fisiopatología de la cardiopatía isquémica .....	57
Figura 2. Hoja de analítica básica .....	59
Figura 3. Distribución por sexo .....	84
Figura 4. Distribución por grupos etarios .....	84
Figura 5. Antecedentes de riesgo cardiovascular .....	84
Figura 6. Enzimas cardíacas .....	85
Figura 7. Troponina I .....	85
Figura 8. Fracción de eyección .....	85
Figura 9. Arritmias cardíacas .....	85
Figura 10. Causas de mortalidad .....	86
Figura 11. Eventos cardiovasculares adversos .....	88
Figura 12. Mortalidad por grupos etarios .....	90
Figura 13. Mortalidad por grupos etarios y sexo .....	90
Figura 14. Frecuencia cardíaca y mortalidad .....	92
Figura 15. Tensión arterial sistólica y mortalidad .....	92
Figura 16. Tensión arterial diastólica y mortalidad .....	92

Figura 17. Presión de pulso y mortalidad .....	92
Figura 18 y 19. Distribución muestral según escala GRACE .....	93
Figura 20. Mortalidad según escala GRACE .....	94
Figura 21. Eventos cardiovasculares adversos por grupos etarios ..	96
Figura 22. Eventos cardiovasculares adversos por grupos etarios y sexo .....	96
Figura 23. Eventos cardiovasculares adversos según escala GRACE .....	97
Figura 24. Hemoglobina y mortalidad .....	98
Figura 25. Hemoglobina y eventos cardiovasculares adversos .....	98
Figura 26. Hemoglobina, mortalidad y eventos cardiovasculares adversos .....	99
Figura 27. Leucocitos y mortalidad .....	101
Figura 28. Leucocitos y eventos cardiovasculares adversos .....	101
Figura 29. Leucocitos y mortalidad por intervalos .....	102
Figura 30. Leucocitos y eventos cardiovasculares adversos por intervalos .....	103
Figura 31. Glucemia y mortalidad .....	104
Figura 32. Glucemia y eventos cardiovasculares adversos .....	104
Figura 33. Glucemia y mortalidad por intervalos .....	105



Figura 34. Glucemia y eventos cardiovasculares adversos por intervalos .....	106
Figura 35. Glucemia y mortalidad en diabéticos .....	108
Figura 36. Glucemia y mortalidad en no diabéticos .....	109
Figura 37. Insuficiencia renal .....	110
Figura 38. Creatinina, mortalidad y eventos cardiovasculares adversos .....	111
Figura 39. Índice de Cockcroft, mortalidad y eventos cardiovasculares adversos .....	111
Figura 40. MDRD-4, mortalidad y eventos cardiovasculares adversos .....	111
Figura 41. Creatinina y mortalidad por intervalos .....	112
Figura 42. Índice Cockcroft y mortalidad por intervalos .....	114
Figura 43. MDRD-4 y mortalidad por intervalos .....	114
Figura 44. Creatinina y eventos cardiovasculares adversos por intervalos .....	118
Figura 45. Índice de Cockcroft y eventos cardiovasculares adversos por intervalos .....	118
Figura 46. MDRD-4 y eventos cardiovasculares adversos por intervalos .....	119
Figura 47. Sodio y mortalidad por intervalos .....	120

Figura 48. Potasio y mortalidad por intervalos .....	122
Figura 49. Arritmias y mortalidad .....	124
Figura 50. Arritmias y eventos cardiovasculares adversos .....	125
Figura 51. Potasio y arritmias .....	126
Figura 52. Fibrinógeno y mortalidad .....	127
Figura 53. Curva ROC de mortalidad .....	131
Figura 54. Curva ROC de eventos cardiovasculares adversos .....	132
Figura 55. Anemia y enfermedad coronaria .....	142
Figura 56. Hemoglobina al ingreso .....	144
Figura 57. Fisiopatología de la enfermedad coronaria .....	147
Figura 58. Recuento leucocitario y enfermedad coronaria .....	147
Figura 59. Recuento leucocitario al ingreso .....	149
Figura 60. Glucemia al ingreso .....	154
Figura 61. Función renal al ingreso .....	159
Figura 62. Sodio y enfermedad coronaria .....	164
Figura 63. Sodio al ingreso .....	166
Figura 64. Potasio al ingreso .....	168

Figura 65. Fibrinógeno al ingreso .....	171
Figura 66. Predictores de mortalidad en el SCA .....	173



## ÍNDICE DE FUNCIONES

Función 1. Supervivencia conjunta de la muestra .....	87
Función 2. Escala GRACE y supervivencia .....	94
Función 3. Hemoglobina y supervivencia .....	100
Función 4. Recuento leucocitario y supervivencia .....	103
Función 5. Glucosa y supervivencia .....	107
Función 6. Creatinina y supervivencia .....	113
Función 7. Índice de Cockcroft y supervivencia .....	115
Función 8. MDRD-4 y supervivencia .....	115
Función 9. Sodio y supervivencia .....	121
Función 10. Potasio y supervivencia .....	122



## ABREVIATURAS

### A)

- **ADA:** American Diabetes Association

### B)

- **BNP:** Brain Natriuretic Peptide

### C)

- **CCS:** Canadian Cardiovascular Society
- **CK:** Creatin kinasa

### E)

- **ECG:** Electrocardiograma
- **ECVA:** Eventos Cardiovasculares Adversos

### F)

- **FG:** Filtrado Glomerular

### H)

- **Hb:** Hemoglobina

### I)

- **IAM:** Infarto Agudo de Miocardio
- **IECA:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- **IL:** Interleucina

- **IRC:** Insuficiencia Renal Crónica

**K)**

- **K:** Potasio
- **K/DOQI:** Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives

**N)**

- **Na:** Sodio
- **NKF:** Nacional Kidney Foundation

**O)**

- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OR:** Odds Ratio

**P)**

- **PAD:** Presión Arterial Diastólica
- **PAI-A:** Inhibidor 1 del activador del plasminógeno
- **PAPPS:** Pregnancy Associated Plasma Protein
- **PAS:** Presión Arterial Sistólica
- **PCR:** Proteína C Reactiva
- **PP:** Presión de Pulso

**S)**

- **SCA:** Síndrome Coronario Agudo



- **SCACEST:** Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del Segmento ST
- **SCASEST:** Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del Segmento ST
- **SNS:** Sistema nervioso simpático
- **SRAA:** Sistema renina-angiotensina-aldosterona

**T)**

- **TNF-alfa:** Tumoral Necrosis Factor-alfa



# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países industrializados en general y en España en particular. Suponen el 36% de todas las defunciones (un 31% en varones y un 41% en mujeres) (1) y se espera que también lo sean en los países en vías de desarrollo en el año 2020 (2).

La cardiopatía isquémica tiende a presentarse a partir de la quinta década de la vida y aumenta su frecuencia con la edad y la coexistencia de factores de riesgo.

La incidencia poblacional de infarto agudo de miocardio (IAM) en España, para personas de 25-75 años oscila entre 135 y 210 casos por 100.000 personas/año en hombres y entre 29 y 61 casos por 100.000 personas/año en mujeres. Se estima que en el año 2002 se produjeron en España 68.494 casos de IAM. En la población de más de 74 años la estimación de casos fue de 33.269 (48.6%) con un total de 24.906 fallecimientos (64.4%). Dos terceras partes de los pacientes con IAM que fallecen lo hacen antes de llegar al hospital (3).

La prevalencia global de angina en España es del 7.3% en hombres y 7.5% en mujeres (4).

Debido al envejecimiento de la población las patologías crónicas, como la cardiopatía isquémica, se han incrementado.

Aunque la incidencia de IAM permanece estable en la población entre 25 y 74 años, ésta y la mortalidad aumenta mucho a partir de los 74 años.

El mayor número de las hospitalizaciones por IAM y angina ha ido creando de forma progresiva una creciente demanda asistencial y una pérdida de productividad laboral. Además, se ha generado un gran número de enfermos crónicamente discapacitados sobre todo entre personas de mayor edad. También contribuyen a la demanda hospitalaria el incremento de recurrencias de los síndromes coronarios, por disminución de la letalidad, el avance en las mejoras terapéuticas y el aumento de los ingresos por insuficiencia cardíaca (3).

### **1.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

Un factor de riesgo es una característica o circunstancia asociada a un incremento de la probabilidad de enfermar, que precede a su aparición y al que podemos atribuir causalidad o responsabilidad. La ausencia de factores de riesgo no excluye la posibilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular y la presencia de ellos tampoco la garantiza.

Cuando estimamos el efecto de un determinado factor de riesgo en un individuo concreto, hay que tener en cuenta el contexto del resto de factores, ya que las enfermedades cardiovasculares tienen una etiología multifactorial. Estos factores de riesgo tienen diferente importancia y se potencian entre sí. Sharper en 1986, afirmó que la capacidad predictiva

del riesgo es superior a la que muestra la consideración aislada de uno de los factores (5). La medida de la exposición al riesgo cardiovascular de un individuo particular no se puede hacer desde la perspectiva de cada factor de riesgo por separado, sino que se debe analizar utilizando un modelo multivariante mediante una ecuación que establezca el exceso de riesgo de la persona estudiada en relación con el riesgo medio de la población.

La mayor parte del riesgo de muerte cardiovascular es atribuible a la combinación de factores de riesgo individuales, mientras que la atribuible a cada factor por separado es relativamente pequeña (6). La valoración multivariante del riesgo, además, evita la frecuentación excesiva de pacientes en la consulta con múltiples factores. Se debe hacer una valoración global, enmarcada en una estrategia integral.

Los factores de riesgo se pueden clasificar desde un punto de vista epidemiológico en causales (o mayores), cuando existe una clara evidencia en la relación causal independiente (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, tabaquismo, edad), condicionales, cuando existe una clara asociación pero no se puede establecer una evidencia definitiva de su relación causal (hipertrigliceridemia, aumento de homocisteína, protrombóticos como el fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno, lipoproteína, microalbuminuria, marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva), y predisponentes, que ejercen su acción a través de factores

de riesgo intermedios (obesidad, sedentarismo, antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana, ser varón).

Desde un punto de vista clínico es interesante considerar los factores de riesgo modificables (o sobre los que se puede intervenir terapéuticamente para disminuir el potencial de riesgo cardiovascular en la población) de los que no son modificables.

Los factores de riesgo contribuyen de una manera heterogénea a la mortalidad cardiovascular y, en conjunto, pueden explicarla entre el 40 y el 60% de los casos.

### **1.3. SCORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

El cálculo del riesgo cardiovascular es, a pesar de sus limitaciones, la herramienta más útil de la que actualmente se dispone en la clínica para establecer prioridades en prevención primaria y secundaria y decidir sobre la intensidad de las intervenciones. Por lo tanto, el cálculo y estratificación del riesgo es un elemento de gran utilidad en el manejo de aquellos pacientes con algún factor de riesgo.

En España hay tres funciones para estimar el riesgo cardiovascular: la clásica de Framingham que sobreestima el riesgo en la población española, la adaptada a la población española de REGIDOR y más recientemente, la función SCORE (7). Las sociedades europeas introducen en sus últimas recomendaciones el cálculo del



riesgo de muerte cardiovascular (ecuación de SCORE) en sustitución de la ecuación de Framingham. También el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) preconiza la utilización del SCORE como método de cálculo de riesgo y estrategia para el establecimiento de prioridades en prevención cardiovascular (8).

Este modelo estima el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años según la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el colesterol total en suero y el tabaquismo. Basado en 12 estudios de cohortes europeas con 205.178 individuos (43% mujeres). Dada la variabilidad geográfica del riesgo cardiovascular en Europa, se desarrollaron dos modelos SCORE, para países de alto riesgo o bajo riesgo como España (7).

### **1.4. SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

#### **1.4.1. DEFINICIÓN**

El síndrome coronario agudo (SCA) constituye una de las formas más severas de presentación de la enfermedad coronaria, y representa la causa más frecuente de morbimortalidad en Occidente (3)(9).

El SCA está precipitado por la aparición de trombosis aguda, inducida por la rotura o la erosión de una placa aterosclerótica, con o sin vasoconstricción concomitante, que produce una reducción súbita y crítica del flujo sanguíneo. El proceso de ruptura de la placa es complejo y se ha demostrado que la inflamación es un elemento fisiopatológico clave. En la minoría de los casos, puede haber una causa no

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

aterosclerótica, como en la arteritis, el traumatismo, la disección, la tromboembolia, las anomalías congénitas, la adicción a la cocaína y las complicaciones del cateterismo cardíaco.

Un aspecto importante en el manejo precoz del SCA es el empleo adecuado de su terminología. El acuñamiento del término SCA y la nueva definición de IAM, han creado cierto grado de confusión acerca de qué término se debe utilizar y cuándo emplearlo, particularmente entre los médicos menos familiarizados con el síndrome. La importancia radica en la terapéutica más apropiada para cada uno de ellos y en la estratificación pronóstica de nuevos eventos cardiovasculares.

Algunos errores terminológicos comunes son (10):

- Establecer un diagnóstico inicial de SCA, sin precisar si existe o no elevación del segmento ST. Diferencia muy importante de cara al manejo inmediato de reperfusión, necesario en el SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) y no indicado en el SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST).
- No hacer una estratificación del riesgo (al menos señalar si es de alto riesgo o no), importante para decidir sobre el empleo de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o la realización de coronariografía.
- Establecer como diagnóstico inicial angina inestable en vez de SCASEST antes de conocer los resultados de la troponina.

- Diagnosticar de SCASEST a los pacientes que presentan dolor torácico y bloqueo de rama izquierda, trastorno de la conducción intraventricular o ritmo de marcapasos. Puede corresponder a un IAM con elevación del ST enmascarado por el trastorno de la conducción.
- Utilizar el término SCASEST como diagnóstico definitivo. Se ha de precisar si es angina inestable o IAM sin onda Q ya que el pronóstico es claramente diferente.
- Quizá uno de los más frecuentes sea el diagnóstico erróneo de IAM en pacientes a los que se solicita determinación de troponina por causas ajenas a su clínica y éstas presentan niveles elevados.

La clasificación actual del SCA permite agrupar a los pacientes en dos bloques diferenciados con una actitud terapéutica definida: reperfusión en el menor tiempo posible en el SCACEST y terapia antitrombótica y antiisquémica en los SCASEST. Sin embargo, la enfermedad coronaria no es sino un «continuo» desde la angina estable hasta el IAM con onda Q, pasando por la angina inestable y el IAM no Q (11).

El síntoma principal que pone en marcha la cascada diagnóstica y terapéutica es la aparición de dolor torácico típico, pero la clasificación

de los pacientes se basa en el electrocardiograma (ECG) y posteriormente en los marcadores de necrosis miocárdica.

Hay pacientes que presentan dolor torácico típico agudo pero sin elevación persistente del segmento ST. Pueden tener una depresión persistente o transitoria del segmento ST, una inversión de las ondas T, ondas T planas, pseudonormalización de las ondas T o ausencia de cambios en el ECG. Se trata de un SCASEST y su diagnóstico se concretará, según el resultado obtenido a partir de la determinación de troponina, en IAM no Q o angina inestable. Ambos presentan una fisiopatología y presentación clínica similar, la diferencia es de severidad. Si la isquemia es lo suficientemente importante como para producir daño miocárdico y elevar los marcadores (troponina I, troponina T o CK-MB) se clasificará como IAM no Q y en el caso contrario como angina inestable (12).

La presentación clínica de los SCASEST incluye una gran variabilidad de síntomas. Tradicionalmente se han distinguido varias presentaciones clínicas: dolor anginoso prolongado (> 20 minutos) en reposo, angina grave de nueva aparición (clase III de la clasificación de la Canadian Cardiovascular Society) (13), desestabilización reciente de una angina previamente estable con características de angina de clase III CCS (angina *in crescendo*) o angina post-IAM (tras las 24 horas del infarto hasta un mes de evolución). El dolor prolongado se observa en el

80% de los pacientes, mientras que la angina de novo o acelerada se observa sólo en el 20% de los casos (14).

En el SCASEST el hecho fisiopatológico fundamental es la rotura de placa y la formación de un trombo no oclusivo. A él se añaden otros factores que pueden condicionar el cuadro clínico. Se acepta que la inflamación, la vasoconstricción de las arterias epicárdicas o de pequeño vaso, el grado de estenosis coronaria basal y el consumo de oxígeno miocárdico, contribuyen en mayor o menor grado a la clínica (15). Así pues, el SCASEST engloba a un grupo de pacientes con una marcada variabilidad clínica y múltiples fenómenos fisiopatológicos implicados que condicionan diferente pronóstico.

Por ello, es importante la estratificación de los pacientes con SCA en general y los que no presentan elevación del ST en particular, de cara a establecer pautas terapéuticas adecuadas (11).

Los pacientes con dolor torácico agudo típico y elevación persistente (> 20 minutos) del segmento ST reflejan un SCACEST, la mayoría desarrollarán un IAM con onda Q, consecuencia de una oclusión coronaria aguda total.

La última definición universal de IAM publicada en *Circulation* en Noviembre de 2007 incluye los siguientes términos (16):

- Incremento de los marcadores cardíacos (preferiblemente troponina), por encima de los límites de referencia junto con clínica compatible, cambios electrocardiográficos sugestivos de

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

nueva isquemia, desarrollo de ondas Q patológicas o alteraciones en pruebas de imagen.

- Muerte súbita por paro cardíaco frecuentemente tras síntomas de isquemia, acompañado de nueva elevación del segmento ST, nuevo bloqueo de rama izquierda y/o evidencia de trombo fresco en el cateterismo cardíaco o autopsia. La extracción de sangre para la determinación de los marcadores ha de ser antes del éxitus y se aceptan como positivas elevaciones por encima de 10 veces el límite superior.
- La elevación de marcadores miocárdicos tres o más veces por encima del límite superior durante intervencionismo coronario percutáneo indica infarto periprocedimiento. También se incluye la trombosis del stent.
- El IAM durante la cirugía de *bypass* coronario se define como la elevación de marcadores 5 o más veces por encima de límite de referencia más el desarrollo de ondas Q, nuevo bloqueo de rama izquierda, oclusión documentada angiográficamente del injerto o de coronaria nativa, o evidencia de pérdida de miocardio viable mediante imagen.
- Hallazgos anatomopatológicos típicos de infarto agudo.

El reinfarto suele confundirse electrocardiográficamente con la evolución que sigue al infarto inicial. Se considera reinfarto cuando la elevación del ST  $\geq 0.1$  mV reaparece en un paciente que tenía un menor grado de ascenso del ST o desarrolla ondas Q patológicas en al menos

dos derivaciones contiguas, sobre todo si se asocian síntomas de isquemia durante al menos veinte minutos. Los marcadores de necrosis se han de obtener en el momento que se sospeche la existencia de reinfarto y hacer una segunda determinación entre las 3 y 6 horas del episodio de dolor, el incremento de un 20% o más sugiere reinfarto.

La relación entre SCASEST y SCACEST ha cambiado con el paso del tiempo, con aumento progresivo de la tasa de SCASEST con respecto a la de SCACEST, sin que haya una explicación clara sobre las razones que han motivado esa evolución (17).

Este cambio en el patrón del SCASEST puede estar ligado a las diferencias en el manejo de la enfermedad y los mayores esfuerzos que se han realizado para la prevención de la enfermedad arterial coronaria en los últimos 20 años (18).

Los pacientes con SCA se encuentran en grave riesgo de desarrollar acontecimientos cardiovasculares graves dentro del primer año de su presentación (3) (19) y constituyen un alto porcentaje del conjunto de enfermos que reciben atención urgente. El motivo de consulta suele deberse a manifestaciones clínicas agudas (típicamente dolor torácico) y su detección precoz es vital por la necesidad de establecer medidas terapéuticas inmediatas para reducir su morbi-mortalidad y por los riesgos que entraña un inadecuado manejo (20).

La mortalidad intrahospitalaria es más alta en los pacientes que ingresan por SCACEST que en aquellos con SCASEST (el 7% y el 5%

respectivamente), pero a los 6 meses las tasas de mortalidad de ambos cuadros son muy parecidas (el 12% y el 13% respectivamente) (21) (22).

El seguimiento a largo plazo de quienes sobreviven y llegan al hospital demuestra que las tasas de mortalidad son más altas en los pacientes con SCASEST que en los que presentan SCACEST, y la diferencia es el doble a los 4 años (23). La diferente evolución a medio y largo plazo puede deberse a la heterogeneidad del perfil de pacientes, ya que los que presentan SCASEST tienden a ser más mayores, con más comorbilidades, especialmente diabetes e insuficiencia renal. La diferencia también puede deberse a un mayor grado de enfermedad vascular y arterial coronaria o a la persistencia de factores desencadenantes como la inflamación (24) (25).

### 1.4.2. SCORES DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Al evaluar pacientes a diario, frecuentemente se hacen predicciones que tienen que ver con la interpretación de los síntomas, signos o pruebas diagnósticas para alcanzar un diagnóstico. Además, se estima la probabilidad de futuros eventos en sujetos expuestos y no expuestos a distintos factores de riesgo, así como las diferentes alternativas cuando iniciamos un tratamiento.

Uno de los objetivos de los médicos, ya desde la antigüedad, ha sido conocer el pronóstico de sus pacientes. Según el aforismo



hipocrático “*informar adecuadamente del pronóstico al paciente o a su familia puede evitar ser censurado por éstos*”.

La evaluación del riesgo en los pacientes con un SCA tiene en la actualidad objetivos más amplios: informar y aconsejar al enfermo y a su familia, identificar los pacientes con un riesgo elevado de muerte o infarto susceptibles de mejorar su pronóstico con un tratamiento adecuado, seleccionar a los pacientes con un riesgo muy bajo que no requieren medidas invasivas, evitando así costes y riesgos innecesarios y por último, planificar la rehabilitación cardíaca y prevención secundaria tras el episodio agudo (26).

Del análisis de la base de datos de grandes ensayos, se han identificado variables clínicas, electrocardiográficas, bioquímicas y angiográficas asociadas con alto riesgo de eventos adversos entre los pacientes con enfermedad isquémica inestable. Así se han construido los scores clínicos.

El score de riesgo podría definirse como un algoritmo o regla de predicción clínica, que ayuda al médico a interpretar la información disponible, obtenida de la experiencia personal o colectiva y de la extensa bibliografía (27).

Se basan en identificar al ingreso del paciente, la presencia de variables de alto riesgo de muerte y eventos isquémicos cardíacos. Pueden ayudar al médico a manejar cada caso de forma más segura usando simultáneamente múltiples factores de riesgo independientes y obtener más información que con cada uno de ellos por separado (28).

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

Hace más de 50 años se iniciaron los estudios dedicados a la estratificación y la predicción del riesgo en pacientes que han experimentado un IAM y han ido evolucionando a medida que se perfeccionaban las técnicas estadísticas y el conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad coronaria.

Al comienzo de la década de 1950 (29) aparecen los primeros estudios encaminados a desarrollar una fórmula que permitiese cuantificar el riesgo de un paciente con IAM mediante una puntuación o score. Con la creación de las primeras unidades coronarias (30) fueron apareciendo más trabajos donde las variables utilizadas para el cálculo del riesgo eran parámetros clínicos tratados con métodos estadísticos sencillos.

Tal es el caso de la clasificación de Killip y Timbal (31), aunque no se pueda considerarse exactamente un score, emplea signos clínicos sencillos de insuficiencia cardíaca, y es un método muy útil para clasificar a los pacientes con un IAM en cuatro categorías que guardan una buena correlación con la mortalidad.

A partir de la década de 1980, se fueron incorporando nuevas variables, como la fracción de eyección, la severidad de la afectación coronaria, las arritmias y aparecieron nuevos métodos estadísticos de análisis de la supervivencia.

La instauración de métodos incruentos como la ecocardiografía, la ergometría y la tomogammagrafía de perfusión para conocer función ventricular e isquemia residual resultaron útiles como predictores de

riesgo en la estratificación postinfarto y evitan tratamientos agresivos en pacientes en los que la probabilidad de complicaciones pretest es baja.

La posibilidad de determinar mediante sencillas técnicas de laboratorio troponina, CK y CK-MB abrió una nueva época en la estratificación del riesgo, especialmente en los SCASEST (32).

Actualmente, la determinación de troponina I o T así como los cambios electrocardiográficos constituyen la base de los algoritmos de estratificación, tanto en las guías de tratamiento como en los grandes ensayos clínicos (33).

Para desarrollar un modelo de predicción, en primer lugar se selecciona la complicación que desea percibirse, como IAM, mortalidad o la combinación de ambos. Ésta será la variable independiente de los cálculos estadísticos. Se identifica la población objeto de estudio y se seleccionan las variables mediante un estudio univariable. Las que alcanzan significación estadística se estudian en el análisis multivariable para determinar su relación independiente con la complicación o el evento que se desea predecir. Esta relación se suele expresar como odds ratio (OR) o como riesgo relativo. Con estas variables se construye el modelo o algoritmo, a partir del cual se calculará una puntuación para cada paciente. A cada puntuación o valor total del score le corresponde un riesgo determinado, que suele expresarse en una tabla. La evaluación de un modelo de predicción debe hacerse calculando su capacidad de discriminación, mediante la construcción de la curva ROC, que es una función de la sensibilidad y la especificidad, y el cálculo del

índice «c» o área bajo la curva y su capacidad de discriminación, capacidad de predecir la aparición de la complicación en estudio en un amplio intervalo de puntuaciones, es decir, la relación entre el riesgo estimado y el real. Habitualmente se utiliza el método de Hosmer-Lemeshow (30). Es necesario comprobar la validez externa del modelo (26).

Un score debe ser fácil de aplicar en la práctica clínica habitual, debe estratificar de forma efectiva a los pacientes en bajo, medio y alto riesgo y debe tener alto poder pronóstico (27). Sin embargo no todos cumplen estas premisas.

A lo largo de los años se han ido creando scores con tales fines para poder aplicarlos en poblaciones heterogéneas con características diversas como los pacientes que sufren un SCA.

Entre éstos se encuentran en orden cronológico de publicación: Probabilidad Eventos Cardiovasculares Adversos de Braunwald, TIMI Risk Score, PURSUIT Risk Score, GRACE Risk Score y Modified TIMI Risk Score.

### 1.4.2.1. Escala Braunwald

La escala de predicción de Braunwald es un sistema de clasificación derivado de un estudio observacional conducido por Braunwald y colaboradores, publicado en 1994. Fue la primera que se utilizó para determinar el riesgo de muerte y de IAM no fatal a corto

plazo en pacientes con SCASEST con base en la historia clínica, examen físico, ECG y marcadores séricos de necrosis miocárdica al momento del ingreso. Los pacientes se estratifican en grupos con alto, intermedio y bajo riesgo de muerte o IAM no fatal a corto plazo (34).

### 1.4.2.2. TIMI Risk Score

La puntuación de riesgo del estudio Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) publicada en agosto de 2002 (35) se ha extendido ampliamente como herramienta de estratificación pronóstica de los pacientes con SCA, tanto con elevación del segmento ST como sin ella. Esquema de valoración simple pero de gran capacidad pronóstica constituido por siete variables que pueden ser obtenidas fácilmente a la cabecera del paciente.

Los clasifica según el riesgo dentro de los siguientes 14 días de muerte por cualquier causa, IAM nuevo o recurrente o isquemia severa que requiere revascularización urgente. Los grupos de riesgo se clasifican en: bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo. Posteriormente se demostró que también es un buen parámetro para predecir mortalidad total y eventos coronarios adversos a 30 días y a un año. Este score, no sólo ha sido validado en varios ensayos clínicos que incluyeron poblaciones seleccionadas y randomizadas como el TIMI 11b, ESSENCE, TACTIS-TIMI 18, VANQWISH, PRISM-PLUS y CURE, sino también en registros que se asemejan a población del mundo real, como el registro del TIMI III.

### 1.4.2.3. PURSUIT Risk Score

El PURSUIT Risk Score fue publicado en el año 2000 tras el análisis de regresión logística del estudio Platelet Glycoprotein IIb/IIIa In Unstable Angina. Este sistema de puntuación incluye siete variables cuya combinación emite un puntaje que se correlaciona con el riesgo a 30 días de muerte o IAM no fatal. Posteriormente este risk score demostró ser efectivo para estimar el riesgo de eventos coronarios adversos hasta después de 1 año de seguimiento (36).

### 1.4.2.4. GRACE Risk Score

Los investigadores del registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) desarrollaron, mediante un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, un modelo predictivo para evaluar el riesgo de muerte a 6 meses para todo tipo de SCA (IAM con y sin elevación del segmento ST y angina inestable).

Derivado del Registro Global de Síndromes Coronarios Agudos (Global Registry of Acute Coronary Events -GRACE-) que recopiló los datos de 17.142 pacientes con SCA de 94 hospitales de Alemania, Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, España, Estados Unidos, Francia, Italia, Polonia y Reino Unido desde el 1 de abril de 1999 hasta el 31 de marzo de 2002. Aplicando un modelo de regresión logística se identificaron ocho variables (edad, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, clasificación de Killip, nivel de creatinina sérica,

elevación de enzimas cardíacas, desviación del segmento ST y paro cardíaco al momento del ingreso), las cuales suman un puntaje total que clasifica al paciente como de alto, intermedio o bajo riesgo de muerte intrahospitalaria. La mortalidad intrahospitalaria para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto fue menor, igual o mayor al 3% respectivamente. Al alta sobrevivieron 15.007 (87.5%) y el GRACE Risk Score fue revalidado en pacientes del Global Registry of Acute Coronary Events tras un seguimiento más prolongado, generando otro sistema de clasificación de riesgo de mortalidad a 6 meses que agrupa los pacientes como de riesgo bajo, intermedio o alto con una mortalidad menor, igual o mayor al 8% respectivamente mediante nueve predictores independientes de mortalidad: la edad (hazard ratio [HR] = 1,8 por cada 10 años de incremento), historia de infarto de miocardio (HR = 1,5), historia de insuficiencia cardíaca (HR = 2,2), pulso (HR = 1,3 por cada incremento de 30 latidos por minuto), presión sistólica (HR = 1,1 por cada disminución de 20 mmHg), creatinina basal (HR = 1,2 por mg/dl de incremento), elevación de las enzimas cardíacas iniciales (HR = 1,6), descenso del segmento ST (HR = 1,4) e ingreso en un hospital sin intervencionismo coronario (HR = 1,6).

Este modelo fue validado aplicándolo a otros 7.638 pacientes incluidos posteriormente en el GRACE desde el 1 de abril de 2002 hasta el 31 de diciembre de 2003; fue ésta una amplia población no seleccionada de un registro internacional de pacientes con enfermedad coronaria.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

La validación interna se llevó a cabo en los estudios GRACE y GUSTO-2B, y la externa en una población de la Clínica Mayo, un registro canadiense de enfermedad coronaria y también en un registro portugués (37).

Se ha realizado la validación comparando los modelos pronósticos, basados en variables clínicas, de los estudios TIMI, PURSUIT y GRACE, en un registro canadiense de SCA en el que se incluyó a 1.728 pacientes (38). Los modelos PURSUIT y GRACE demostraron un elevado poder de discriminación para la mortalidad hospitalaria y al año (estadístico C de 0,80), en tanto que la precisión del modelo TIMI (posiblemente el más empleado) fue inferior (39).

El GRACE Risk Score se instauró como una herramienta simple y con buena aplicabilidad clínica para el manejo de los síndromes coronarios agudos (40).

Sobre la base de las comparaciones directas (41), la clasificación de riesgo GRACE está recomendada como de referencia para aplicar en el momento del ingreso y del alta en la práctica clínica diaria.

Otras escalas han sido desarrolladas con datos del estudio FRISC II o el Modified TIMI Risk Score y podrían tener implicaciones en el enfoque inicial de estos pacientes pero aún no han sido validadas (42).



La aplicación de las escalas TIMI Risk Score, GRACE Risk Score y PURSUIT Risk Score han mejorado la estratificación de los pacientes con SCASEST en comparación con el juicio del clínico, los cambios electrocardiográficos y los niveles de troponina.

El inconveniente de estos scores es que la mayoría están derivados de poblaciones seleccionadas, por lo que su aplicación en la población general y con elevada comorbilidad no es útil para determinar el riesgo individual.

Los modelos de predicción del futuro deberían derivarse de manera prospectiva de poblaciones no seleccionadas en las que estuviesen ampliamente representados todos los segmentos de edad y ambos sexos. De forma ideal, debería poderse aplicar un único algoritmo a todo el espectro del SCA.

Muchos incluyen un número limitado de variables y no tienen en cuenta aspectos importantes como la carga aterosclerótica, el grado de inflamación vascular o el estado protrombótico que pueden influir en el pronóstico. La consideración de todos estos factores, junto con la utilización de métodos estadísticos más modernos, puede proporcionar en el futuro modelos más completos y aplicables.

La clasificación del paciente en una categoría de riesgo (bajo, intermedio o alto) de cualquiera de estas escalas ofrece mejor información acerca de la probabilidad de muerte intrahospitalaria y a un

año de seguimiento que la opinión del facultativo y por tanto son buenas herramientas para encaminar la terapia.

No obstante, es importante tener en cuenta que ningún score debe ser superior al buen juicio médico.

### 1.4.3. MARCADORES DE RIESGO CLÁSICOS Y EMERGENTES

Distinguimos entre factores de riesgo cardiovascular considerados “clásicos” (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, sedentarismo, obesidad, tabaquismo), de otros considerados “emergentes” (hiperhomocisteinemia, hiperfibrinogenemia, incremento del inhibidor del activador del plasminógeno, proteína C reactiva, trastornos de base genética y otros en relación a posibles estímulos infecciosos) cuya relevancia como factores de riesgo se encuentra actualmente en estudio.

Durante la década de los ochenta se describió la importancia de la trombosis en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos y en el crecimiento de las placas ateroscleróticas. Posteriormente, en la década de los noventa, se hizo evidente la participación del fenómeno inflamatorio en la fisiopatología inicial, desarrollo y rotura de la placa de ateroma. Además se pusieron de manifiesto los vínculos entre fenómenos trombóticos y los fenómenos inflamatorios.

La inflamación en la aterosclerosis es una respuesta vascular frente a una gran variedad de estímulos lesivos. Cuando el estímulo inflamatorio es persistente o se repite continuamente producirá una inflamación crónica.

Actualmente se conocen decenas de moléculas implicadas en el proceso aterosclerótico, algunas de ellas con efectos contrapuestos según sea la célula sobre la que actúan o las condiciones ambientales. Se ha sugerido que algunas de ellas pueden ser utilizadas como marcadores pronósticos del riesgo de eventos coronarios agudos (42).

En la actualidad, la estratificación de riesgo de los pacientes con SCA se basa sobre todo en variables clínicas, electrocardiográficas, angiográficas y marcadores de daño miocárdico.

Un marcador debe poder determinarse en muestras de sangre, tejidos u orina y debe estar relacionado causalmente con una enfermedad determinada o de forma indirecta como consecuencia de esa afección. Puede tener implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas y debe poder predecir la aparición de un evento de forma precisa (excelente sensibilidad y especificidad), además de ser reproducible e independiente de otros marcadores. Se debe poder medir de forma rápida, sencilla y debe ser coste-efectivo. Además, para que un marcador se pueda considerar clínicamente útil debe presentar otras características: su asociación con la patología debe observarse en estudios independientes entre sí; debe haber estudios experimentales

que aporten fundamentos biológicos y finalmente, se debe demostrar que la modificación del marcador mejora el pronóstico de la enfermedad.

La troponina en el SCA son es el paradigma de marcador útil clínicamente (43).

Estas escalas, sin embargo, no incluyen marcadores inflamatorios, y es posible que la incorporación de los mismos pueda aumentar su valor pronóstico, ya que en los últimos años han aparecido evidencias que sugieren su utilidad en el pronóstico de la enfermedad coronaria.

Una de las familias que ha recibido mayor atención es la de los reactantes de fase aguda, entre los que se incluyen la proteína C reactiva, el fibrinógeno, el ácido siálico, la proteína sérica amiloide A, la velocidad de sedimentación globular o el recuento leucocitario (43).

Algunos son relativamente sencillos y disponibles en cualquier hospital. Así, la hiperglucemia en el momento del ingreso se asoció con una mayor mortalidad tras un seguimiento medio de 42 meses después de un SCASEST (44). Un recuento de leucocitos  $> 10.000 \text{ cell/mm}^3$  fue un predictor de mortalidad en pacientes con SCASEST, aunque careció de valor pronóstico en los pacientes con troponina normal (45). Asimismo, con valores normales de creatinina, el cálculo del filtrado glomerular fue un factor independiente de mortalidad hospitalaria (46). Citocinas, como las interleucinas 6 (47) y 18 (48), y otros biomarcadores más sofisticados son estudiados como predictores de acontecimientos cardiovasculares.

La neopterinina es un biomarcador sintetizado por los monocitos que indica actividad inmunológica. Su elevación a los 7 días de un SCA incrementó el riesgo de muerte o evento coronario agudo a los 2 años (49) y podría tener relevancia como marcador pronóstico en el futuro.

En la población mediterránea, no se ha estudiado de forma sistemática si los marcadores de inflamación constituyen un factor pronóstico independiente en pacientes con SCA. El único estudio español en marcha al respecto es “EL SIESTA”, multicéntrico, observacional y prospectivo, de pacientes ingresados con diagnóstico de SCASEST y tiene como objetivo definir el valor pronóstico de diferentes marcadores de inflamación y de activación endotelial (50).

En la práctica clínica habitual manejamos de forma rutinaria numerosos parámetros con diferentes fines. Por ejemplo, el valor de la hemoglobina para el estudio de un cuadro asténico, el recuento leucocitario en infecciones o inflamaciones locales o sistémicas, la glucemia en pacientes diabéticos descompensados o que reciben tratamiento corticoideo intensivo... Sin embargo, éstos y otras determinaciones también se realizan en pacientes que acuden a los servicios de urgencias con un SCA y podrían ser empleados para clasificar y estratificarlos en grupos de riesgo de cara a un tipo u otro de intervención terapéutica; además pueden servir como predictores de futuros eventos cardiovasculares adversos (ECVA).

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

Parámetros como la hemoglobina, el recuento leucocitario, la glucemia, alteraciones del sodio o el potasio y el fibrinógeno han confirmado, en contrastados trabajos, su relación con un curso desfavorable de la enfermedad cardiovascular. Algunos son marcadores de un estado inflamatorio sistémico que acompaña a los síndromes coronarios pero que ya están implicados en la génesis, desarrollo y complicaciones agudas del proceso aterotrombótico guardando relación con su pronóstico.

Son marcadores rápidos de obtener, fáciles y baratos de realizar y sencillos de interpretar. No es necesaria ninguna determinación que no se realice de rutina en los pacientes atendidos con un SCA y están presentes en cualquier determinación rutinaria.

Están ahí y nos están dando información muy útil sobre el pronóstico. Vamos a ir describiendo cómo variaciones de estos parámetros en pacientes que sufren un evento coronario agudo modifican el pronóstico e influyen de forma directa e independientemente de otros factores, en el desarrollo de un curso más desfavorable.

#### 1.4.3.1. HEMORREOLOGÍA

Se asume que la isquemia es el resultado o bien de la insuficiencia cardíaca, o bien del estrechamiento de las arterias, sin embargo no olvidemos que la sangre es un fluido y como tal, tienen unas propiedades cuyas alteraciones pueden contribuir a los fenómenos isquémicos.

La hemorreología, definida en 1951 por Copley, es la ciencia que estudia la circulación sanguínea y se ocupa del comportamiento de la sangre como fluido en movimiento continuo por el árbol vascular y los factores que influyen en las propiedades de sus componentes, la elasticidad y viscosidad. La viscosidad es la resistencia de la sangre al deslizamiento producido por el rozamiento entre sus propias capas, cizallamiento, y depende de factores plasmáticos (fibrinógeno, alfa-2-macroglobulina, albúmina) y factores celulares (eritrocitos, leucocitos y plaquetas). Son precisamente los elementos celulares los que hacen que la sangre se comporte reológicamente como un líquido no newtoniano mediante los fenómenos de agregación y deformidad eritrocitaria donde influye de manera decisiva el hematocrito. En resumen, la viscosidad sanguínea viene determinada por el hematocrito, agregación, deformidad eritrocitaria y viscosidad plasmática. El número de leucocitos y plaquetas influye en menor medida.

El plasma es una suspensión de compuestos orgánicos y minerales en una solución de electrolitos y su viscosidad depende de la

concentración y características de las proteínas. De éstas, el fibrinógeno, debido a su forma asimétrica, tiene una viscosidad intrínseca muy elevada y aunque sólo constituye el 4% de las proteínas del plasma normal en relación al peso, es responsable de más de la mitad de la viscosidad plasmática final (51).

La viscosidad de la sangre a bajas velocidades depende fundamentalmente de la agregabilidad eritrocitaria, en la que participan proteínas plasmáticas que actúan como puentes intercelulares como el fibrinógeno (factores plasmáticos), y de las características de las propias células que interaccionan entre sí (factores celulares) (52).

La agregación eritrocitaria consiste en la adhesión reversible de los hematíes en pilas de monedas o “rouleaux” y dependen de las propiedades de superficie del hematíe y de las proteínas plasmáticas (53) (54). En condiciones normales, los agregados eritrocitarios se producen donde las fuerzas (y por tanto la velocidad de flujo) son muy bajas como en las vénulas postcapilares. Es conocido que el aumento de la agregación eritrocitaria, y por ende de la viscosidad sanguínea, afecta negativamente a la microcirculación y el transporte de oxígeno favoreciendo la aparición de eventos trombóticos; se observa en gran variedad de estados clínicos como politraumatismo, shock, quemaduras, infecciones, período postinfarto, diabetes mellitus complicada, enfermedades malignas y reumatológicas (55) (56).

La distribución del flujo sanguíneo y por tanto la distribución de oxígeno por los tejidos, está influenciada por la viscosidad.



Las alteraciones hemorreológicas juegan un papel fundamental en la enfermedad coronaria y en el IAM. Y además parece haber una correlación entre variaciones hemorreológicas y la severidad de las manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica (57) (58).

Las proteínas plasmáticas relacionadas con la adhesión eritrocitaria son muy numerosas como la proteína C reactiva (PCR), las inmunoglobulinas G, M y A, el fibrinógeno, lípidos y ceruloplasmina; de todas ellas, el fibrinógeno es el que más directamente está implicado y es la principal proteína responsable de la formación de agregados (59) (60).

Los estímulos aterogénicos clásicos como la hipercolesterolemia, la hipertensión, la diabetes, la hiperhomocisteinemia, el tabaquismo y las infecciones provocan un daño en la pared vascular que altera las funciones homeostáticas del endotelio originando en dos terceras partes de los pacientes una respuesta exagerada de tipo inflamatorio-fibroproliferativa.

Esta respuesta se extiende por toda la circulación coronaria y promueve la aterosclerosis, contribuye al crecimiento de la placa, precipita la aparición de fenómenos trombóticos e inestabiliza un SCA (61). Por tanto, la aterosclerosis es un proceso crónico con un componente inflamatorio activo y en evolución.

Los reactantes de fase aguda son los marcadores de este proceso inflamatorio y variaciones en su concentración se traducen en cambios en la viscosidad plasmática y sanguínea.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

Están directamente relacionadas con una respuesta cardiovascular desfavorable y se asocian a mayor riesgo de padecer enfermedad vascular periférica severa, IAM, accidentes cerebrovasculares o recidivas de los mismos no explicados muchas veces por los factores de riesgo clásicos. Algunos de ellos son la PCR, interleukinas, fibrinógeno, recuento leucocitario, proteína sérica amiloide, y velocidad de sedimentación globular, que modifican sustancialmente la viscosidad plasmática y sanguínea.

La viscosidad plasmática promueve la trombogénesis a través de efectos sobre el sistema de coagulación y fibrinolítico (62) y la sanguínea favorece la aterogénesis aumentando la tensión arterial y las fuerzas de cizallamiento a nivel del endotelio arterial, promoviendo interacciones entre los componentes de la sangre y la pared arterial en áreas de bifurcación.

El conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares que ponen en marcha este estado inflamatorio tras la disfunción endotelial mejoraría la estratificación pronóstica y el desarrollo de nuevos tratamientos. Éstos actuarían sobre desencadenantes o moduladores de la inflamación convirtiéndose en una necesidad de primer orden para mejorar el curso clínico de estos pacientes (63) (64).

### 1.4.3.1.1. Fibrinógeno

El marcador de fase aguda más importante desde el punto de vista hemorreológico es el fibrinógeno. Se trata de una glicoproteína asimétrica de alto peso molecular (340.000 daltons) con tres cadenas polipeptídicas (alfa, beta y gamma) que se sintetiza principalmente en el hígado (65).

Precursor de la fibrina, es fundamental en la coagulación y responsable de la formación de agregados eritrocitarios y plaquetarios.

Además de sus funciones en la hemostasia, cumple un papel importante dentro del proceso aterotrombótico. Actúa en la etapa aguda tras la ruptura de la placa favoreciendo la agregación plaquetaria.

En los días posteriores al infarto se incrementa como parte de la respuesta inflamatoria a la necrosis tisular, relacionado con los eventos de re-trombosis y re-infarto. Pero también contribuye a la formación y crecimiento de la placa aterosclerótica, regula la proliferación, quimiotaxis, adhesión celular y favorece la vasoconstricción en las zonas de lesión (66).

Existe una relación directa entre la concentración de fibrinógeno, la viscosidad plasmática, la enfermedad coronaria y su gravedad (67) (68) (69) (57) (70). Además, numerosos estudios objetivan su importante papel predictor de eventos coronarios adversos, recurrencias y de mortalidad, independientemente de los factores de riesgo clásicos (71) (72) y podría ser útil para estratificar riesgo en los pacientes con síndrome coronario.

Retterstol et al (73), recogieron 247 pacientes supervivientes a un IAM, los dividieron en cuartiles según cifras de fibrinógeno y los siguieron durante 10 años. Comprobaron que los que presentaban cifras superiores a 400 mgr/dl tenían mayor mortalidad.

A pesar de no existir medicamentos específicos se plantea la necesidad de incluirlo en futuros estudios de intervención, donde se evaluaría el beneficio de controlar sus niveles plasmáticos en los individuos con riesgo de presentar enfermedad cardiovascular.

### 1.4.3.1.2. Recuento leucocitario

Además del fibrinógeno, el recuento leucocitario también modifica la viscosidad sanguínea y como factor de riesgo hemostático se relaciona muy estrechamente con la posibilidad de sufrir un evento coronario. Incluso algunos estudios han demostrado que los niveles de fibrinógeno, la viscosidad plasmática y el recuento leucocitario pueden tener un valor predictivo mayor que el modelo más tradicional de niveles de colesterol, obesidad e hipertensión arterial (74).

Se sabe que muchos factores de riesgo clásicos (tabaco, diabetes mellitus, obesidad, hipercolesterolemia, etc) están asociados a inflamación crónica. Por tanto, la leucocitosis podría considerarse simplemente otro marcador inespecífico del estado inflamatorio crónico.

Existen diferentes mecanismos fisiopatológicos por los que los leucocitos pueden estar implicados en el pronóstico de la cardiopatía isquémica. Incrementan el ambiente protrombótico (aumento de factor

tisular, mayor interrelación con plaquetas que puede activarlas, alteraciones del fibrinógeno, mayor cantidad de agregados circulantes) y favorece efectos deletéreos vasculares (modificaciones de la hemorreología, incremento de radicales superóxido, incremento de citocinas, mieloperoxidasa, y aceleración de la aterosclerosis por una mayor oxidación de partículas de lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad, mayor infiltrado monocitario, etc) (43).

Ya en 1988 Danesh et al (75) publicaron un metaanálisis en el que se valoraba el papel de diferentes reactantes de fase aguda en el pronóstico de la cardiopatía isquémica. Incluyeron 5.337 para el recuento leucocitario corroborando su relación con el pronóstico de la cardiopatía isquémica. En el 2005 Núñez et al (76) publica un estudio con 1.118 pacientes con IAM (con y sin elevación del segmento ST) donde relaciona el recuento leucocitario ( $> 10.000\text{cell}/\text{mm}^3$ ) en las primeras horas de ingreso por SCA y el pronóstico a 10 meses de seguimiento. Otro trabajo de Turner et al (77) en 2008 concluye que el recuento leucocitario elevado durante un SCA incrementa el riesgo de muerte, fallo cardíaco, shock y disfunción ventricular.

Orientando pragmáticamente estos y otros trabajos podemos plantearnos dos cuestiones: la posibilidad de utilizar el recuento leucocitario como un marcador de inflamación, rápido de obtener, barato, fiable y con información clínica relevante acerca del pronóstico de estos pacientes atendidos en el servicio de urgencias con un SCA y

el posible beneficio si tenemos en cuenta éstos y otros marcadores de inflamación como parte del tratamiento de éste síndrome (78) (79).

### 1.4.3.1.3. Hemoglobina

Entorno al 20% (80) de los pacientes que ingresan con un SCA cumplen los criterios de anemia de la OMS (< 13 g/dl para hombres y < 12 g/dl para mujeres).

Los niveles bajos de hemoglobina contribuyen a empeorar el pronóstico ya que disminuye la oferta de oxígeno en el miocardio en riesgo quien además demanda un mayor aporte para poder mantener una adecuada oxigenación sistémica (81) (82). La anemia es un factor de riesgo independiente para nuevos acontecimientos cardiovasculares y existen pocos trabajos al respecto.

Sabatine et al, realizan un estudio con 39.922 pacientes que ingresan con SCA con y sin elevación del segmento ST recogiendo los efectos adversos cardiovasculares en los 30 días siguientes y confirmando esta relación independiente. En el SCACEST se vio significación a partir de cifras inferiores a 14 g/dl y 11 g/dl para el SCASEST (83). Goncalves et al (84) observan una relación significativa entre concentraciones de hemoglobina por debajo de 12,8 g/dl e incremento del riesgo de sufrir un infarto o morir en pacientes con SCASEST.

En cuanto al seguimiento, no sólo hay estudios que recogen acontecimientos adversos en los primeros meses posteriores al evento, sino que también hay trabajos con mayor recorrido. Tal es el caso de Cavusoglu et al (85) que realizaron un seguimiento de forma prospectiva durante dos años de 193 pacientes varones con SCA; los que presentaban niveles por debajo de 13 g/dl tenían más probabilidad de sufrir IAM o morir en este tiempo. De igual manera cuando se contrastaron valores de hemoglobina de 10,5 g/dl y de 12,5 g/dl como puntos de corte preestablecidos, se observó un incremento gradual significativo en la mortalidad o el IAM con valores de hemoglobina progresivamente más bajos.

La insuficiencia cardíaca por alteraciones en la contractilidad tras un SCA es bien conocida. A más miocardio muerto menor fracción de eyección y por tanto mayor fallo de bomba. En este sentido las cifras de hemoglobina juegan un papel importante. Archbold et al (86) llevan a cabo un estudio sobre 2.310 pacientes con SCA donde observaron que la anemia se relaciona con el desarrollo de insuficiencia cardíaca independientemente del daño miocárdico. Es pues, un factor de riesgo evolutivo potencialmente modificable.

El mecanismo por el que la anemia predispone a un peor pronóstico en las dos modalidades de SCA, con y sin elevación del segmento ST, parece ser diferente en cada uno de ellos. En el caso del SCACEST, incluso reducciones moderadas de las cifras de hemoglobina

contribuyen a extender las zonas de necrosis y de isquemia periinfarto debido a una circulación colateral escasa que no puede suplir una falta brusca de oxigenación. En el caso de SCASEST, la oclusión suele ser incompleta y la probabilidad de muerte o recurrencia va a depender mucho del balance entre la demanda y la oferta de oxígeno en el miocardio en los días posteriores al evento, de tal manera que con un tratamiento anti-isquémico intensivo van a ser necesarios descensos importantes de hemoglobina para que se produzcan nuevos acontecimientos adversos.

Sin embargo, no sólo los descensos de hemoglobina están relacionados con el pronóstico de estos pacientes, sino que ascensos por encima de 16-17 g/dl pueden contribuir a un curso desfavorable (83).

La hemoglobina, al igual que los leucocitos, el fibrinógeno o la glucosa son parámetros de importancia hemorreológica. Niveles elevados de éstos aumentan la viscosidad sanguínea, la resistencia vascular coronaria, disminuyen el flujo sanguíneo, el aporte de oxígeno y favorecen la trombosis.



#### 1.4.3.2. Sodio

La hiponatremia en la fase aguda de un evento coronario refleja un estado de activación neurohormonal que, en un principio, trata de compensar una disfunción ventricular pero que a largo plazo favorece el remodelado y empeora el pronóstico (87).

En el IAM se produce una disfunción ventricular brusca. La alteración inicial de la función cardíaca es seguida de la activación del sistema nervioso simpático, que produce vasoconstricción e incremento de la frecuencia. A nivel renal, las catecolaminas favorecen la retención de sodio y agua por su acción vasoconstrictora y directa sobre el túbulo contorneado proximal. Estimulan, junto con la disminución de la perfusión renal y la consecuente reducción de la concentración de sodio a nivel de la mácula densa, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La angiotensina II es uno de los agentes vasoconstrictores más potentes, mantiene la presión de perfusión y favorece la reabsorción de agua y sodio igual que la aldosterona. También aumenta la liberación de hormona antidiurética con efectos vasoconstrictores a nivel renal favoreciendo la reabsorción de agua libre.

Estos sistemas se retroalimentan positivamente y contribuyen al remodelado progresivo del ventrículo izquierdo y a la progresión de la disfunción. La expansión de volumen consecuente implica una hiponatremia dilucional.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

La hiponatremia está presente en el 27% de los pacientes que ingresan con insuficiencia cardíaca descompensada y se relaciona con mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad a corto y largo plazo (88).

La normalización de los niveles de sodio puede suponer un aumento de la supervivencia (89).

Recientemente se ha descubierto que la hiponatremia, definida como cifras menores a 135 mEq/L es un hallazgo frecuente (12.5%) en la fase aguda de un infarto de miocardio y pasadas 72 horas está presente en el 20% de los pacientes. Además, es un marcador independiente de mortalidad a los 30 días y el riesgo aumenta conforme disminuyen sus cifras (90). Sin embargo, también hay estudios que demuestran que la hiponatremia medida en la fase aguda del infarto de miocardio es un marcador de mortalidad y fallo cardíaco a largo plazo independiente de otros factores de riesgo de disfunción ventricular izquierda.

Wang et al (91) estudiaron a 670 pacientes ingresados con IAM dividiéndolos en tres grupos en función de las cifras de sodio. En un seguimiento de mortalidad a corto plazo observó una relación estadísticamente significativa entre mayor mortalidad y cifras inferiores de sodio. No obstante, la hiponatremia al ingreso no sólo se ha relacionado con un peor pronóstico a corto y largo plazo en pacientes con SCACEST, sino también en aquellos que sufren un evento coronario sin elevación del segmento ST.

A este respecto se ha publicado recientemente un trabajo con 1.478 pacientes ingresados por SCASEST con las siguientes conclusiones: hiponatremia al ingreso por debajo de 135 mEq/L estaba presente en 23% de ellos y mantenía una relación significativa e independiente de otros factores como edad, fracción de eyección, diuréticos previos al ingreso, hipotensión, niveles de enzimas cardíacas e insuficiencia renal, con una mayor recurrencia de eventos coronarios o muerte en los 30 días siguientes (92).

Aunque se necesitan más estudios, la hiponatremia podría ser útil para identificar un mayor riesgo en pacientes que ingresan con un evento coronario adverso.

#### 1.4.3.4. Potasio

El potasio es el catión más abundante del organismo, el 98% se encuentra en el interior de la célula y desempeña un papel muy importante en un gran número de funciones celulares.

Las concentraciones elevadas de potasio en el medio intracelular y bajas en el extracelular son básicas para las propiedades eléctricas de las membranas celulares tanto en los tejidos excitables (nervios o músculos) como en los tejidos no excitables (epitelios) y se mueven en

márgenes muy estrechos. En el interior de la célula es necesario para el crecimiento y la división celular normal, para la síntesis de proteínas y de ADN y para la regulación del volumen y del equilibrio ácido-base de la célula. Variaciones en sus concentraciones afectan a enzimas y numerosos procesos metabólicos. Los valores normales del potasio están entre 3,5 y 5 mEq/L.

Del 1 al 10% de los pacientes hospitalizados presentan hiperpotasemia y uno de cada 1.000 mueren por esta causa (93) (94). El 80-90% de potasio se excreta por el riñón y el resto por el tubo digestivo. Las causas más frecuentes de su aumento en el medio extracelular es el fallo renal por cualquier causa y ciertos fármacos como IECAs, ARA-II, beta-bloqueantes, AINEs, antialdosterónicos, heparina, etc (95).

La hiperpotasemia modifica el potencial de acción transmembrana y puede llegar a originar arritmias fatales. Las alteraciones electrocardiográficas suelen producirse por encima de 6.7 mEq/L, las más frecuentes son prolongación del intervalo PR, aplanamiento o desaparición de la onda P y ensanchamiento o fusión del QRS con las ondas T, fenómeno que anticipa el paro cardíaco.

Los pacientes con insuficiencia renal terminal tienen mayor tolerancia a la hiperpotasemia. Las arritmias más frecuentes son bradicardia con mala respuesta a la atropina, taquicardia, fibrilación ventricular como ritmo previo al paro cardíaco, y asistolia, más frecuente en individuos con hiperpotasemia crónica (96).

La hipopotasemia es el trastorno electrolítico más frecuente en pacientes hospitalizados. En el electrocardiograma suele haber ondas U, aplanamiento de la onda T y cambios en el segmento ST. Es más frecuente en pacientes que reciben fármacos como digoxina o sotalol. Las arritmias, que aparecen con hipopotasemia moderada o grave, son taquicardia o fibrilación ventricular, síndrome del QT largo y *torsade de pointes*.

La hipopotasemia se presenta hasta en el 25% según las series de los pacientes que llegan a urgencias con un IAM. Dada su relación con la aparición de arritmias, se ha considera un posible predictor en estos pacientes de mayor morbilidad secundaria a alteraciones del ritmo.

Parece que los cambios en los niveles sanguíneos de potasio durante un episodio de IAM están en relación con el uso previo de diuréticos pero también con el mayor *stress* durante el episodio. Se produce un aumento de la liberación de catecolaminas, principalmente adrenalina, desde la médula suprarrenal que se unen a receptores beta 2 adrenérgicos conectados con la bomba de Na/K ATPasa-dependiente favoreciendo el influjo de K al interior del músculo esquelético.

La implicación clínica derivada de la hipopotasemia durante un IAM se refleja en una mayor gravedad de estos pacientes debido al aumento de la actividad simpática y niveles de catecolaminas (97). Siendo ésta parte importante de la activación neurohormonal implicada en alteraciones de niveles de sodio.

Diferentes estudios han comprobado la relación entre niveles bajos de potasio en pacientes que ingresan con un IAM o que presentan un SCA en general (98) sin haber tomado previamente diuréticos y la aparición de arritmias ventriculares (99), sobre todo de fibrilación ventricular (100) (101). Otros factores relacionados con el desarrollo de arritmias en estos pacientes son la hipomagnesemia, la toma previa de diuréticos, digital, la extensión y localización del infarto y la insuficiencia renal.

No se ha objetivado evidencia entre hipopotasemia y mayor mortalidad o frecuencia de arritmias supraventriculares.

### 1.4.3.5. Glucosa

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en el mundo hay más de 180 millones de personas con diabetes, y es probable que esta cifra aumente a más del doble en el año 2030.

Según criterios de Asociación Americana de Diabetes (ADA), la diabetes mellitus es una enfermedad cardiovascular de origen metabólico (102) donde suelen coexistir un estado de resistencia insulínica sostenido y una insuficiencia secretora de las células beta pancreáticas produciéndose un estado de hiperglucemia crónica. Este estado origina disfunción a diferentes niveles celulares, uno de ellos, el endotelio vascular, lugar donde se inicia y perpetua el proceso aterotrombótico. Esto se traduce en vasoconstricción, hiperplasia de la

capa media vascular, inflamación y un estado protrombótico por disminución de la fibrinólisis e incremento en la adhesividad y agregabilidad plaquetaria. Vasos arteriales grandes y pequeños se ven involucrados en este proceso que conduce a la enfermedad vascular generalizada.

La diabetes supone un aumento de incidencia de enfermedad coronaria e infarto agudo de miocardio de 2 a 4 veces en comparación con pacientes no diabéticos y una mortalidad más prematura.

La placa aterosclerótica de las arterias coronarias del paciente diabético se muestra morfológicamente similar a la placa existente en los individuos no diabéticos. Sin embargo, existe evidencia tanto anatomopatológica como angiográfica de una afectación más difusa y distal en la diabetes. El curso de los episodios coronarios agudos es peor que en pacientes no diabéticos; varios estudios han mostrado un aumento del 25-100% en la mortalidad intrahospitalaria tras un IAM en pacientes diabéticos. El incremento de la mortalidad en esta población parece estar asociado con la mayor frecuencia de shock cardiogénico e insuficiencia cardiaca (103) (104).

Por todos es conocida la influencia negativa de la diabetes y la hiperglucemia en el pronóstico del SCA. Los pacientes diabéticos tienen una mayor mortalidad que los no diabéticos (105). Y a su vez dentro del grupo de diabéticos, cuanto mayor glucemia al ingreso mayor mortalidad como reflejan el estudio DIGAMI (106) sobre 620 pacientes que ingresan con IAM y diabetes y el metaanálisis de Capes et al (107), donde cifras

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

mayores de 180-200 mg/dl se asociaban a mortalidad 1.7 veces mayor que los que ingresan con cifras inferiores.

Aparte del daño crónico sobre la economía cardiovascular, la hiperglucemia aguda o de estrés tiene un papel facilitador en el desarrollo del SCA y acentúa las consecuencias del daño celular producido por la isquemia miocárdica aguda.

Desde 1996 se sabe que los pacientes con IAM presentan niveles de glucosa elevados (108) como respuesta al estrés que provoca la liberación de catecolaminas (109) (110) y cortisol que a su vez aumenta la resistencia a la insulina. El déficit relativo de insulina y el exceso de catecolaminas reducen la utilización de glucosa por el miocardio isquémico y promueven la lipólisis aumentando los ácidos grasos libres circulantes. Éstos inhiben la oxidación de la glucosa y son tóxicos en la isquemia miocárdica, originando mayor daño de la membrana celular, arritmias y una depresión de la contractilidad (111).

El exceso de radicales libres (debido al incremento del estrés oxidativo celular producido por la hiperglucemia) conduce a un mayor grado de inflamación local y sistémica, un aumento en las concentraciones de fibrinopéptido A, factor VII y fragmentos activos de protrombina. Todos incrementan el grado de disfunción endotelial, la activación y agregación de las plaquetas y acortan la vida media del fibrinógeno aumentando el estado de trombofilia y facilitando el desarrollo de la trombosis intravascular característica del SCA (112).



La hiperglucemia aguda produce un alargamiento significativo del intervalo QT (113) (114), disminuye el preacondicionamiento isquémico, aumenta el fenómeno de no-reflow, deprime la contractilidad miocárdica y se relaciona con una mayor mortalidad precoz tras un IAM (115).

En los últimos años se ha relacionado el valor pronóstico de la hiperglucemia en el SCA independientemente de que los pacientes tuvieran una diabetes conocida, como en un estudio de Sala et al, (116) donde los pacientes que ingresaban con IAM y cifras de glucemia mayores de 120 mg/dl tenía una mortalidad a los 28 días 4 veces mayor que los pacientes con cifras menores independientemente del antecedente de diabetes. Foo et al (117) dividen en cuartiles una población de 2.127 pacientes con diagnóstico de IAM o angina inestable en función de las cifras de glucemia al ingreso observando a partir de 104 mg/dl una relación incremental con el grado de disfunción ventricular y muerte durante el ingreso hospitalario con independencia del diagnóstico previo de diabetes. Además el pronóstico estaba en relación con las cifras de glucemia y no con la gravedad del evento (angina inestable o IAM) mostrando otro punto de vista diferente del que relaciona el pronóstico con el grado de elevación de las enzimas cardíacas (118).

Este peor pronóstico a corto plazo de la hiperglucemia, independiente de que tengan diabetes, se ha observado también en pacientes con SCA sometidos a intervencionismo coronario (119).

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

Con todo esto, podemos afirmar que la diabetes asocia complicaciones crónicas cardiovasculares, y que en un evento coronario agudo, tanto con elevación como sin elevación del segmento ST (120), cifras más altas de glucemia implican peor evolución en pacientes diabéticos pero también en no diabéticos y existe una relación entre cifras más altas al ingreso y un peor pronóstico. En una serie de 836 pacientes con IAM se observó que por cada gramo por litro de incremento de los valores de glucemia se elevó 1,7 veces el riesgo de mortalidad durante el seguimiento (121).

En consecuencia, recientemente se ha venido considerando a la hiperglucemia como factor de riesgo independiente en la valoración pronóstica de los pacientes con SCA diabéticos y no diabéticos.

No basta con saber que podemos mejorar el pronóstico de los pacientes con SCA y diabetes conocida normalizando sus cifras de glucemia desde el ingreso, sino también es importante reconocer a los pacientes no diabéticos con alteraciones de la glucosa para iniciar un seguimiento estricto que ayudará a evitar complicaciones futuras. Asimismo, es importante tener muy presente que la hiperglucemia inicial en los no diabéticos, aunque hay pocos estudios al respecto, implica incluso peor pronóstico que en los diabéticos, por lo que probablemente se beneficien también de tratamiento precoz de cara a conseguir una glucemia normal (112).

Reflexión importante, con un método sencillo y disponible en cualquier centro para identificar a individuos en riesgo.

Por tanto, existen una serie de factores de riesgo emergentes que están directamente implicados hasta en el 60% de las muertes cardiovasculares. Muchos en fase de investigación y desarrollo con estudios en marcha, pero otros a nuestro alcance en la práctica clínica diaria.

La hemoglobina, el recuento leucocitario, la glucemia, la función renal, el sodio, el potasio o el fibrinógeno son parámetros en la analítica básica del paciente que sufre un SCA. Son rápidos de obtener, fáciles y sencillos de interpretar. Guardan relación con un curso desfavorable de la enfermedad cardiovascular y algunos son marcadores de un estado inflamatorio sistémico que acompaña a los síndromes coronarios en relación con el proceso aterotrombótico. Nos están dando información muy útil y tal vez infravalorada en la clasificación, estratificación y planteamiento de una estrategia terapéutica adecuada.

#### 1.4.3.6. Insuficiencia renal

La causa más frecuente de insuficiencia renal crónica es la diabetes mellitus. En los pacientes con episodios coronarios agudos es frecuente la insuficiencia renal aguda secundaria a fallo cardíaco. Además la insuficiencia renal parece tener por sí misma un papel en el

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

desarrollo de la cardiopatía isquémica, es un importante factor pronóstico e implica peor evolución en el SCA. Probablemente debido al mayor número de comorbilidades asociadas incrementando el riesgo cardiovascular, como diabetes, hipertensión arterial, dislipemia o aterosclerosis generalizada, o mayor frecuencia del efecto tóxico de fármacos y complicaciones hemorrágicas.

Hay trabajos que resaltan su importancia pronóstica no sólo en SCACEST sino también en SCASEST y tanto a corto como a largo plazo.

De todas las escalas pronósticas, sólo la derivada del estudio GRACE (37) incluye las cifras de creatinina en la estimación del riesgo en el SCA con o sin elevación del segmento ST en el momento del ingreso y a los seis meses.

La creatinina sérica es la medida habitualmente utilizada para evaluar la función renal. Dado que puede estar alterada por muchas razones, el filtrado glomerular (FG) es el mejor índice para evaluar la función renal.

Incluso con deterioros poco importantes, se asocia a mayor mortalidad y ECVA en pacientes que sufren un SCA. Se ha observado que valores de creatinina normales tras haber sufrido un SCA y un FG levemente alterado también empeora el pronóstico en pacientes con o sin antecedente de diabetes previa.

## ***2. JUSTIFICACIÓN***



La cardiopatía isquémica es la causa más destacada de muerte en los países industrializados (122) y consume una gran cantidad de recursos. España se encuentra en una situación privilegiada por presentar la segunda tasa de cardiopatía isquémica más baja de Europa, sólo superior a Francia. No obstante, supone una importante causa de mortalidad y ocasionó el fallecimiento de 22.072 varones y 16.615 mujeres durante el año 2000, con una tasa bruta de mortalidad de 114 por 100.000 varones y 82 por 100.000 mujeres (123).

En Estados Unidos cinco millones de pacientes acuden cada año al servicio de urgencias por clínica compatible con un SCA (124).

Estos enfermos representan un grupo muy heterogéneo y son una de las causas más frecuentes de ingreso en los Servicios de Cuidados Intensivos, Cardiología (125) o Medicina Interna según su gravedad y comorbilidades.

Debido a la implantación de terapias basadas en estudios sobre amplias bases de datos se ha reducido la severidad de los eventos coronarios (126) y de los éxitus (127) tras un IAM hasta en un 22% (128).

Sin embargo, el aumento de la supervivencia de la población general ha venido asociado a mayores recurrencias isquémicas, fallo cardíaco o muerte súbita post-infarto.

Según el estudio REGIDOR (123), un 20% de los pacientes entre 35 y 74 años con IAM que llegan vivos al hospital mueren durante la estancia hospitalaria y casi la mitad (42,1%) de los que presentan un IAM entre 35 y 74 años mueren antes de transcurrido un mes (129).

Es bien conocido que las complicaciones cardiovasculares tras un síndrome coronario aumentan con la edad y comorbilidades, disminuyendo cuanto mayor es el tiempo de supervivencia (130).

Las estrategias que nos muestran las guías clínicas revisadas son aplicables a la mayoría de los pacientes admitidos con sospecha de SCA. Sin embargo, para cada paciente se debe realizar un planteamiento individual, teniendo en cuenta su historia, su presentación, los resultados obtenidos en las pruebas complementarias y los tratamientos o medios disponibles en cada hospital (131). Tomar una decisión terapéutica adecuada sobre un grupo tan heterogéneo de pacientes no es fácil y pasa sin duda por una estratificación de riesgo previa, que debe hacerse además, lo más precoz posible.

Estratificar el riesgo de los enfermos con SCA es fundamental para poder predecir un pronóstico adverso y decidir la mejor terapia de intervención.

Los modelos predictivos específicos para establecer el pronóstico de los enfermos coronarios se han derivado de bases de datos de ensayos clínicos, lo que limita su uso a los enfermos que cumplen los criterios de



inclusión, siendo sólo son una parte del conjunto de los enfermos con SCA atendidos en el hospital (132).

Con la idea de desarrollar un modelo de estratificación de riesgo y estimar la mortalidad a seis meses en pacientes que sufren un SCA se construyó la escala GRACE (37). Basándose en 17.142 pacientes con SCA procedentes de 94 hospitales y 14 países el modelo se validó sobre una cohorte posterior de 7.638 pacientes. Los clasifica en bajo, medio o alto riesgo y evalúa la probabilidad de muerte a 6 meses para todo tipo de SCA (IAM con y sin elevación del segmento ST y angina inestable).

Se basa en nueve predictores independientes de mortalidad: edad, historia de infarto de miocardio, historia de insuficiencia cardíaca, pulso, presión sistólica, creatinina basal, elevación de las enzimas cardíacas iniciales, descenso del segmento ST e ingreso en un hospital sin intervencionismo coronario.

El GRACE Risk Score es un modelo predictivo simple, robusto (adecuada calibración y capacidad de discriminar) y sencillo de usar ya que las variables incluidas están fácilmente disponibles. Es el modelo predictivo de riesgo más reconocido y utilizado (37) y está recomendado como referencia en el momento del ingreso y alta en la práctica clínica diaria para predecir mortalidad en el SCA con y sin elevación del segmento ST (41).

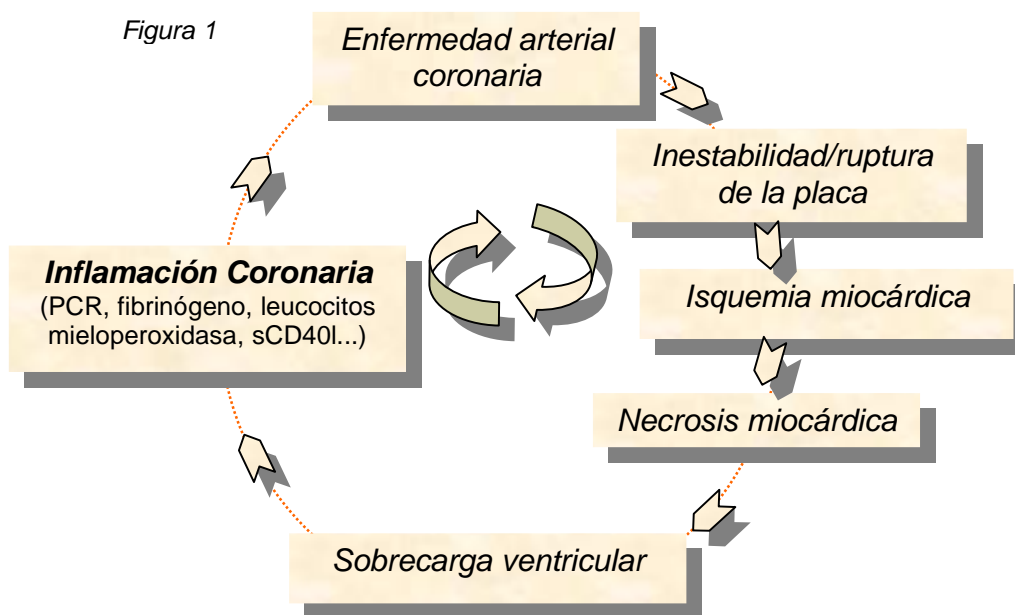
No obstante, ya hay autores que anuncian que entre los objetivos del GRACE está explorar en qué medida puede mejorarse el modelo añadiendo nuevos marcadores biológicos (132), muchos de ellos en relación con la inflamación.

A partir de aquí se han desarrollado numerosos trabajos centrados en el pronóstico de marcadores inflamatorios y se han construido diversos scores incluyendo algunos de ellos.

En los últimos años se ha hecho cada vez más evidente el nexo de unión entre la inflamación, la fisiopatología de la aterosclerosis y del síndromes coronarios agudos. El SCA se produce por erosión o rotura de una placa aterosclerótica que determina la formación de un trombo intracoronario, provocando así la aparición de angina inestable, IAM o muerte súbita. La lesión de la pared vascular motiva por una parte, la adhesión de monocitos y linfocitos T a la superficie endotelial y por otra, la liberación de diversas citocinas por las células endoteliales como de los leucocitos.

Dichas citocinas, fundamentalmente la interleucina 6, estimularán la síntesis hepática de las llamadas proteínas reactantes de fase aguda (como la PCR, el amiloide A sérico o el fibrinógeno), siendo todas ellas marcadores sensibles pero inespecíficos de sustrato inflamatorio (125).

Con los años se ha comprobado que el sustrato inflamatorio interviene en todas las fases de la aterosclerosis (128). Participa en la formación de la placa, se relaciona con la extensión y gravedad de las lesiones vasculares, favorece su desestabilización, se intensifica durante un evento coronario agudo y sirve de marcador pronóstico en los supervivientes para futuros acontecimientos cardiovasculares (Figura 1).



Desde la aparición de la troponina se han ido estudiando otros mediadores como la PCR, TNF-alfa, la proteína sérica amiloide, IL-6, moléculas de adhesión, y algunos de reciente aparición como la neopterin, BNP (B-type natriuretic peptide), cistatina-C, sCD40-ligando,

mieloperoxidasa, albúmina modificada por isquemia, factor de crecimiento plaquetario y PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein-A) (133).

Los esfuerzos realizados para estabilizar la placa de ateroma, intentar su regresión y prevenir los brotes de «coronaritis», están potenciando la utilización de agentes como las estatinas y los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECA), tanto en la fase aguda como en la prevención secundaria, más allá de las recomendaciones aceptadas en las guías de actuación del SCA (134).

Resulta apasionante ver como ha ido evolucionando el mundo de los biomarcadores, sin embargo podemos llegar a emplear innecesariamente los recursos del laboratorio (135) para estratificar los síndromes coronarios, más aún cuando tenemos a nuestro alcance determinaciones con una buena relación coste-efectividad, que se obtienen en todo paciente de forma rutinaria tras sufrir un SCA y que además, nos dan información muy útil de cara al pronóstico.

Algunos de ellos son marcadores de inflamación y otros se relacionan con una evolución más desfavorable.

Me estoy refiriendo a (figura 2):

Figura 2



HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESA  
Avenida de San Juan Bosco nº. 15 - 50009 Zaragoza



Nombre:		Número:	
Historia:	Centro: H.C.U. LOZANO BLESA		
T. Sanitaria:	Servicio:		
Sexo: Edad: años	Destinos:		
Fch.Análisis:	Habitación:		
Fch.Informe:	Doctor:		

### HEMATOLOGIA

#### HEMATIMETRIA

Resultados Validados por:

Tipo de Muestra:

Magnitud	Sangre Total	Resultado	Unidades	Intervalo de Referencia Biológico
HEMATIES			mill/mm3	4.5 - 5.9
HEMOGLOBINA			g/dl	13 - 17.4
HEMATOCRITO			%	41.5 - 50.4
VCM			fl	82 - 98
HCM			pg	27 - 32
CHCM			g/dl	30 - 34
RDW			%	12 - 15
LEUCOCITOS			mil/mm3	4 - 11
NEUTROFILOS			%	40 - 75
LINFOCITOS			%	20 - 45
MONOCITOS			%	2 - 10
EOSINOFILOS			%	0 - 5
BASOFILOS			%	0 - 2
PLAQUETAS EDTA			mil/mm3	150 - 400
VPM			fl	8 - 11

### BIOQUIMICA

#### BIOQUIMICA GENERAL

Resultados Validados por:

Tipo de Muestra:

Magnitud	Suero	Resultado	Unidades	Intervalo de Referencia Biológico
GLUCOSA BASAL			mg/dL	69 - 100
UREA			g/L	0.1 - 0.7
CREATININA			mg/dL	0.5 - 1
SODIO			mEq/L	132 - 145
POTASIO			mEq/L	3.1 - 5.1
CLORO			mEq/L	96 - 111

### HEMATOLOGIA - COAGULACION

Validado por:

	Resultado	Unidades	Valores de Referencia
<b>ESTUDIO DE COAGULACION</b>			
TIEMPO DE PROTROMBINA .....		segundos	9.0 - 14.0
ACTIVIDAD DE PROTROMBINA .....		%	75.0 - 130.0
INR-TP .....			0.90 - 1.25
T. TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIV..		segundos	23.0 - 35.0
RATIO - APTT .....			0.80 - 1.20
FIBRINOGENO derivado.....		mg/dL	200 - 450
PLAQUETAS		mil/mm3	150 - 400



1. **Hemoglobina:** La anemia al ingreso empeora el pronóstico y aumenta la mortalidad en pacientes con SCA (83)(136)(137).
2. **Recuento leucocitario:** La leucocitosis en el SCA es un marcador que refleja el estado inflamatorio y de hipercoagulabilidad que acompaña al proceso aterogénico. Se asocia con mayores eventos cardiovasculares y mortalidad post-SCA (83)(138)(139).
3. **Glucemia:** La hiperglucemia de estrés en el momento del ingreso de un SCA ensombrece el pronóstico tanto en diabéticos como en no diabéticos, probablemente por un efecto amplificador sobre la respuesta inflamatoria (140)(141)(142).
4. **Función renal:** Un tercio de los pacientes que ingresan con un SCA tienen insuficiencia renal (143) y el 7% la desarrollarán durante el ingreso (144). Existe una estrecha relación entre insuficiencia renal y enfermedad coronaria. La insuficiencia renal, incluso con deterioro poco importante, se asocia con una mayor mortalidad y eventos cardiovasculares adversos en pacientes que sufren un SCA. Además, la insuficiencia renal parece tener por sí misma un papel en el desarrollo de la cardiopatía isquémica.

5. **Sodio:** La hiponatremia en el momento del ingreso de los pacientes que sufren un SCA refleja una activación neurohormonal subyacente que potencia la actividad inflamatoria, produce cambios deletéreos a nivel vascular, en el remodelado cardíaco y en la expresión de genes. Todo ello agrava la situación de un miocárdico isquémico, empeora el pronóstico y aumenta la incidencia de mortalidad y fallo cardíaco tanto a corto como a largo plazo.
  
6. **Potasio:** Las arritmias se presentan hasta en el 90% de los casos durante la fase aguda del infarto de miocardio y están asociadas con una mayor mortalidad intrahospitalaria (145). De las alteraciones iónicas, las del potasio son las que más se relacionan con los trastornos del ritmo empeorando el pronóstico.
  
7. **Fibrinógeno:** El fibrinógeno influye directamente en la viscosidad plasmática y por tanto en el flujo sanguíneo. Contribuye a la formación y crecimiento de la placa aterosclerótica, actúa en la fase de ruptura favoreciendo la agregación plaquetaria y se eleva como reactante de fase aguda en los eventos coronarios agudos con presencia de necrosis tisular. Su acción directa sobre el pronóstico ha sido objeto de diversos trabajos de investigación (146)(125)(147).



Estas determinaciones se obtienen en todos los pacientes, son rápidas de realizar, de bajo coste y sencillas de interpretar. Nos pueden dar una información tan valiosa sobre su pronóstico como novedosos marcadores no disponibles en muchos laboratorios, scores complejos con numerosas variables o incluso procedimientos invasivos; y nos ayudan a predecir posibles complicaciones o muertes tanto a corto como a largo plazo.

Tenemos a nuestro alcance una valiosa fuente para estratificar inicialmente a estos pacientes, aplicar las medidas terapéuticas más adecuadas y evitar efectos secundarios y costes innecesarios.

Analizaremos la relación entre los valores obtenidos en el momento del ingreso del episodio coronario agudo, la supervivencia y el desarrollo posterior de nuevos eventos cardiovasculares.



### **3. OBJETIVOS**



## OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Aplicar la clasificación pronóstica a la muestra según la escala de riesgo GRACE, siendo el modelo predictivo actualmente más empleado para evaluar el riesgo de muerte a seis meses en todo tipo de SCA y describir las características de los grupos obtenidos.
  
2. Evaluar, independientemente de los marcadores pronósticos vigentes, la importancia de siete determinaciones analíticas básicas utilizadas en la práctica clínica habitual así como su relación directa con la aparición de futuros eventos cardiovasculares adversos (angor post-infarto, re-infarto e insuficiencia cardíaca) e incremento de mortalidad durante un período de seguimiento de seis meses:
  - a. Hemoglobina al ingreso
  - b. Recuento leucocitario al ingreso
  - c. Glucemia al ingreso
  - d. Sodio al ingreso
  - e. Potasio al ingreso
  - f. Función renal al ingreso
  - g. Fibrinógeno al ingreso

**OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

3. Describir las características epidemiológicas de 559 pacientes que sufren un SCA durante los años 2006 y 2007.
4. Comparar la estimación global de riesgo de las siete variables principales con la realizada por la escala GRACE.
5. Analizar la utilidad real de éstos parámetros en práctica clínica habitual de cara a la estratificación pronóstica inicial individual o colectiva de pacientes que sufren un SCA. Plantear futuras terapias que modifiquen estos biomarcadores.

## **4. MATERIAL Y MÉTODO**





## 4.1. PACIENTES

### 4.1.1. Selección del grupo de estudio

Se han estudiado 559 pacientes con SCA atendidos en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza durante el periodo comprendido entre enero del año 2006 y diciembre de 2007, ambos inclusive.

### 4.1.2. Criterios de inclusión:

- Pacientes ingresados por síndrome coronario agudo dentro de las 6 primeras horas de inicio del dolor
  - Con elevación del segmento ST
  - Sin elevación del segmento ST de alto riesgo según criterios de la American Heart Association
  
- Obtención de hemograma, bioquímica y estudio de coagulación dentro de las 3 primeras horas del episodio.

### 4.1.3. Criterios de exclusión:

- Insuficiencia renal crónica estadio 5 (clasificación en estadios de la enfermedad renal crónica según las guías de la K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation).
- Neoplasia maligna de órgano sólido o hematológica.
- Síndrome febril o sepsis en el momento del estudio.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

- Enfermedades autoinmunes o inflamatorias.
- Imposibilidad de conocer la evolución durante los 6 meses siguientes al evento inicial.
- Falta de determinaciones analíticas o datos de exploración clínica.

### 4.1.4. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Aplicamos la siguiente fórmula para el cálculo del tamaño de la muestra para datos globales:

$$n = \frac{k^2 \cdot p \cdot q \cdot N}{(e^2 \cdot (N-1)) + k^2 \cdot p \cdot q}$$

El resultado final obtenido para un nivel de significación alfa de 0.05 y potencia de 99% ha sido de N mínimo de 281.

Nuestra muestra la forman un total de 559 pacientes, habiendo sido excluidos 30 casos por los siguientes motivos:

-10 pacientes por falta de datos analíticos y/o constantes hemodinámicas.

-9 pacientes no se confirma el diagnóstico de SCA.

- 3 pacientes con neoplasias malignas: linfoma, carcinoma pulmonar y prostático.
- 2 casos de insuficiencia renal en programa de hemodiálisis.
- 2 casos de artritis reumatoide.
- 2 casos de hipotiroidismo.
- 1 paciente con sepsis.
- 1 enfermedad de Crohn.

## 4.2. VARIABLES DEL ESTUDIO

### A. Datos clínicos y funcionales:

- Variables correspondientes a la fecha de presentación clínica, número de historia, edad y sexo.
- Factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus.
- Antecedentes de patología cardiológica: angor, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca.
- Estratificación del riesgo según escala GRACE.
- Índice de función de renal:
  - ^ Fórmula de Cockcroft
  - ^ MDRD-4

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

### B. Datos de electrocardiograma y ecocardiograma:

- Ritmo cardíaco, ondas T y segmento ST.
- Alteraciones segmentarias, fracción de eyección.

### C. Datos biológicos estudiados:

- Hemoglobina
- Leucocitos
- Glucosa
- Creatinina
- Sodio
- Potasio
- Fibrinógeno
- Enzimas cardíacas y troponina I

De las siete variables principales, la determinación de hemoglobina y el recuento leucocitario se ha llevado a cabo con el analizador hematológico COULTER LH 500, basado en el principio de Impedancia o de Coulter (medición del número y el tamaño de células, de acuerdo con los cambios que se producen en la resistencia eléctrica al pasar por un pequeño orificio).

Las variables bioquímicas se obtuvieron con los métodos específicos del sistema SYNCHRON LX20PRO.

Los valores de fibrinógeno se midieron con el analizador de coagulación ACL TOP versión 2.1, capaz de obtener el fibrinógeno derivado del tiempo de protrombina y mediante el método Clauss (fibrinógeno funcional).

### D. Datos evolutivos:

- Tratamiento instaurado: fibrinólisis, intervencionismo percutáneo (primario, rescate o programado).
- Complicaciones en el ingreso: insuficiencia cardíaca, arritmias.
- Eventos cardiovasculares durante los 6 meses siguientes: insuficiencia cardíaca, angor, reinfarto.
- Mortalidad durante el ingreso.
- Mortalidad a los 6 meses.

## 4.3. MÉTODO

### 4.3.1. MÉTODO DE TRABAJO

- Se incluyen pacientes durante 24 meses según los casos consecutivos que ingresan en el hospital.
- Obtención de los datos de la ficha elaborada al ingreso, realización de estratificación empleando la escala GRACE, cálculo del índice de Cockcroft y MDRD-4.

- Seguimiento durante los siguientes seis meses. Revisamos nuevos ingresos hospitalarios y su causa, mediante revisión de historias clínicas. Y finalmente contactamos telefónicamente para confirmar supervivencia y reingresos en otros centros hospitalarios.

### 4.3.2 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

#### 4.3.2.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo observacional de cohortes prospectivo, registra los eventos sucedidos y la evolución en el tiempo (6 meses).

#### 4.3.2.2. TIPO DE VARIABLES Y DESCRIPCIÓN

Se ha realizado un análisis descriptivo de la muestra de pacientes seleccionada para realizar el proceso de derivación de los factores de riesgo de mortalidad o de presencia de nuevos eventos en pacientes con SCA.

De las variables cuantitativas se ha calculado media, mediana, desviación estándar, máximo y mínimo.

De las variables cualitativas se han calculado las frecuencias absolutas y las frecuencias relativas, expresadas como porcentaje sobre el total de casos válidos.

### 4.3.2.3. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

#### 4.3.2.3.1. Análisis bivariante de mortalidad

En este apartado se ha analizado la relación de las diferentes variables con la mortalidad. Se ha separado en variables generales como sexo o edad, variables de función renal y en variables analíticas más específicas de riesgo de mortalidad tras SCA.

El estudio estadístico ha sido el siguiente:

- Variables cuantitativas: en primer lugar se ha realizado una prueba de Kolmogorov-Smirnov para analizar si las variables presentaron una distribución normal. En los casos en que no la presentaron, se contrastaba la igualdad de medias entre las variables con el test t de Student (para comparar dos grupos) y con la prueba ANOVA (para comparaciones de más de dos grupos).

En el caso de las variables no siguieron distribución normal se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar dos medias.

- Variables cualitativas. Se relacionaron con las variables resultado mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson y el empleo de tablas de contingencia.

En los casos en que no se cumplieron los supuestos de la prueba de Chi cuadrado (ninguna frecuencia es cero y no más del 20% son menores de cinco) se recurrió al test exacto de Fisher en

tablas de dos filas y dos columnas o se optó por eliminar o asociar categorías hasta cumplimiento de condiciones o hasta llegar a tablas de dos filas y dos columnas.

Se fijó un valor de  $p=0,05$  para aceptar o rechazar hipótesis. Valores de  $p$  inferiores a  $0,05$  rechazaron la hipótesis nula y valores de  $p$  superiores a  $0,05$  aceptaron la hipótesis nula.

### 4.3.2.3.3. Análisis de supervivencia

El método propuesto por Kaplan-Meier divide el tiempo total del estudio en intervalos irregulares definidos por los fallecimientos sucesivos y utiliza el concepto de probabilidad condicionada para sus cálculos.

Algunos cálculos obtenidos por este método son la supervivencia acumulativa (proporción de pacientes que van sobreviviendo a lo largo del tiempo observado sin que presenten el evento final), su error estándar y los intervalos de confianza; la supervivencia media y los diversos índices de mortalidad.

Además permite estudiar diferentes curvas de supervivencia por categorías de una variable y contrastar sus diferencias con el estadístico de Log-Rank.



#### 4.3.2.3.3. Análisis multivariante

Se realizó una regresión logística para predecir la mortalidad y la presencia de eventos cardiovasculares a partir de variables explicativas. Las variables a explicar han sido mortalidad total (categoría de referencia mortalidad = sí) y presencia de eventos total (categoría de referencia presencia de eventos = sí).

Las variables consideradas en un primer análisis fueron las que mostraron relación con la mortalidad y los eventos en el bivariante. Se utilizaron para mortalidad las variables edad por tramos, sexo, IAM previo, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, presión de pulso, creatinina, arritmias, intervencionismo percutáneo coronario, hemoglobina, leucocitos, glucemia, sodio, potasio, fibrinógeno.

En el caso de los eventos cardiovasculares adversos se utilizaron las variables edad por tramos, peso, sexo, insuficiencia cardiaca previa, frecuencia cardíaca, tensión arterial diastólica, intervencionismo percutáneo coronario, hemoglobina, leucocitos por tramos, glucemia mayor de 160 y fibrinógeno.

Se realizaba una regresión logística binaria, por el método Introdudir, para determinar las variables que influyen en la mortalidad y los eventos cardiovasculares. La categoría de referencia para cada variable cualitativa fue la última.

Se aplicó el contraste de Hosmer-Lemeshow para evaluar la bondad del ajuste del modelo o calibración (grado en que la probabilidad predicha coincide con la observada).

### 4.3.2.4. Curvas ROC

Como medida de la discriminación (grado en que el modelo distingue entre individuos en los que ocurre el evento y los que no) se usa el área bajo la curva ROC construida para la probabilidad predicha por el modelo, que representa, para todos los pares posibles de individuos formados por un individuo en el que ocurrió el evento y otro en el que no, la proporción de los que el modelo predice una mayor probabilidad para el que tuvo el evento. Se obtienen intervalos de confianza y el p-valor, considerado significativo si es menor a 0.05.

**5. RESULTADOS**



## 5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

Se incluyeron los pacientes ingresados con diagnóstico de SCA durante los años 2006 y 2007 que cumplían los criterios de inclusión (Tabla 1).

Tabla 1.  
Características basales de la muestra

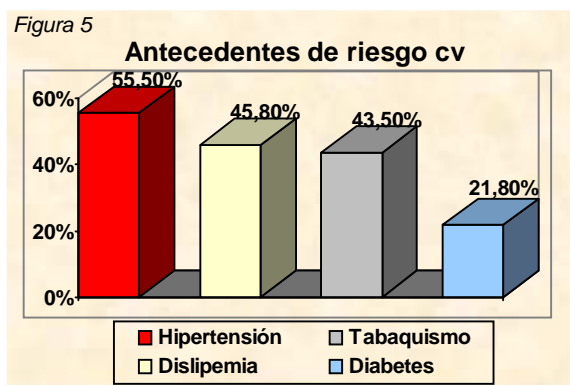
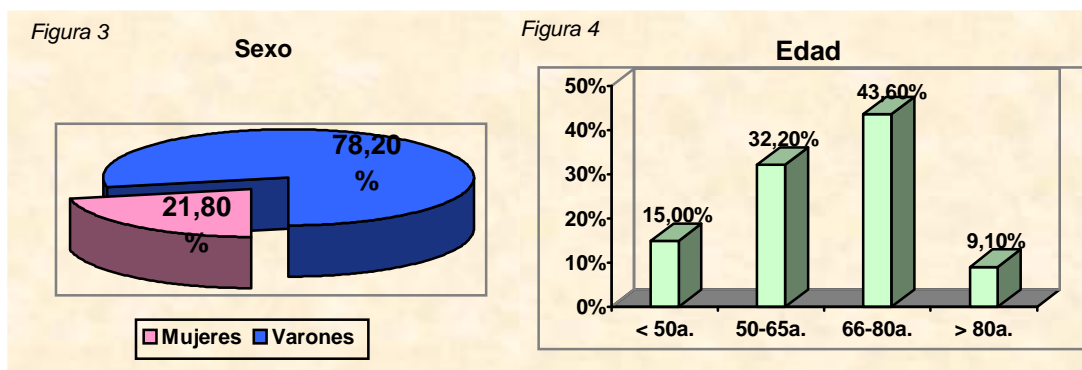
VARIABLE	n	%	VARIABLE	n	%
<b>Sexo varón</b>	437	78,2	<b>Fracción de eyección</b>		
<b>Edad (años)<sup>(a)</sup></b>	68 ± 12,7		Normal	317	64,2
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>			Ligeramente deprimida	97	19,6
Hipertensión	310	55,5	Moderadamente deprimida	56	11,3
Diabetes	122	21,8	Severamente deprimida	24	4,9
Dislipemia	256	45,8	<b>Arritmias</b>	133	23,8
Tabaquismo	243	43,5	<b>Parada cardiorrespiratoria</b>	15	2,7
Angor previo	163	29,2	<b>Escala GRACE</b>		
Insuficiencia cardíaca previa	24	4,3	Riesgo bajo	265	48,2
Infarto previo	84	15	Riesgo medio	177	32,2
<b>Segmento ST</b>			Riesgo alto	108	19,6
Elevado	351	62,8	<b>Fallecidos</b>		
Descendido	119	21,3	Shock Cardiogénico	41	64,1
Isoeléctrico	89	15,9	Rotura cardíaca	6	9,4
<b>Constantes (a)</b>			Fibrilación ventricular	4	6,3
Frecuencia cardíaca	77,3±20,6		Parada cardiorrespiratoria	4	6,3
Tensión arterial sistólica	134,9±27,6		Accidente cerebrovascular	4	6,3
Tensión arterial diastólica	78,6±17,7		IAM	1	1,5
Presión de pulso	56±19		Otras	4	6,3
<b>Enzimas cardíacas</b>			<b>Eventos cardiovasculares adversos</b>		
<b>Troponina I</b>	550	98,4	Angor post-infarto	77	14,3
			Reinfarto	26	4,8
			Insuficiencia cardíaca	26	4,8

(a) Media ± desviación estándar

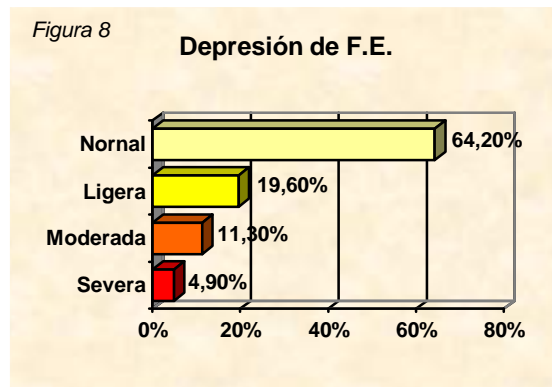
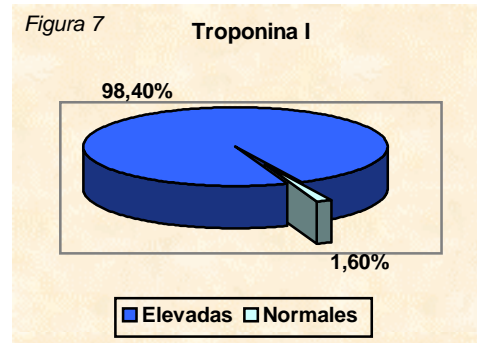
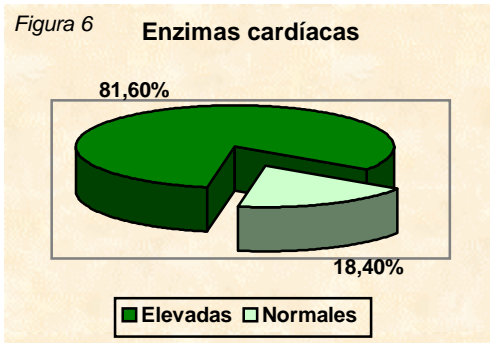
El 78,2% eran varones (Figura 3), la edad media fue 68 ± 12,7 años, su distribución porcentual por grupos de edad se muestra en la Figura 4. El 90% presentaba al menos uno de los siguientes antecedentes de riesgo cardiovascular: hipertensión, diabetes, dislipemia o tabaquismo. El 55,5% tenían hipertensión, 43,5% eran fumadores, 45,8% dislipémicos y el 21,8% diabéticos (Figura 5). Algunos habían presentado episodios cardiovasculares adversos previamente:

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

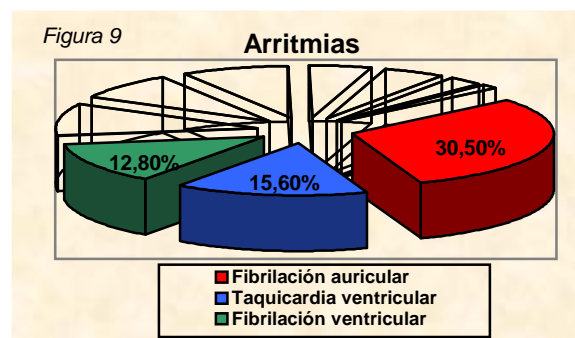
29,2% angor, 4,3% insuficiencia cardíaca, y el 15% habían tenido un infarto previamente.



El 62,8% tenían el segmento ST elevado, 21,3% descendido y 15,9% normal. Las medias de las constantes en el momento del ingreso fueron: la frecuencia cardíaca  $77,3 \pm 20,6$  lpm, tensión arterial sistólica  $134,9 \pm 27,6$  mmHg, tensión arterial diastólica  $78,6 \pm 17,7$  mmHg y presión de pulso  $56 \pm 19$  mmHg. La enzimas cardíacas (CK y CK-MB) estaban elevadas en el 81,6% (Figura 6) y en el 98,4% se registró troponina I elevada (Figura 7). La depresión de la fracción de eyección era severa en 4,9%, moderada en el 11,3%, ligera en 19,6% y en 64,2% se objetivó fracción de eyección normal (Figura 8).



Como complicaciones, el 23,8% presentaron arritmias cardíacas, siendo la fibrilación auricular (30,5%), la taquicardia ventricular (15,6%) y la fibrilación ventricular (12,8%) las más frecuentes (Figura 9). El 2,7% sufrieron parada cardiorrespiratoria.

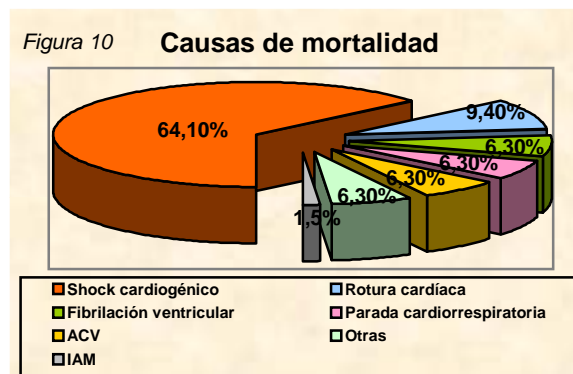


## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

Se estratificó la muestra en tres grupos de riesgo según la escala GRACE que predice el riesgo de mortalidad durante los siguientes seis meses de seguimiento tras el alta hospitalaria. 19,6% pertenecían al grupo de alto riesgo, 32,2% al de medio y 48,2% al de bajo riesgo.

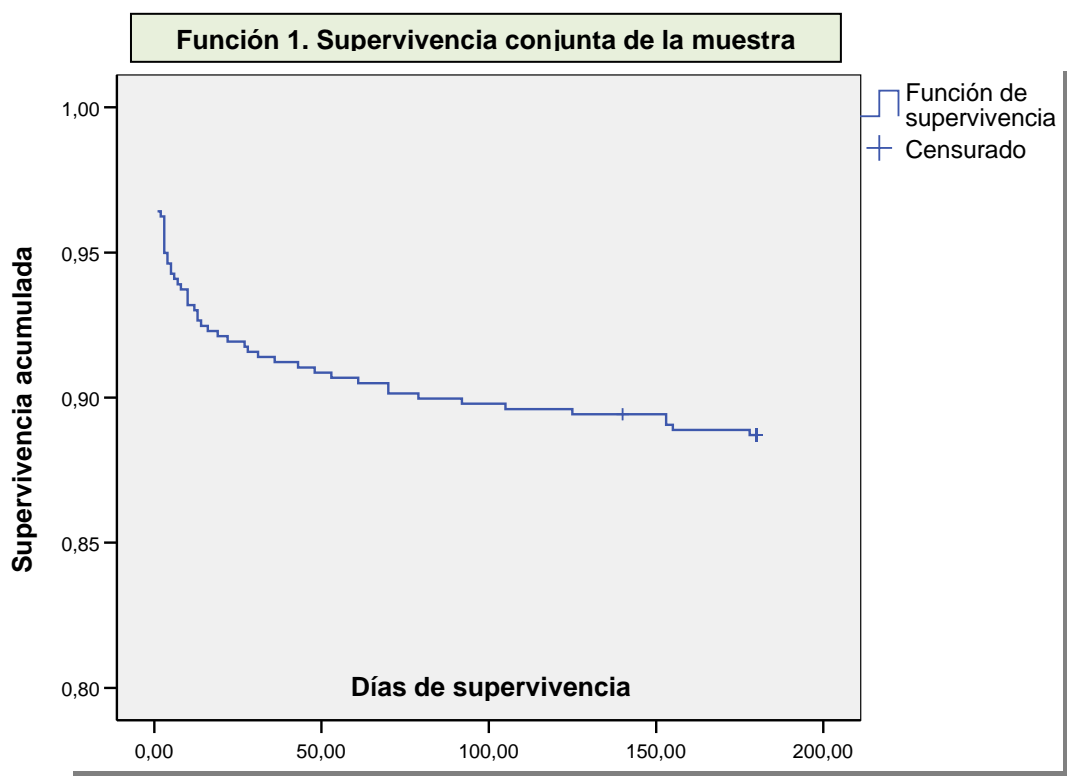
Se tomaron como end points principales la mortalidad y eventos cardiovasculares adversos durante los siguientes seis meses al momento del ingreso. Murieron 64 pacientes (11,4%). Las causas de fallecimiento fueron por orden decreciente: Shock cardiogénico (64,1%), rotura cardíaca (9,4%), fibrilación ventricular, parada cardiorrespiratoria, accidente cerebrovascular y otras causas con idéntico porcentaje (6,3%), y finalmente IAM (1,5%) (Figura 10).



El análisis de supervivencia para toda la muestra (Función 1) mediante curvas de Kaplan-Meier, se realizó considerando un periodo de seguimiento de 180 días, de tal manera que los pacientes no fallecidos presentaron una supervivencia de 180 días y los fallecidos



presentaron la supervivencia correspondiente a la fecha de defunción tras el ingreso hospitalario.

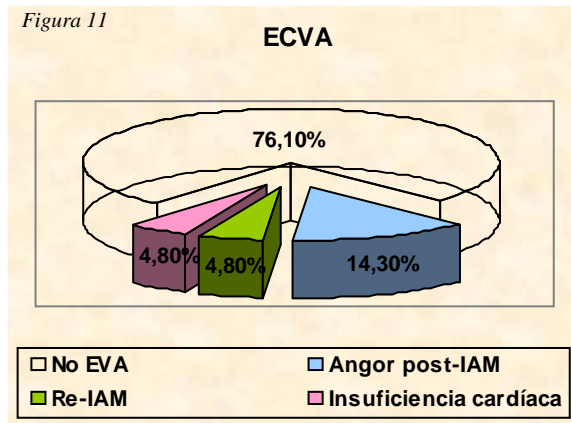


La media de supervivencia fue de 162,7 días, el intervalo de confianza al 95% de esta media fue de 158,8-166,91 días.

El 23,1% presentaron algunos de los siguientes acontecimientos cardiovasculares: 14,3% angor postinfarto, 4,8% reinfarto y 4,8% insuficiencia cardíaca (Figura 11).

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---



Se realizó un análisis bivalente y multivalente de mortalidad y eventos cardiovasculares para variables generales como edad, sexo, peso, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, antecedentes de insuficiencia cardíaca, angor, infarto, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, presión de pulso, segmento ST, enzimas cardíacas, troponina I, presencia de arritmias, parada cardiorrespiratoria y escala de riesgo GRACE.

El mismo análisis se llevó a cabo para variables específicas, objetivo principal de análisis: función renal, hemoglobina, recuento leucocitario, glucemia, fibrinógeno, valores de sodio y potasio en el momento del ingreso.

## 5.2. RESULTADOS DE VARIABLES GENERALES.

## 5.2.1. ANÁLISIS BIVARIANTE DE MORTALIDAD.

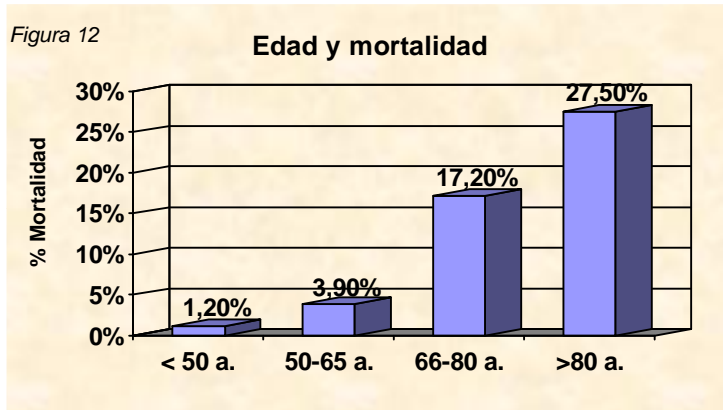
Al realizar el análisis bivalente de mortalidad para las variables generales se obtuvieron los siguientes resultados: (Tabla 2).

**Tabla 2.**  
Predictores pronósticos de mortalidad a seis meses.  
Variables generales. Análisis bivalente.

<b>VARIABLE</b>	<b>Fallecidos (n = 64)</b>	<b>No fallecidos (n = 495)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)(a)</b>	74,9±8,5	63,9±12,6	< 0,001
<b>Sexo mujer</b>	18,9%	81,1%	0,004
<b>Peso (kgrs)(a)</b>	74,9±15,4	78,6±14,7	0,082
<b>Hipertensión</b>	13,2%	86,8%	0,141
<b>Diabetes</b>	15,6%	84,4%	0,106
<b>Dislipemia</b>	11,3%	88,7%	0,934
<b>Tabaquismo</b>	4,5%	95,5%	ns
<b>Angor previo</b>	12,9%	87,1%	0,494
<b>Insuficiencia cardíaca previa</b>	20,8%	79,2%	0,140
<b>Infarto previo</b>	20,2%	79,8%	0,006
<b>Descenso del segmento ST</b>	14,3%	85,7%	0,540
<b>Frecuencia cardíaca(a)</b>	83,9±22,3	76,5±20,2	0,003
<b>Tensión arterial sistólica(a)</b>	121,5±27,2	136,7±27,3	<0,001
<b>Tensión arterial diastólica(a)</b>	70,1±15,7	79,7±17,7	<0,001
<b>Presión de pulso(a)</b>	51,5±17,8	56,6±19,0	0,062
<b>Enzimas cardíacas elevadas</b>	11,6%	88,4%	0,860
<b>Troponina I elevada</b>	11,5%	88,5%	0,725
<b>Arritmias</b>	18,8%	81,2%	0,002
<b>Parada cardiorrespiratoria</b>	26,7%	73,3%	0,061
<b>GRACE de alto riesgo</b>	38,9%	61,1%	<0,001

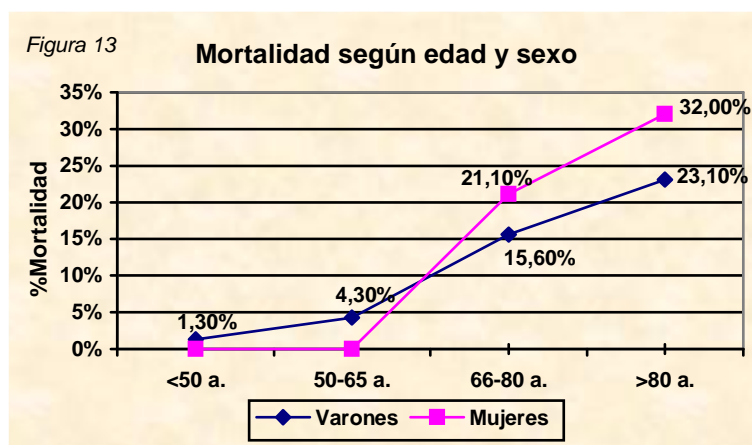
(a) Media ± desviación estándar. ns: no significativo.

Había una relación estadísticamente significativa con las siguientes variables: la edad media de los fallecidos era de 74,9±8,5 con respecto a 63,9±12,6 de los no fallecidos ( $p < 0,001$ ). La distribución por intervalos de edad y mortalidad se muestra en la Figura 12:



Con respecto al sexo, el 78,2% fueron varones y el 21,8% mujeres. Había mayor mortalidad en mujeres (18,9%) que en varones (9,4%), con  $p = 0,004$ . Su distribución por grupos etarios se muestra en la Figura 13.

Hay que tener en cuenta que el porcentaje de mujeres ingresadas mayores de 50 años fue 94,26% frente al 82,38% en los varones. Y estas diferencias se incrementan por encima de los 65 años. El 78,69% en las mujeres frente al 45,54%.



Se asociaba a una mayor mortalidad de forma significativa haber sufrido un infarto previamente  $p = 0,006$  y presentar arritmias durante el ingreso  $p = 0,002$ .

Los distintos tipos de arritmias presentados se muestran en la siguiente Tabla 3 por porcentajes.

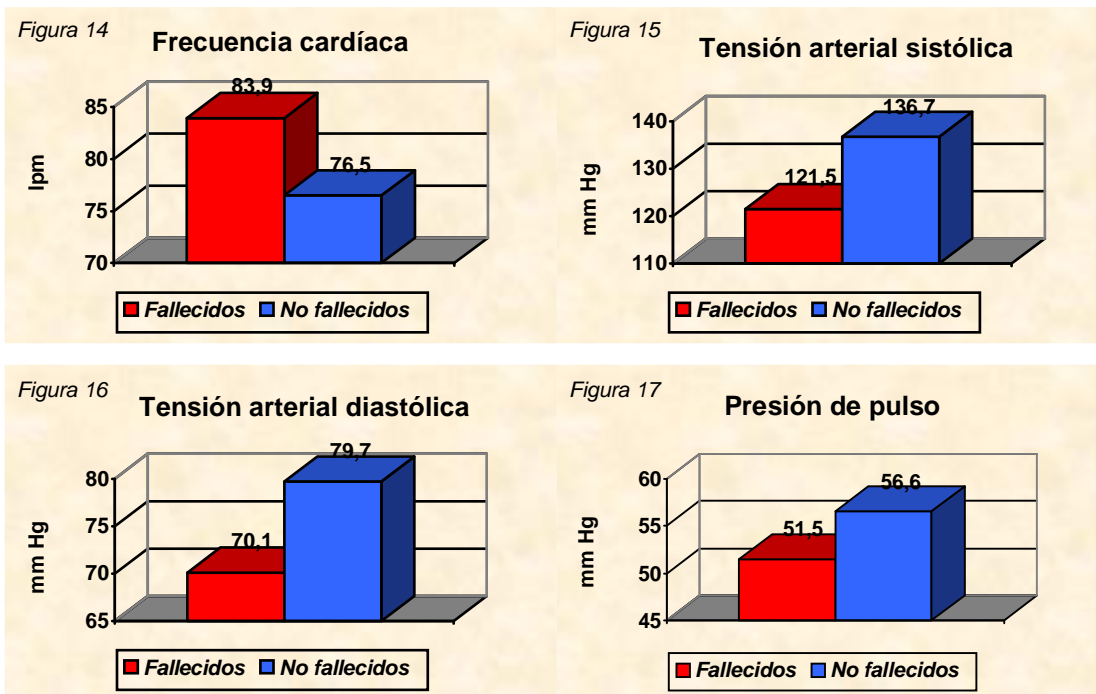
**Tabla 3.**  
**Arritmias durante el ingreso**

<i>Arritmia</i>	<i>Porcentaje válido</i>
<i>Fibrilación auricular</i>	30,5%
<i>Taquicardia ventricular</i>	15,6%
<i>Fibrilación ventricular</i>	12,8%
<i>Disfunción sinusal</i>	9,9%
<i>Bloqueo AV de III grado</i>	8,5%
<i>Bradicardia</i>	8,5%
<i>Extrasistolia ventricular frecuente</i>	5,0%
<i>Otras</i>	9,2%

*AV: aurículo-ventricular*

Las medias de las constantes en el momento del ingreso (Figuras 14, 15, 16, 17) eran un buen predictor de mortalidad tras realizar el análisis bivariante alcanzando la significación estadística en el caso de la frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y con una clara tendencia para la presión de pulso (Tabla 2).

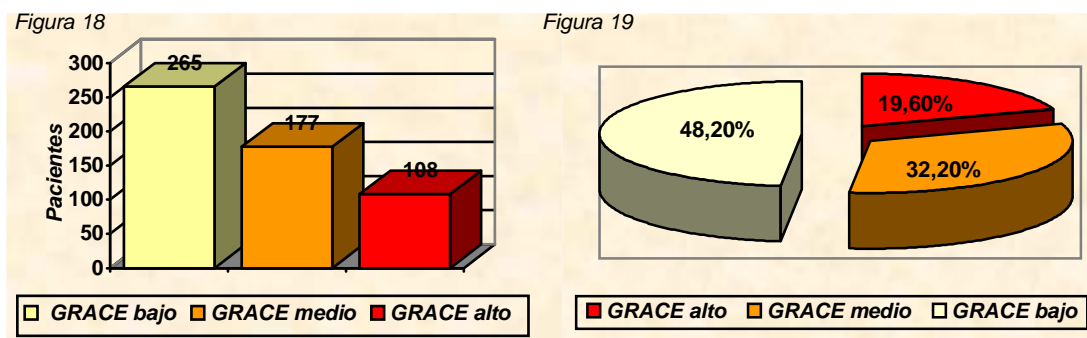
## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA



Se ha dividido la muestra en tres grupos de riesgo según la estratificación del GRACE Risk Score en: riesgo bajo, medio o alto de fallecer durante los 6 meses de seguimiento tras el alta. Los pacientes pertenecientes al grupo de bajo riesgo suman una puntuación entre 1 y 88 y tienen un riesgo de fallecer menor del 3%, los del grupo de riesgo intermedio, entre 89 y 118, con una probabilidad entre el 3% y el 8%; y finalmente los del grupo de riesgo alto tienen una puntuación entre 119 y 263 con una probabilidad mayor del 8% de fallecer a los 6 meses tras el alta.

La distribución en frecuencia y porcentajes válidos de los 550 pacientes que tenía los nueve predictores de mortalidad necesarios para la escala se muestra en las Figuras 18 y 19:

**GRACE RISK SCORE**



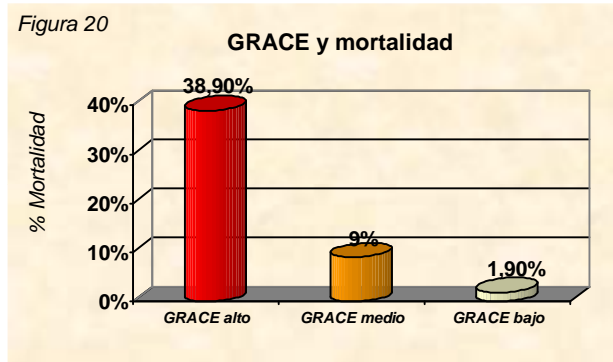
Analizamos si la predicción de riesgo GRACE podía ser corroborada por la muestra: En los 265 pacientes de bajo riesgo había una mortalidad de 1,9%, en los 177 de riesgo intermedio 9%, y en los 108 de riesgo alto fallecían el 38,9% ( $p < 0,001$ ) (Tabla 4) (Figura 20). Por lo tanto nuestra muestra venía a corroborar el modelo predictivo y es extrapolable a la población general de pacientes que sufren un SCA.

**Tabla 4. Escala GRACE y Mortalidad**

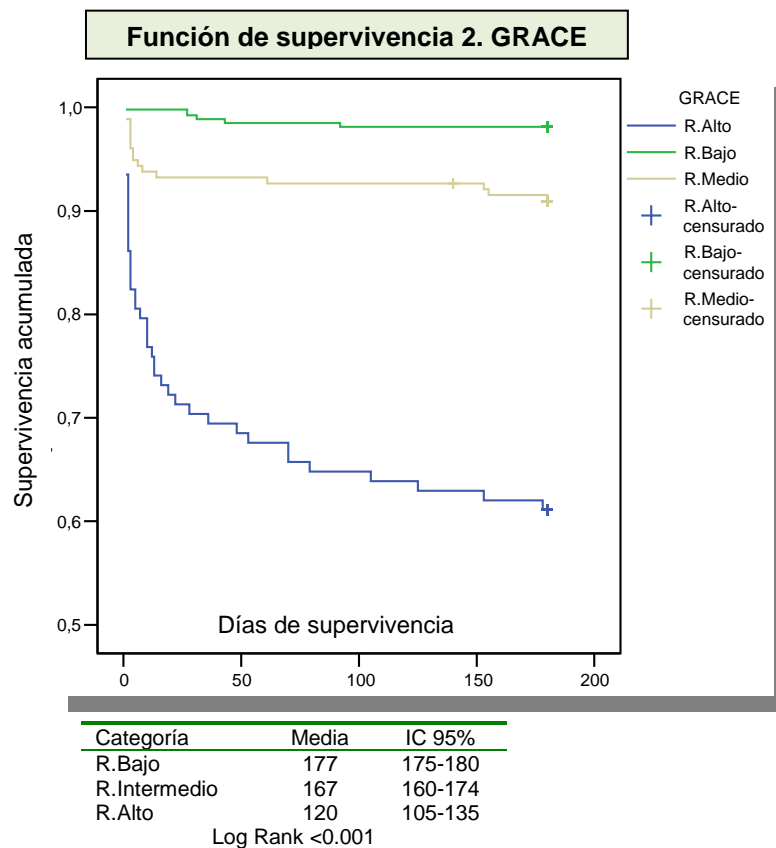
ESCALA GRACE Y MORTALIDAD		Mortalidad		Total
		Sí	No	
<b>GRACE</b>	Riesgo bajo	5 (1,9%)	260 (98,1%)	265
	Riesgo medio	16 (9,0%)	161 (91,0%)	177
	Riesgo alto	42 (38,9%)	66 (61,1%)	108
<b>Total</b>		63	487	550

Chi cuadrado de Pearson:  $p < 0,001$

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA



Los pacientes de riesgo alto tenía una mortalidad significativamente mayor que los otros grupos (Función 2).





## 5.2.2. ANÁLISIS BIVARIANTE DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

Con respecto a las variables generales y su relación con la presencia de eventos cardiovasculares adversos (ECVA) en los seis meses de seguimiento se obtuvieron los siguientes resultados: (Tabla 5)

**Tabla 5.**  
**Predictores pronósticos de eventos cardiovasculares adversos a seis meses.**  
**Variables generales. Análisis bivariante.**

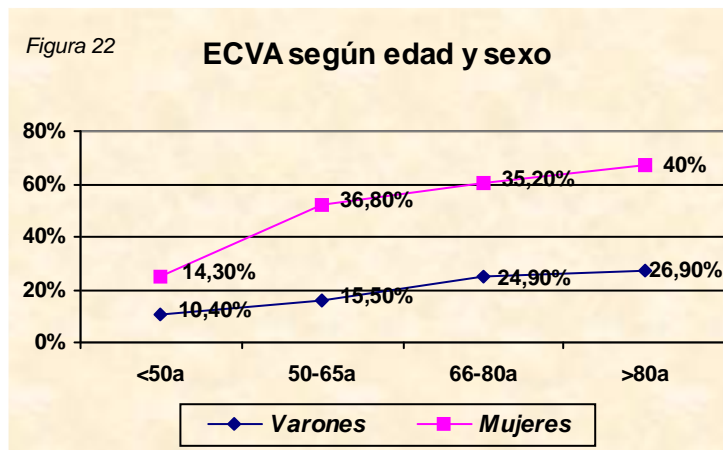
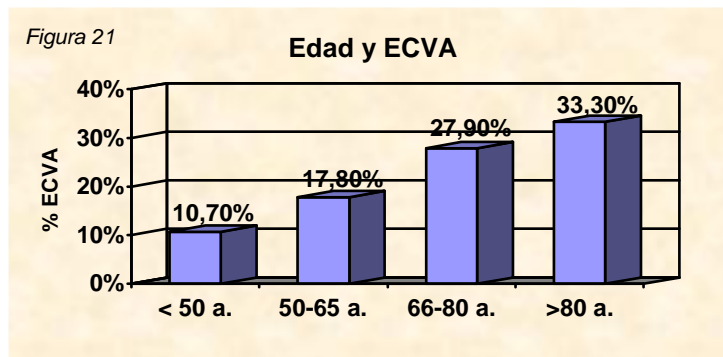
<b>VARIABLE</b>	<b>Eventos CVA (n = 129)</b>	<b>No Eventos CVA (n = 430)</b>	<b>P</b>
<i>Edad (años)(a)</i>	69,1±11	64±12,9	< 0,001
<i>Sexo mujer</i>	35,2%	64,8%	< 0,001
<i>Peso (kgrs)(a)</i>	75±14,5	79±14,7	0,01
<i>Hipertensión</i>	23,5%	76,5%	0,524
<i>Diabetes</i>	24,6%	75,4%	0,504
<i>Dislipemia</i>	23,8%	76,2%	0,503
<i>Tabaquismo</i>	18,9%	81,1%	0,073
<i>Angor previo</i>	27%	73%	0,106
<i>Insuficiencia cardíaca previa</i>	45,8%	54,2%	0,005
<i>Infarto previo</i>	29,8%	70,2%	0,086
<i>Descenso del segmento ST</i>	28,6%	71,4%	0,204
<i>Frecuencia cardíaca(a)</i>	82,5±22,9	75,8±19,6	0,002
<i>Tensión arterial sistólica(a)</i>	133,2±30,9	135,5±26,7	0,216
<i>Tensión arterial diastólica(a)</i>	75,8±19,3	79,4±17,2	0,034
<i>Presión de pulso(a)</i>	57,3±21,3	55,7±18,2	0,716
<i>Enzimas cardíacas elevadas</i>	24,3%	75,7%	0,043
<i>Troponina I elevada</i>	22,4%	77,6%	0,429
<i>Arritmias</i>	27,1%	72,9%	0,152
<i>Parada cardiorrespiratoria</i>	46,7%	53,3%	0,052
<b>GRACE de alto riesgo</b>	38,9%	61,1%	<0,001

(a) Media ± desviación estándar

La media del peso era menor ( $75 \pm 14,5$  Kgr) en los sufrían ECVA que en los no ( $79 \pm 14,7$  Kgr) con  $p = 0,01$ . La edad media en los que presentaban ECVA era mayor ( $69,1 \pm 11$  años) que en los que no ( $64 \pm 12,9$  años) con  $p < 0,001$  su distribución porcentual por grupos de edad su muestra en la Figura 21.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

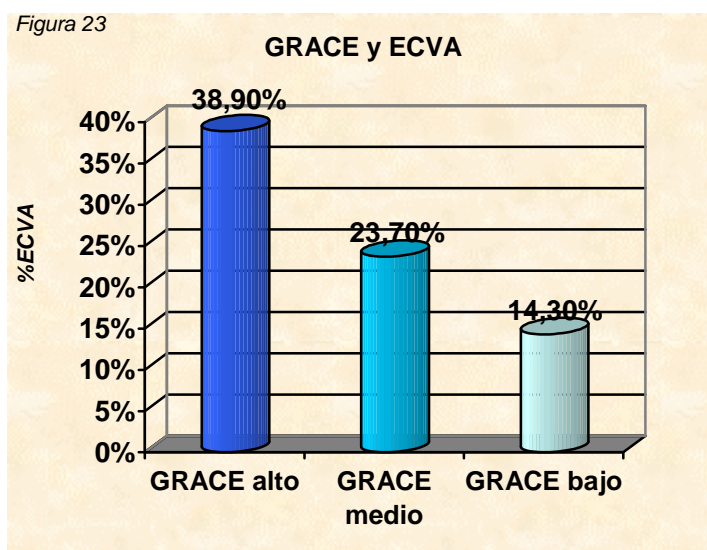
Las mujeres presentaron más eventos que los hombres  $p < 0,001$ . Pero al igual que en el grupo de fallecidos había más mujeres que sufrían eventos por encima de 50 años (94,26%) que entre los varones (82,38%), estas diferencias aumentaban por encima de los 65 años, 78,69% en mujeres y 45,54% en varones (Figura 22).



Otras variables predictoras de ECVA fueron haber tenido previamente insuficiencia cardíaca ( $p = 0,005$ ) y tener niveles de enzimas cardíacas elevadas ( $p = 0,043$ ). La media de la frecuencia cardíaca en los que sufrían ECVA era mayor ( $82,5 \pm 22,9$  lpm) que en los que no ( $75,8 \pm 19,6$  lpm)  $p = 0,002$ . Y la tensión arterial diastólica era menor en

los que sufrían eventos (  $75,8 \pm 19,3$  mmHg) que los que no ( $79,4 \pm 17,2$  mmHg)  $p= 0,034$ . Había una tendencia de padecer ECVA en los que presentaban parada cardiorrespiratoria al ingreso ( $p = 0,052$ ) y los que tenían antecedente de tabaquismo ( $p = 0,073$ ).

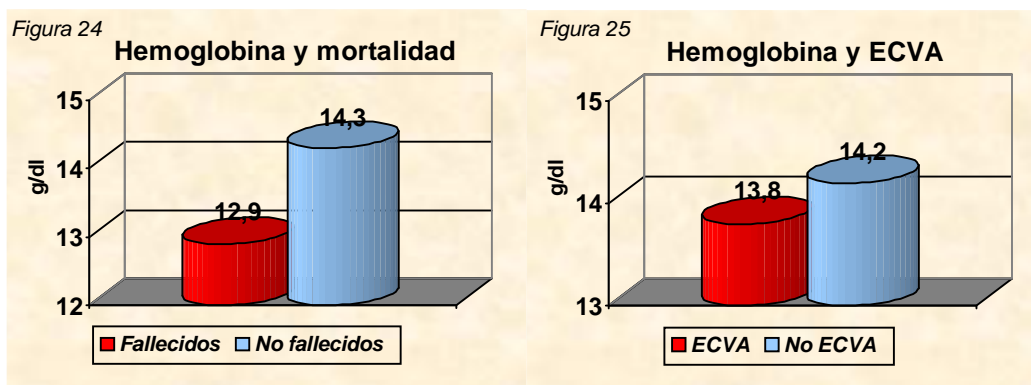
Al estratificar la muestra según la escala de riesgo GRACE se observó que los que pertenecían al grupo de alto riesgo tenía más eventos cardiovasculares adversos (38,9%) de forma significativa,  $p < 0,001$  (Figura 23).



### 5.3. RESULTADOS DE VARIABLES ESPECÍFICAS

#### 5.3.1. HEMOGLOBINA

De los 558 pacientes la media de hemoglobina (Hb) era de  $14,1 \pm 1,9$  g/dl.  $14,3 \pm 1,82$  g/dl para los que se mantenían vivos durante el período de seguimiento de 6 meses, y de  $12,9 \pm 2,1$ g/dl para los que fallecían, ( $p < 0,001$ ) (Figura 24). Siendo de  $13,8 \pm 2,1$ g/dl para los pacientes que sufrían algún evento cardiovascular adverso (ECVA) y de  $14,2 \pm 1,8$  g/dl para los que no ( $p = 0.034$ ) (Figura 25).



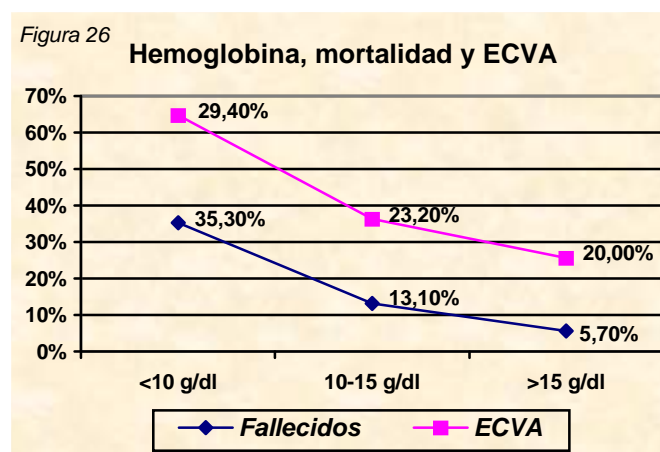
Tras agrupar sus valores en tres intervalos:  $<$  de 10 g/dl, 10-15 g/dl y  $>$  de 15 g/dl y aplicar el test de chi cuadrado de Pearson (Tabla 1), de los 558 totales, fallecían 64, el 35.3% pertenecían al intervalo de  $<$  de 10g/dl, 13.1% al de 10-15mg/dl y 5.7% para niveles de Hb  $>$  15mg/dl ( $p = 0,001$ ) (Tabla 6) sin alcanzar la significación cuando se ajustaba con el resto de variables.

También se observó que los pacientes con niveles de Hb < 10 mgr/dl presentaban más ECVA, 29.4%, frente al 23.2% en el rango de 10 a 15 mgr/dl y 20% para niveles de Hb > 15mg/dl (p = 0,548). (Figura 26)

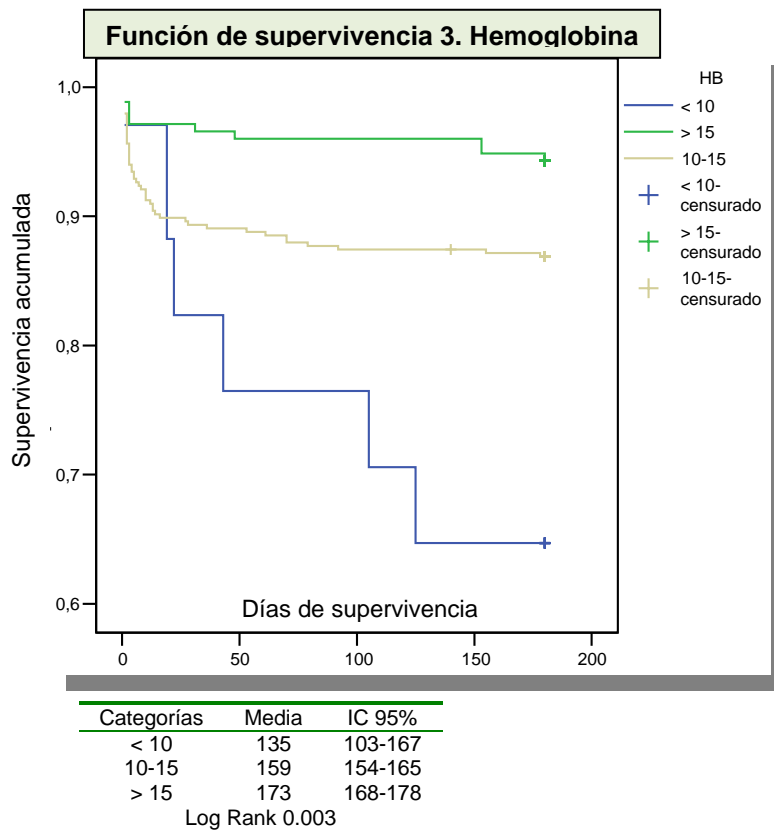
Tabla 6. Hemoglobina y mortalidad.

HEMOGLOBINA Y MORTALIDAD		MORTALIDAD		TOTAL
		Sí	No	
<b>Hb</b>	<10	6 (35,3%)	11 (64,7%)	17
	10-15	48 (13,1%)	318 (86,9%)	366
	>15	10 (5,7%)	165 (94,3%)	175
<b>Total</b>		64	494	558

Chi cuadrado de Pearson: p=0,001

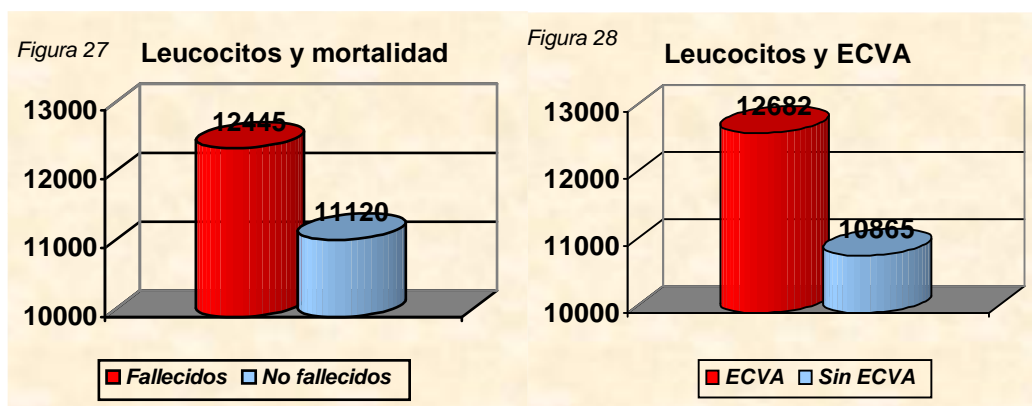


Los pacientes con hemoglobina < 10 g/dl tenían una mortalidad significativamente mayor que los otros grupos (Función 3).



### 5.3.2. RECUENTO LEUCOCITARIO

El valor medio de leucocitos en la muestra de 558 pacientes era de  $11.271 \pm 4.152 \text{ cell/mm}^3$ . En el grupo de fallecidos  $12.445 \pm 5.059 \text{ cell/mm}^3$ , y de  $11.120 \pm 4000 \text{ cell/mm}^3$  en el de supervivientes ( $p < 0,001$ ) (Figura 27). Y de  $12.682 \pm 5.144 \text{ cell/mm}^3$  entre los que presentaban ECVA frente a  $10.865 \pm 3.727 \text{ cell/mm}^3$  en los que no se objetivó ( $p < 0,001$ ) (Figura 28).



Agrupamos los valores de leucocitos en tres intervalos. En el grupo 1 incluimos: < de 10.000 cell/mm<sup>3</sup>, grupo 2: entre 10.000 y 14.900, y grupo 3: > de 15.000 cell/mm<sup>3</sup>, se analizó en cada uno de ellos la mortalidad y/o eventos cardiovasculares durante el periodo de seguimiento.

En el grupo 3: fallecía un 18,8% (Tabla 7) (Figura 29) y ECVA un 36,5% (Tabla 8) (Figura 30).

En el grupo 2: 12,2% de fallecimientos y 23,5% de ECVA.

En el grupo 1: el 8,2% fallecían y el 16,5% tenían algún ECVA durante los seis meses de seguimiento (Función 4). Aplicando el test de Chi cuadrado de Pearson, estas diferencias presentaban una significación de  $p = 0,028$  para la mortalidad y  $p = 0,001$  para los ECVA en el análisis bivalente sin alcanzar la significación tras realizar una regresión logística multivariable.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

Tabla 7. Leucocitos y mortalidad

LEUCOCITOS Y MORTALIDAD		Mortalidad		Total
		Sí	No	
<b>Leucocitos</b>	<10.000	20 (8,2%)	223 (91,8%)	243
	10.000-14.900	28 (12,2%)	202 (87,8%)	230
	>15.000	16 (18,8%)	69 (81,2%)	85
<b>Total</b>		64	494	558

Chi cuadrado de Pearson:  $p=0,028$

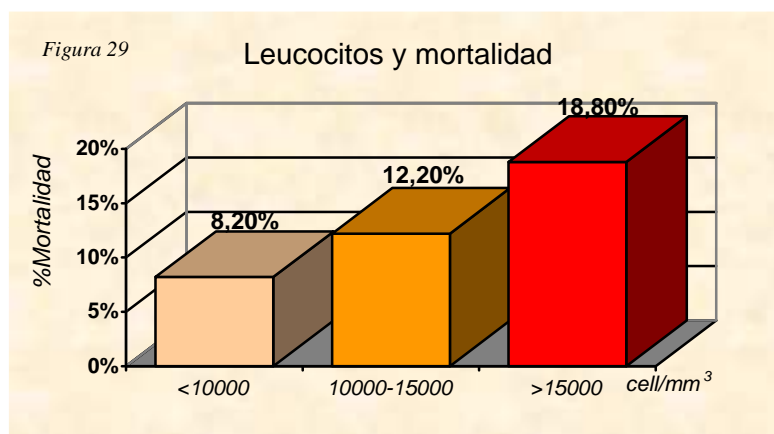
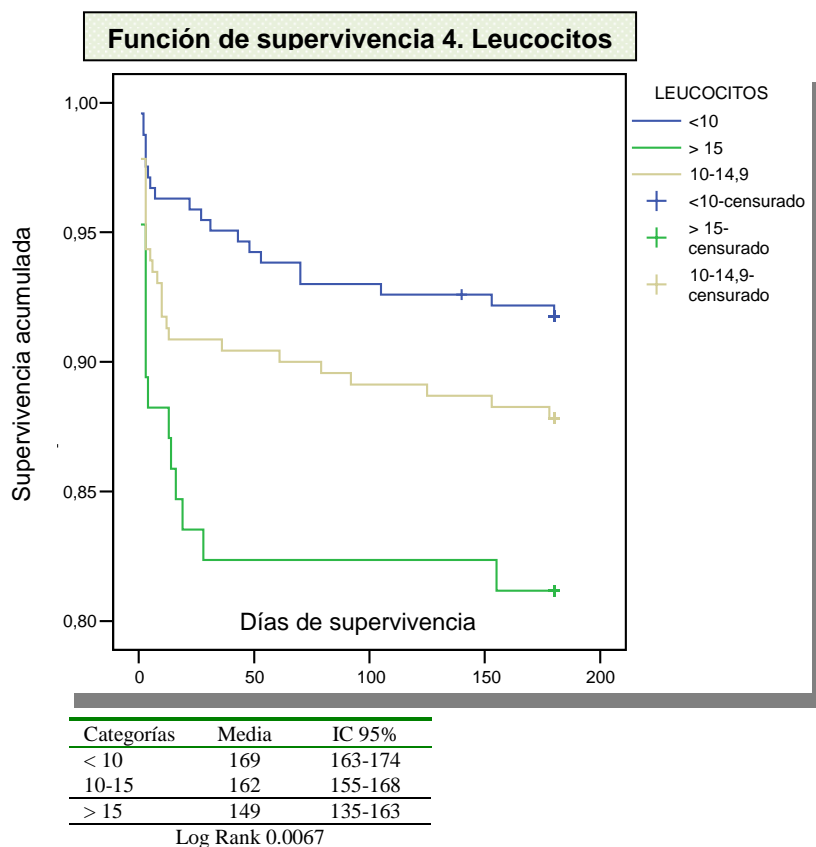
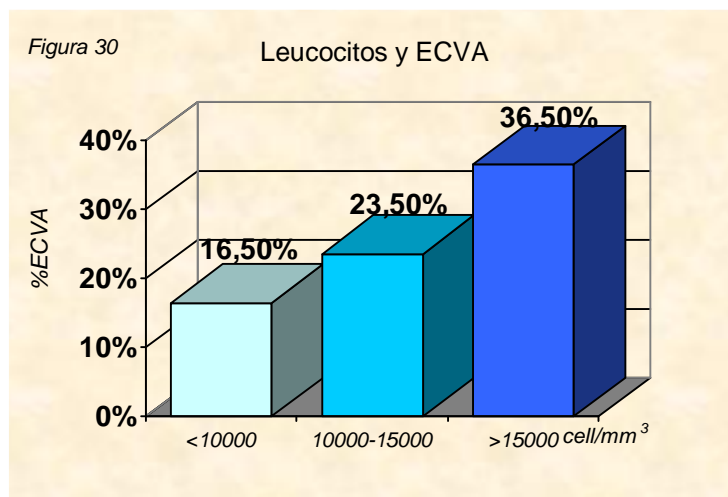


Tabla 8. Leucocitos y eventos cardiovasculares adversos

LEUCOCITOS Y ECVA		Presencia de ECVA		Total
		Sí	No	
<b>Leucocitos</b>	<10.000	40 (16,5%)	203 (83,5%)	243
	10.000-14.900	54 (23,5%)	176 (76,5%)	230
	>15.000	31 (36,5%)	54 (63,5%)	85
<b>Total</b>		125	433	558

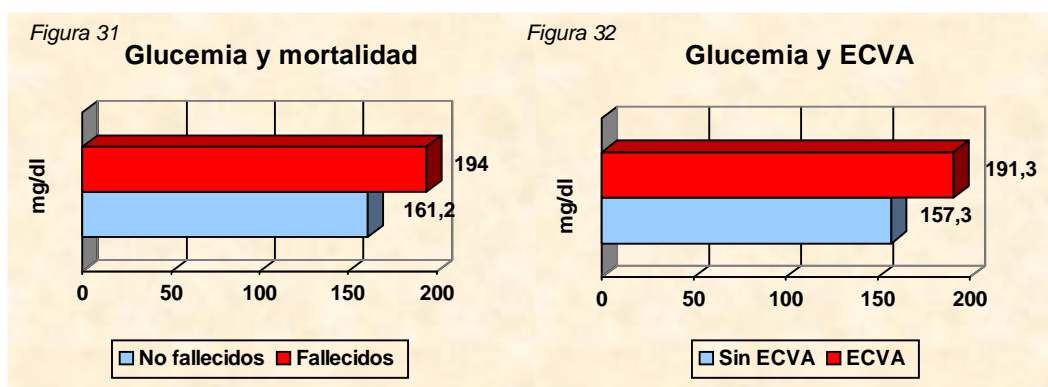
Chi cuadrado de Pearson:  $p=0,001$ . ECVA: Eventos cardiovasculares adversos.





### 5.3.3. GLUCOSA

Analizamos los niveles de glucemia al ingreso de 559 pacientes investigando su relación con la mortalidad o ECVA durante el período de seguimiento. El 22% tenía antecedente de diabetes y no había diferencias estadísticamente significativas entre mortalidad o ECVA en los dos grupos,  $p = 0,106$  y  $p = 0,54$  respectivamente. Los valores medios fueron de  $165 \pm 83,7$  mg/dl en toda la muestra.  $194 \pm 111,1$  mg/dl en los fallecidos y  $161,2 \pm 78,8$  mg/dl en los supervivientes ( $p=0,002$ ) (Figura 31).  $191,3 \pm 109,5$  mg/dl en los que tenían algún ECVA frente  $157,3 \pm 72,9$  mg/dl en los que no ( $p < 0,001$ ) (Figura 32).



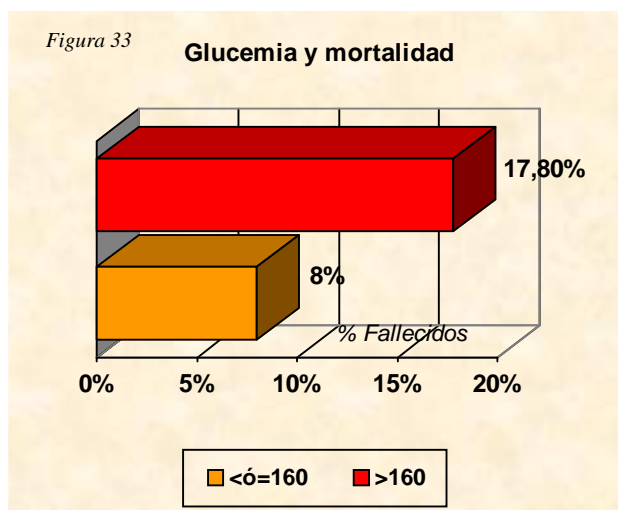
Dividiéndolos en dos grupos, tomando como punto de corte 160 mg/dl, se obtuvieron los siguientes resultados: El 35,2% de los pacientes presentaban glucosa  $>160$  mg/dl al ingreso con un porcentaje de 17.8% de fallecidos (Tabla 8) (Figura 33) y 32.5% de eventos cardiovasculares adversos (Tabla 9) (Figura 34). Frente al grupo con niveles  $\leq 160$ mg/dl

(64,8%) donde había un 8% de mortalidad (Función 5) y un 17,1% de eventos. Ambas diferencias con una significación de  $p = 0,001$  para la mortalidad y  $p < 0,001$  para los eventos en el análisis bivalente.

Tabla 9. Glucosa y mortalidad

GLUCOSA Y MORTALIDAD		Mortalidad		Total
		Sí	No	
<b>Glucosa</b>	$\leq 160$	29 (8,0%)	333 (92,0%)	362
	$> 160$	35 (17,8%)	162 (82,2%)	197
<b>Total</b>		64	495	559

Chi cuadrado de Pearson:  $p=0,001$

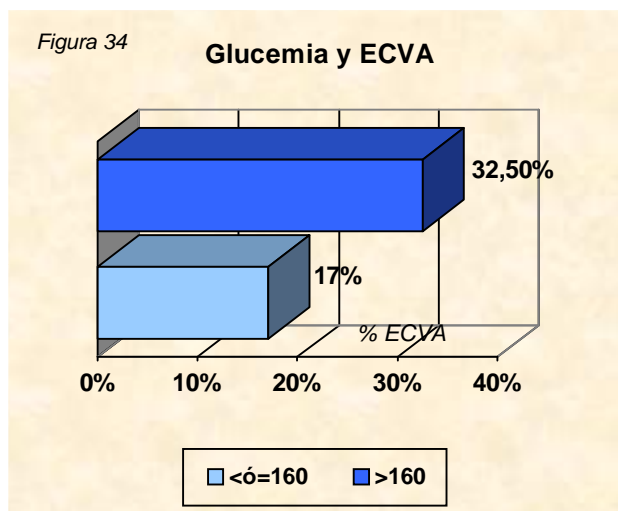


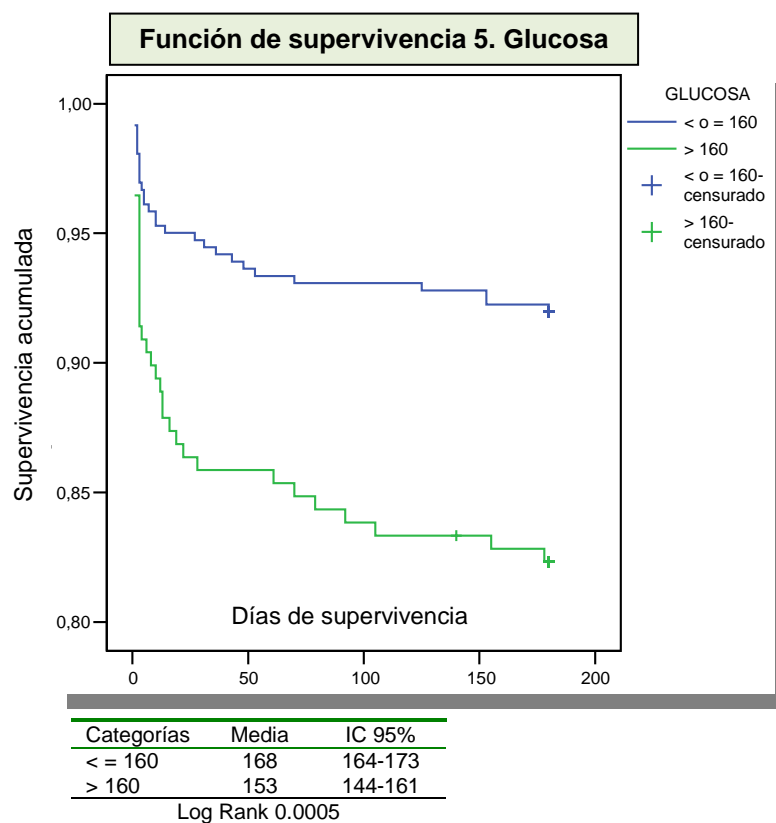
## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

Tabla 10. Glucosa y eventos cardiovasculares adversos

GLUCOSA Y ECVA		Presencia de eventos		Total
		Sí	No	
<b>Glucosa</b>	≤ 160	62 (17,1%)	300 (82,9%)	362
	> 160	64 (32,5%)	133 (67,5%)	197
<b>Total</b>		126	433	559

Chi cuadrado de Pearson:  $p < 0,001$





Dividiendo la muestra total en diabéticos (22%) y no diabéticos (78%) se observó un incremento de mortalidad en ambos grupos por separado con unas significaciones de  $p = 0,09$  (Tabla 10) (Figura 35) en diabéticos y  $p = 0,012$  en no diabéticos (Tabla 11) (Figura 36).

Al realizar la regresión logística, ajustando con el resto de las variables, se objetivó que la glucemia  $>160$  mg/dl se relacionaba con una mayor mortalidad durante los seis meses de seguimiento, Odds ratio de 0,507 (IC del 95%, 0,245-1,048;  $p = 0,067$ ). Presentaban menor probabilidad de fallecimiento los pacientes de niveles de glucemia

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

menores de 160. La significación es muy ajustada,  $p = 0,059$ , pero la interpretación es coherente, los pacientes de glucemia inferior o igual a 160 mg/dl presentan una probabilidad de fallecer que es, aproximadamente, la mitad que los pacientes con glucemia superior a 160 mg/dl.

Tabla 11. Glucosa y mortalidad en diabéticos

GLUCOSA Y MORTALIDAD DIABÉTICOS		Mortalidad		Total
		Sí	No	
<b>Glucosa</b>	≤ 160	2 (6,3%)	30 (93,7%)	32
	> 160	17 (18,9%)	73 (81,1%)	90
<b>Total</b>		19	103	122

Chi cuadrado de Pearson:  $p=0,09$

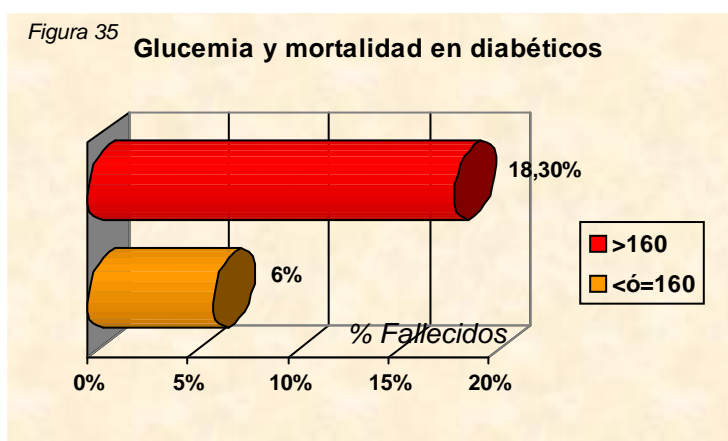
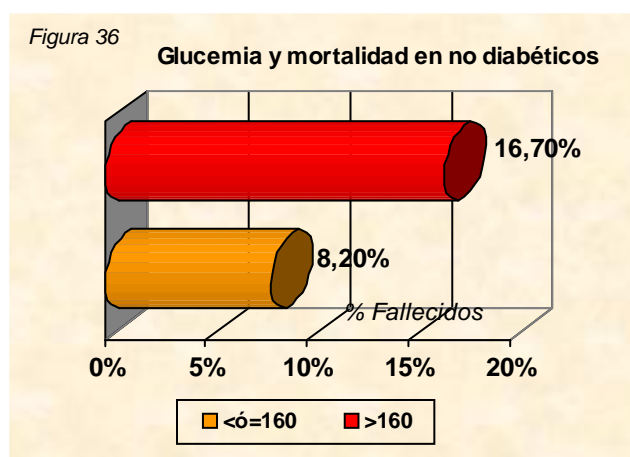


Tabla 12. Glucosa y mortalidad en no diabéticos

GLUCOSA Y MORTALIDAD NO DIABÉTICOS		Mortalidad		Total
		Sí	No	
<b>Glucosa</b>	≤ 160	27 (8,2%)	302 (91,8%)	329
	> 160	18 (16,7%)	90 (83,3%)	108
<b>Total</b>		45	392	437

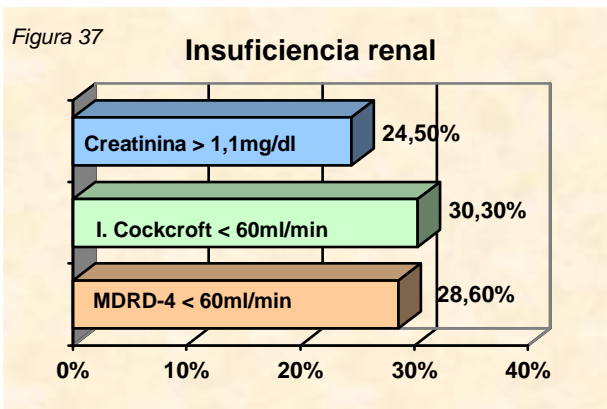
Chi cuadrado de Pearson: p=0,012



### 5.3.4. FUNCIÓN RENAL

Si definimos la insuficiencia renal como cifras de creatinina >1,1mg/dl, índice de Cockcroft o MDRD-4 <60ml/min, estaba presente en el 28,6%, 30,3% ó 24,5% de los pacientes respectivamente (Figura 37).

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA



La media de creatinina de los 559 pacientes fue de  $1 \pm 0,43$  mg/dl, el índice de Cockcroft de  $81,5 \pm 35,1$  ml/min y el MDRD-4 de  $76,6 \pm 25,8$  ml/min.

Al relacionar las medias con la mortalidad y ECVA, los fallecidos y los que sufrían eventos presentaban valores mayores de creatinina y menores según el índice de Cockcroft y la ecuación MDRD-4 (Tabla 13) (Figura 38) (Figura 39) (Figura 40).

**Tabla 13.**  
**Relación entre variables de función renal, mortalidad y ECVA**

Variable	Fallecidos	No fallecidos	P	Variable	ECVA	No ECVA	P(1)
<b>Creatinina</b>	1,4±0,7	1,0±0,3	<0,001	<b>Creatinina</b>	1,2±0,6	1,0±0,3	<0,001
<b>Cockcroft</b>	52,7±26,8	84,9±34,5	<0,001	<b>Cockcroft</b>	66,0±33	85,7±34,6	<0,001
<b>MDRD-4</b>	56,0±24,3	79,2±24,8	<0,001	<b>MDRD-4</b>	64,7±24,8	80±25,1	<0,001

(1) prueba U de Mann-Whitney



Figura 38 Creatinina, mortalidad y ECVA

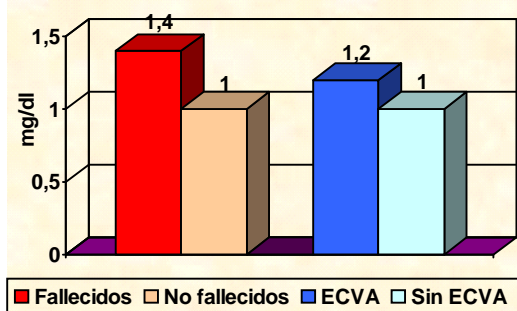


Figura 39 I. Cockcroft, mortalidad y ECVA

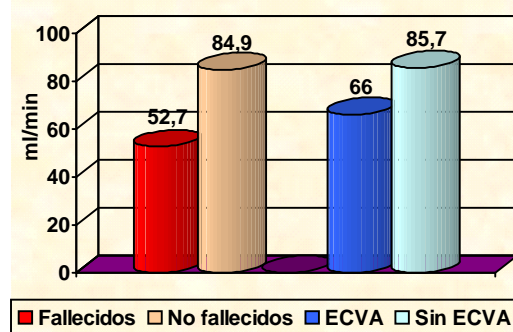
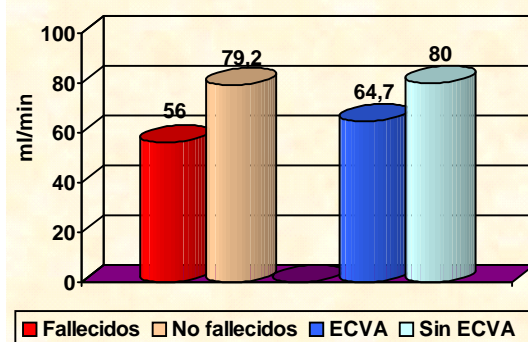


Figura 40 MDRD-4, mortalidad y ECVA



Analizando cada una de ellas por separado, divididas en intervalos y relacionándolas con la mortalidad a seis meses se obtuvieron los siguientes resultados:

La creatinina, tras dividir la muestra en  $\leq 1,1$  y  $> 1\text{mg/dl}$ , tenía una clara relación con la mortalidad para valores  $> 1,1$  mg/dl (23,1%) frente a cifras menores o igual a 1,1 mg/dl (6,8%) (Tabla 14) (Figura 41) (Función 6).

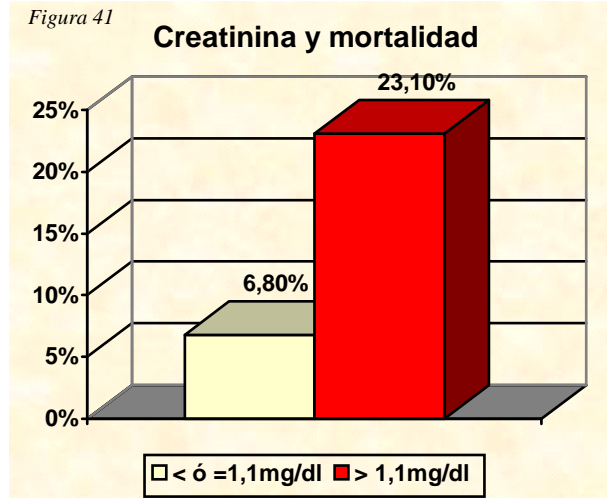
## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

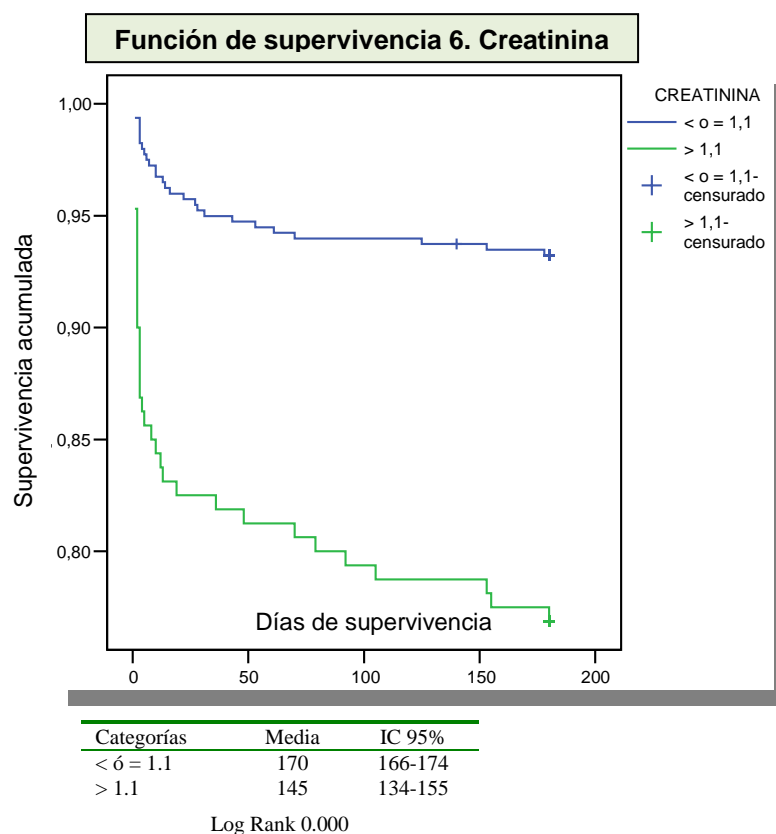
Tabla 14 Creatinina y mortalidad

CREATININA Y MORTALIDAD		Mortalidad		Total
		Sí	No	
<b>Creatinina</b>	≤ 1,1	27 (6,8%)	372 (93,2%)	399
	> 1,1	37 (23,1%)	123 (76,9%)	160
<b>Total</b>		64	495	559

Chi cuadrado de Pearson:  $p < 0,001$

Figura 41





Con respecto al índice de Cockcroft y al MDRD-4, tras dividir la muestra en  $<$  y  $\geq 60$  ml/min, los pacientes con valores  $< 60$  ml/min fallecían más, 23,9%, de forma significativa, con respecto al 4.4% con valores  $\geq 60$  ml/min según el índice de Cockcroft (Tabla 15) (Figura 42) (Función 7). 29,2% para aclaramientos  $< 60$  ml/min y 5,7% para  $\geq 60$  ml/min según la ecuación MDRD-4 (Tabla 16) (Figura 43) (Función 8).

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

Tabla 15. Índice de Cockcroft y mortalidad

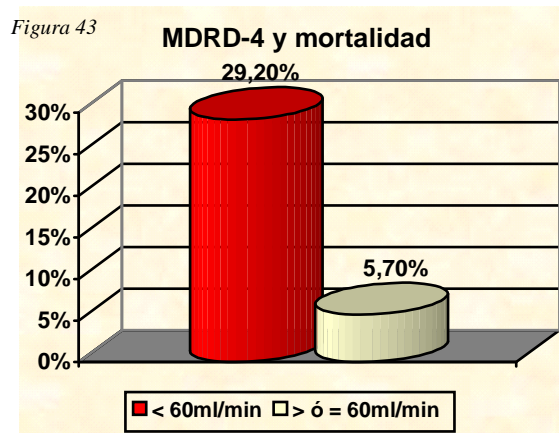
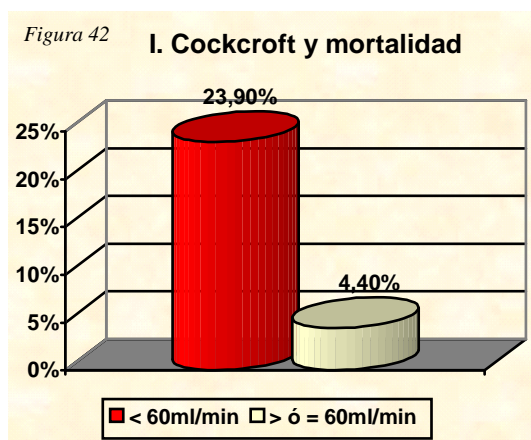
ÍNDICE DE COCKCROFT Y MORTALIDAD		Mortalidad		Total
		Sí	No	
<b>I. Cockcroft</b>	< 60	33 (23,9%)	105 (76,1%)	138
	≥ 60	14 (4,4%)	303 (95,6%)	317
<b>Total</b>		47	408	455

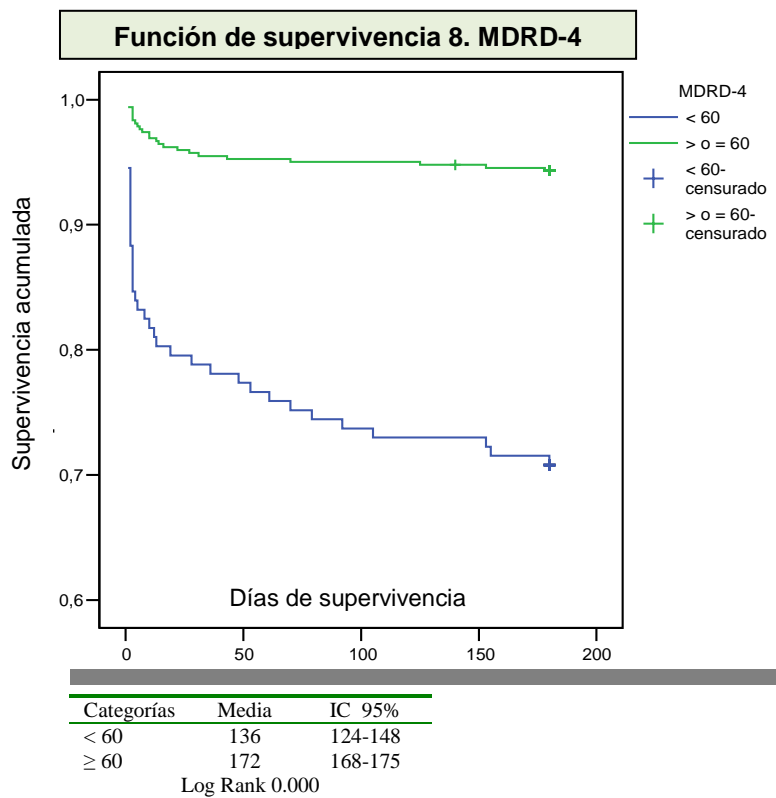
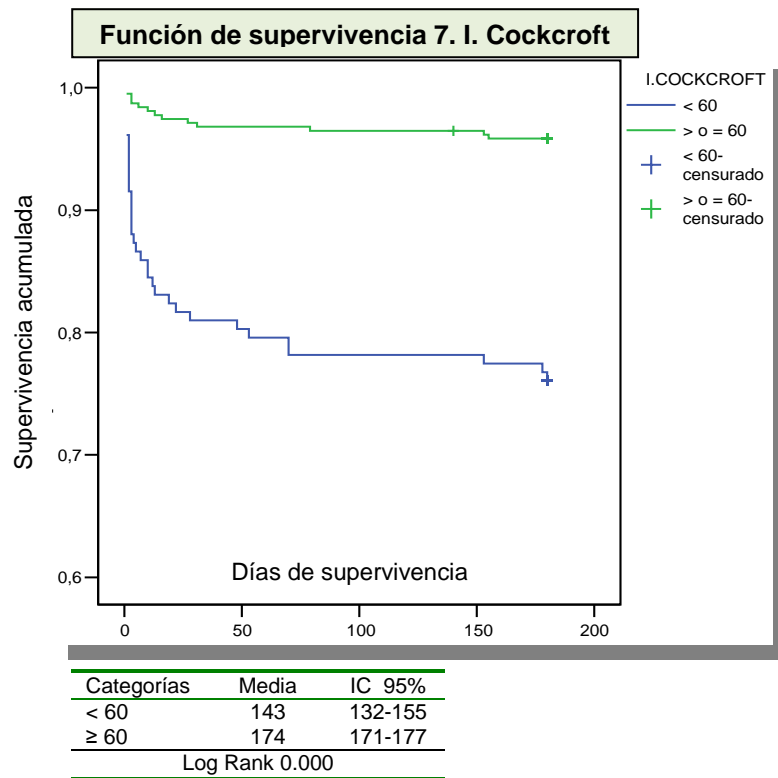
Chi cuadrado de Pearson:  $p < 0,001$

Tabla 16. MDRD-4 y mortalidad

MDRD-4 Y MORTALIDAD		Mortalidad		Total
		Sí	No	
<b>MDRD-4</b>	< 60	40 (29,2%)	97 (70,8%)	137
	≥ 60	24 (5,7%)	398 (94,3%)	422
<b>Total</b>		64	495	559

Chi cuadrado de Pearson:  $p < 0,001$





Según la creatinina, I. de Cockcroft y MDRD-4 el porcentaje de pacientes con insuficiencia renal era similar. Analizamos si el índice de Cockcroft y el MDRD-4 eran capaces de identificar pacientes con insuficiencia renal oculta (creatinina  $\leq 1,1$ mg/dl). Los porcentajes según I. de Cockcroft y MDRD-4  $< 60$  ml/min, y creatinina  $\leq 1,1$ mg/dl previa comparación de medias aparecen en la Tabla 17:

Tabla 17.  
Comparación de medias. I. Cockcroft/MDRD-4

	<i>Creatinina <math>\leq 1,1</math></i>	<i>Creatinina <math>&gt; 1,1</math></i>	<i>p<sup>(1)</sup></i>
<b>Cockcroft</b>	93,3 $\pm$ 32,6	51,28 $\pm$ 20,33	$<0,001$
<b>MDRD-4</b>	87,9 $\pm$ 20,3	48,28 $\pm$ 13,69	$<0,001$

(1) prueba U de Mann-Whitney

- 47 pacientes (14,3%) presentaron índice de Cockcroft  $< 60$  ml/min y creatinina  $\leq 1,1$ mg/dl. 91 pacientes (71,7%) presentaron índice de Cockcroft  $< 60$  ml/min y creatinina  $>$  de 1,1mg/dl (  $p < 0,001$ ).
- 18 pacientes (4,5%) presentaron MDRD-4  $< 60$  ml/min y creatinina  $\leq 1,1$ mg/dl. 119 pacientes (74,9%) presentaron MDRD-4  $< 60$  ml/min y creatinina  $> 1,1$ mg/dl (  $p < 0,001$ ).

Los porcentajes de pacientes con valores  $< 60$  ml/min en ambas fórmulas y creatinina  $\leq 1,1$  mg/dl son mayores en el índice de Cockcroft que en MDRD-4. Es decir, el índice de Cockcroft es más proclive a identificar pacientes con niveles menores de 60 ml/min y creatinina normal ( $p < 0,001$ ).

Por otro lado aparece mayor porcentajes de mortalidad en los que tienen un MDRD-4 < 60 ml/min (29,2%) frente al índice Cockcroft de (23,9%), por lo que el valor de MDRD-4 menor de 60 ml/min estará asociado a mayor mortalidad.

Al realizar la regresión logística, ajustando el índice de Cockcroft con el resto de las variables, se objetivó que un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min se relacionaba con mayor mortalidad durante los seis meses de seguimiento, Odds ratio de 2,414 (IC del 95%, 1,101-5,295; p = 0,028). La probabilidad de fallecer se multiplica por 2,439 en los pacientes con aclaramientos de creatinina < 60 ml/min según el índice de Cockcroft.

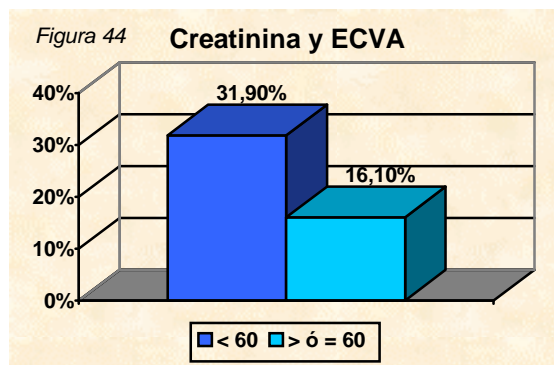
Con respecto a los eventos cardiovasculares adversos, existían diferencias significativas entre los grupos según valores de creatinina, presentando mayor porcentaje los pacientes con creatinina >1,1 (Tabla 18) (Figura 44).

Tabla 18. Creatinina y ECVA

<b>CREATININA Y ECVA</b>		<b>Presencia de eventos</b>		<b>Total</b>
		Sí	No	
<b>Creatinina</b>	≤ 1,1	74 (18,5%)	325 (81,5%)	399
	> 1,1	52 (32,5%)	108 (67,5%)	160
<b>Total</b>		126	433	559

Chi cuadrado de Pearson: p<0,001

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA



Existían diferencias significativas entre el índice de Crockcroft, (Tabla 19) (Figura 45), y MDRD-4, (Tabla 20) (Figura 46), y la presencia de eventos, presentando mayor porcentaje los pacientes con valores < 60 ml/min.

Tabla 19. Índice de Cockcroft y ECVA

ÍNDICE DE COCKCROFT Y ECVA		Presencia de eventos		Total
		Sí	No	
<b>I. Cockcroft</b>	< 60	44 (31,9%)	95 (68,1%)	138
	≥ 60	51 (16,1%)	266 (83,9%)	317
<b>Total</b>		95	360	455

Chi cuadrado de Pearson:  $p < 0,001$

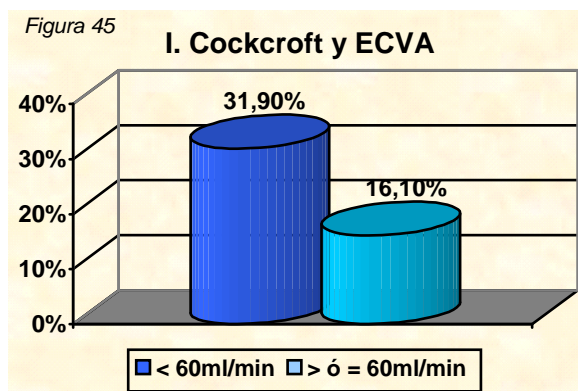
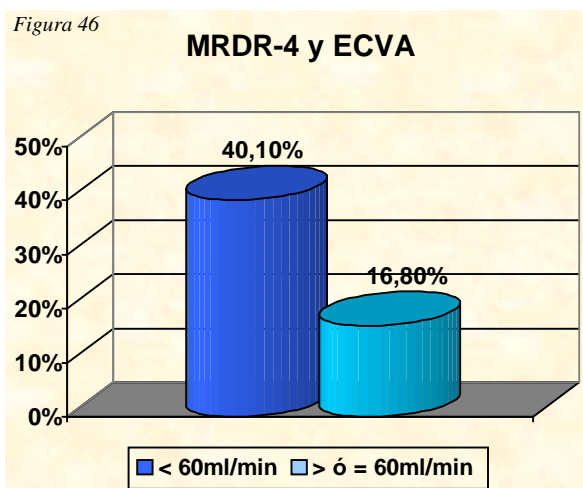




Tabla 20. MDRD-4 y ECVA

MDRD-4 y ECVA		Presencia de eventos		Total
		Sí	No	
<b>MDRD-4</b>	< 60	55 (40,1%)	82 (59,9%)	137
	≥ 60	71 (16,8%)	351 (83,2%)	422
<b>Total</b>		126	433	559

Chi cuadrado de Pearson:  $p < 0,001$



### 5.3.5. SODIO

La media del sodio al ingreso en la muestra era de  $137,8 \pm 3,2$  mEq/L. Hemos tomado como punto de corte 131 mEq/L para dividir los 558 pacientes que tenían analizado el sodio en dos grupo, < 131 mg/dl y

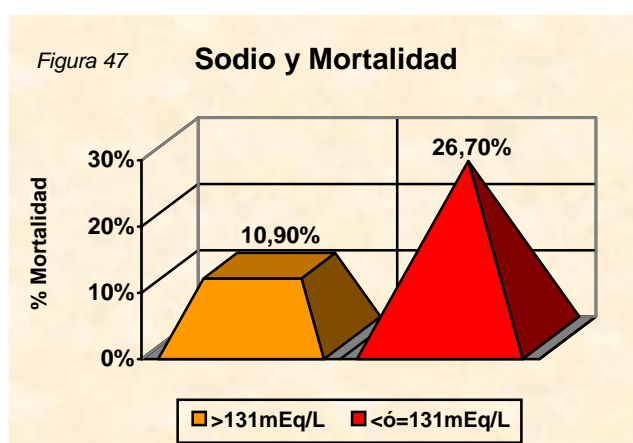
## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

$\geq 131$  mEq/L. Con el objetivo de analizar si había un mayor número de fallecimientos y/o ECVA en el grupo con sodio bajo, se obtuvieron las siguientes conclusiones: El 2,8% que tenían sodio  $< 131$  mEq/L morían más (26,7%) que el 10%  $\geq 131$  mEq/ (10,9%); si bien las diferencias no alcanzaban la significación se acercaban mucho a ésta ( $p = 0,077$ ), test exacto de Fisher (Tabla 21) (Figura 47) (Función 9).

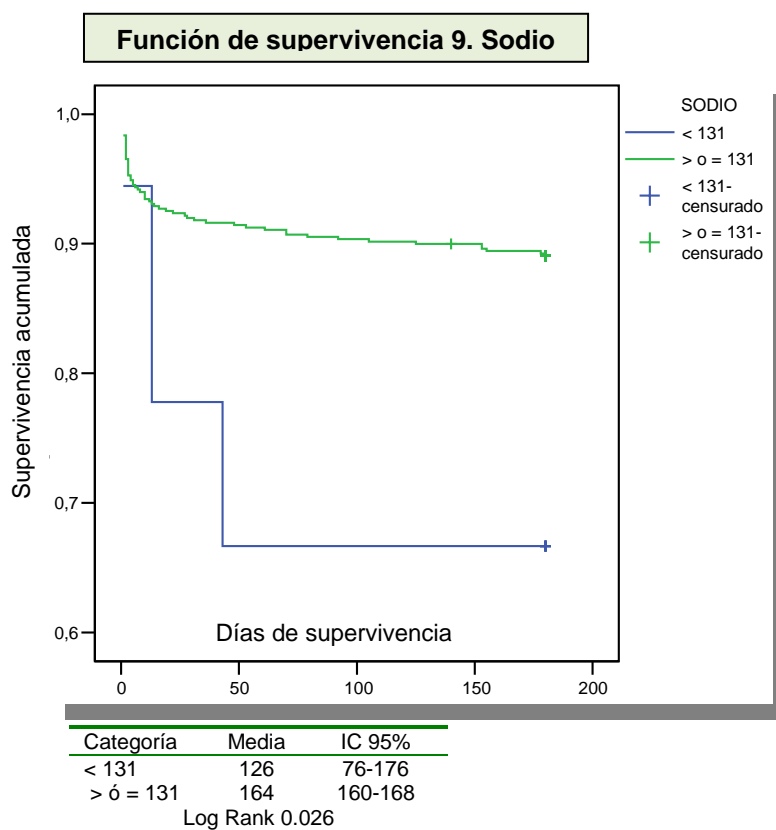
Tabla 21: Sodio y mortalidad.

SODIO Y MORTALIDAD		Mortalidad		Total
		Sí	No	
<b>Sodio</b>	$<131$	4 (26,7%)	11 (73,3%)	15
	$\geq 131$	59 (10,9%)	484 (89,1%)	543
<b>Total</b>		63	495	558

Test exacto de Fisher:  $p=0,077$



Con respecto a los ECVA y la hiponatremia no se observó ninguna relación interesante.



### 5.3.6. POTASIO

El valor medio del potasio (K) en los 558 pacientes que tenía recogido este parámetro era de  $4,2 \pm 2,5$  mEq/L. El 4,5% tenía hiperpotasemia ( $> 5,1$  mEq/l) en el momento del ingreso. La media en los pacientes que fallecían era ligeramente mayor ( $4,3 \pm 0,7$  mEq/L) que en los supervivientes ( $4,2 \pm 2,7$  mEq/L ).

Hemos dividido la muestra en pacientes con valores de  $K \leq 3,5$  mEq/L (hipopotasemia), 3,5-5,1 mEq/L (normopotasemia) y  $> 5,1$  mEq/L (hiperpotasemia). Hemos analizado si en alguno de estos intervalos

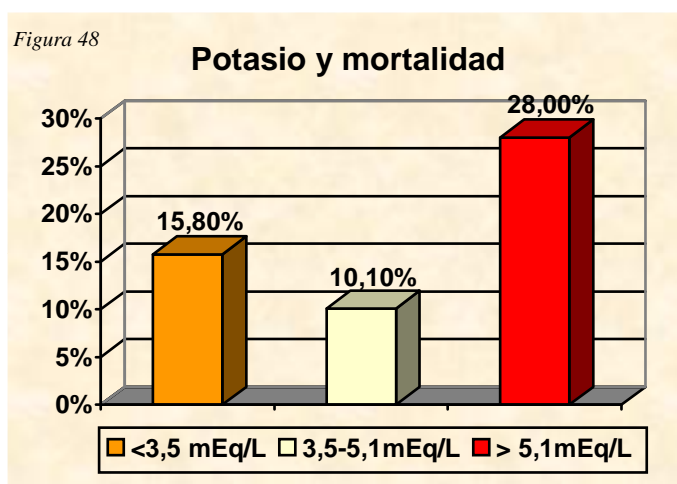
## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

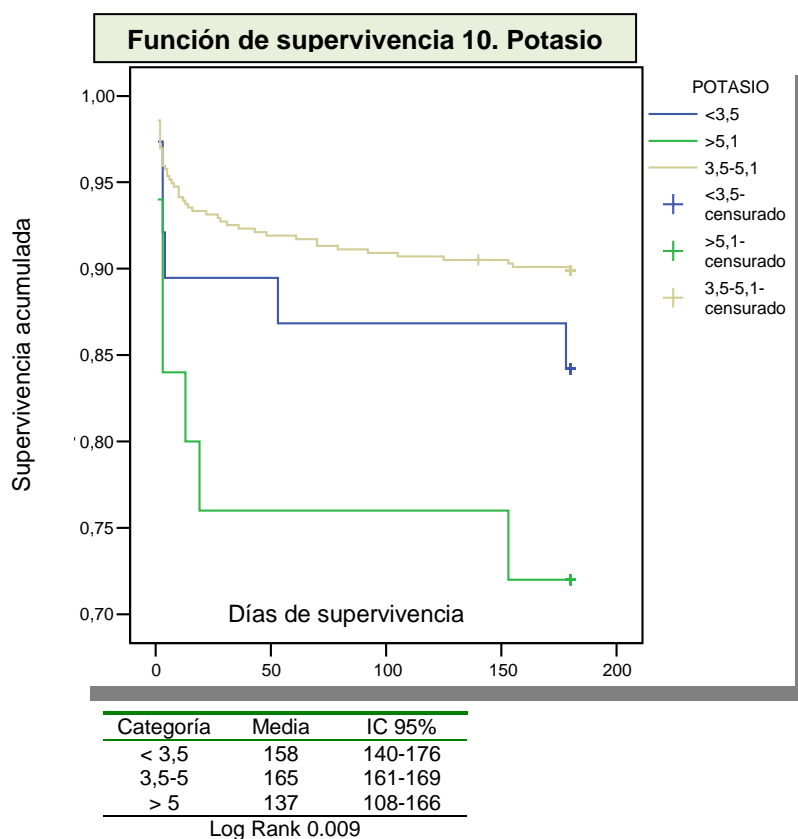
había mayor porcentaje de fallecidos en los seis meses de seguimiento. Observamos que en el grupo de hiperpotasemia morían más, 28%, que en el grupo de normopotasemia (10,1%) e hipopotasemia (15,8%) ( $p = 0,015$ ). (Tabla 21) (Figura 48) (Función 10).

Tabla 22. Potasio y Mortalidad

POTASIO Y MORTALIDAD		Mortalidad		Total
		Sí	No	
<b>Potasio</b>	<3,5	6 (15,8%)	32 (84,5%)	38
	3,5-5,1	50 (10,1%)	445 (89,9%)	495
	>5,1	7 (28,0%)	18 (72,0%)	25
<b>Total</b>		63	495	558

Chi cuadrado de Pearson:  $p=0,01$





Tras analizar el porcentaje de arritmias que se producía durante el ingreso, observamos que estaban presentes en el 23,8% de pacientes, pero además aquellos que las sufrían tenían una mayor mortalidad (18,8%) con respecto a los que no (9,2%) ( $p = 0,002$ ), (Tabla 23) (Figura 49), y una tendencia a sufrir más ECVA durante el seguimiento ( $p = 0,152$ ) (Tabla 24) (Figura 50).

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

Tabla 23. Arritmias y Mortalidad

ARRITMIAS Y MORTALIDAD		Mortalidad		Total
		Sí	No	
<b>Arritmias</b>	No	39 (9,2%)	387 (90,8%)	426
	Sí	25 (18,8%)	108 (81,2%)	133
<b>Total</b>		64	495	559

Chi cuadrado de Pearson:  $p=0,002$

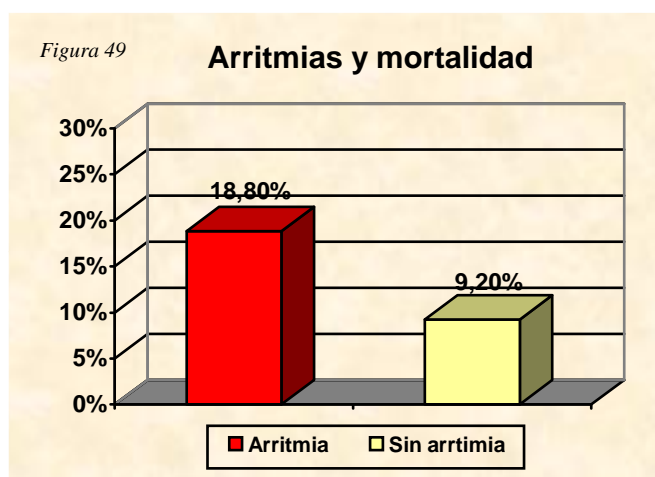
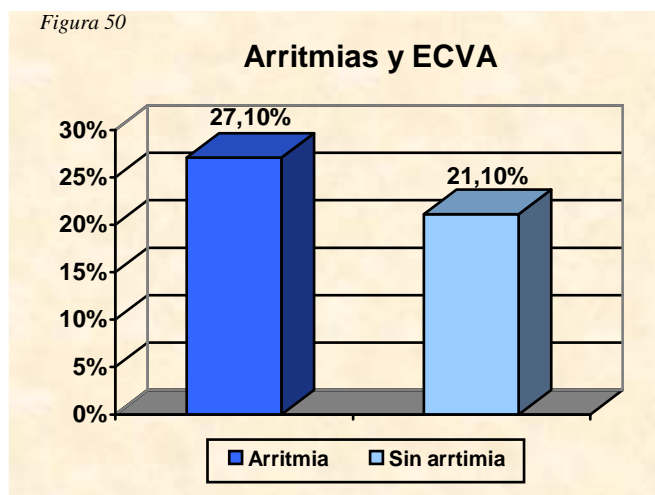


Tabla 24. Arritmias y ECVA

Arritmias y ECVA		Presencia de eventos		Total
		Sí	No	
<b>Arritmias</b>	No	90 (21,1%)	336 (78,9%)	426
	Sí	36 (27,1%)	97 (72,9%)	133
<b>Total</b>		126	433	559

Chi cuadrado de Pearson:  $p=0,152$



Los tres tipos de arritmias por orden de frecuencia fueron: fibrilación auricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

Las relacionadas más directamente con la mortalidad fueron la fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta y fibrilación ventricular. Por otra parte, la disfunción sinusal y fibrilación auricular se observaron con más frecuencia en relación al desarrollo posterior de eventos cardiovasculares.

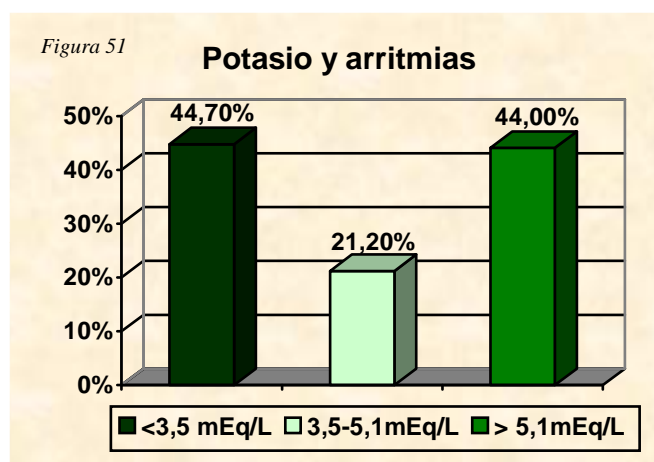
Dada la relación entre hipopotasemia, hiperpotasemia y arritmias, observamos que en ambos grupos había una mayor incidencia de éstas con respecto a los que tenía valores normales de potasio (Tabla 25) (Figura 51).

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

Tabla 25. Potasio y Arritmias

POTASIO Y ARRTIMIAS		Arritmias		Total
		Sí	No	
<b>Potasio</b>	<3,5	17 (44,7%)	21 (55,3%)	38
	3,5-5,1	105 (21,2%)	390 (78,8%)	495
	>5,1	11 (44%)	14 (56%)	25
<b>Total</b>		133	425	558

Chi cuadrado de Pearson:  $p=0,000$



Por tanto es probable que la relación entre hiperpotasemia y mortalidad estuviera mediada por una mayor incidencia de trastornos del ritmo.

Estos datos no se pudieron comprobar en el análisis multivariable posiblemente por el tamaño muestral.



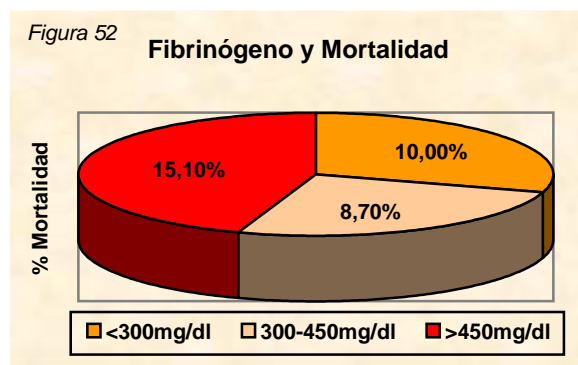
### 5.3.7. FIBRINÓGENO

Dada la asociación conocida entre hiperfibrinogenemia y riesgo cardiovascular se analizó su probable relación con los end-points primarios. La media de valores al ingreso fueron de  $423 \pm 143$  mg/dl en los 535 pacientes que se obtuvo la determinación.  $485 \pm 202.3$  mg/dl en el grupo de los fallecidos y  $416 \pm 132,3$  mg/dl en el de no fallecidos ( $p = 0,005$ ). Dividiendo la muestra en tres grupos, grupo 1:  $< 300$  mgr/dl, grupo 2:  $300-450$  mg/dl y grupo 3:  $> 450$  mg/dl. Se obtuvieron los siguientes resultados: en el grupo 1 había un 10% de mortalidad a los 6 meses, 8,7% en el grupo 2 y 15,1% en el grupo 3 (Tabla 26) (Figura 52). Si bien estas diferencias no alcanzaban la significación:  $p = 0.1$ , había un aumento de la mortalidad en el grupo con fibrinógeno más alto.

Tabla 26. Fibrinógeno y Mortalidad

<b>FIBRINÓGENO Y MORTALIDAD.</b>		<b>Mortalidad</b>		<b>Total</b>
		Sí	No	
<b>Fibrinógeno</b>	<300	7 (10,0%)	63 (90,0%)	70
	300-450	25 (8,7%)	261 (91,3%)	286
	>450	27 (15,1%)	152 (84,9%)	179
<b>Total</b>		59	476	535

Chi cuadrado de Pearson:  $p=0,1$



## 5.4. RESULTADOS ANÁLISIS MULTIVARIANTE

### 5.4.1. MORTALIDAD

Se realizó una regresión logística, por el método Introdudir, para determinar las variables que influyen en la mortalidad. El resultado general del modelo fue  $R^2 = 0,781$ , es decir, las variables introducidas en el modelo explican en un 78,51 la variable resultado. Se especifica en cada caso la categoría de referencia para cada una de las variables, con probabilidades de entrada y salida 0,05 y 0,10 respectivamente. El contraste de Hosmer-Lemeshow presentaba un valor  $p = 0,739$ , por lo que el ajuste se consideró bueno.

Las variables explicativas del modelo fueron: edad e índice de Cockcroft. La glucemia no fue significativa por un margen muy escaso, si bien muestra una tendencia clara.

Presentaban mayor probabilidad de fallecimiento los pacientes con valor de índice de Cockcroft  $< 60$  ml/min. El OR de 2,414 indica que la probabilidad de fallecer se multiplica por 2,439 en los pacientes con valores  $< 60$  ml/min.

Observamos menor probabilidad de fallecimiento en los pacientes de menor edad. La probabilidad de fallecer en el grupo de menos de 65 años era 0,128 veces la de los pacientes de más de 80 años (Tabla 27).

**Tabla 27.**  
**Predictores independientes de mortalidad a seis meses.**  
**Análisis multivariante**

<i>VARIABLE</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC al 95%</i>	
			<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>
<i>Índice de Cockcroft &lt; 60ml/min</i>	0,028	2,414	1,101	5,295
<i>Edad menor de 65 años</i>	0,002	0,128	0,034	0,481

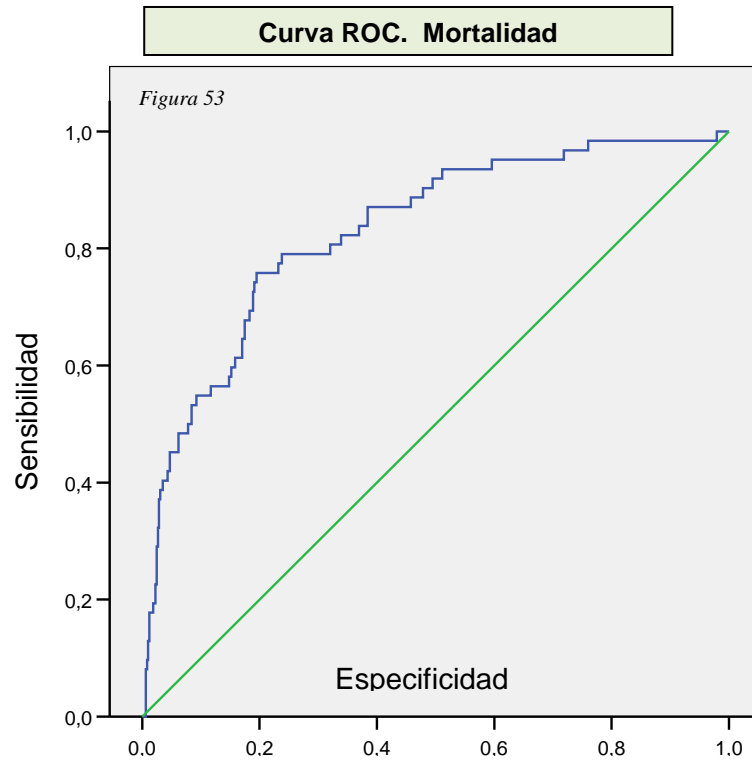
En cuanto al nivel de glucosa, según el análisis realizado presentaban menor probabilidad de fallecimiento los pacientes de niveles de glucemia < 160mg/dl.

La significación es muy ajustada,  $p = 0,059$ , pero la interpretación es coherente; los pacientes de glucemia <160 mg/dl presentan una probabilidad de fallecer que es, aproximadamente, la mitad de la de los pacientes con glucemia >160 mg/dl (Tabla 28).

**Tabla 28**  
**Predictores independientes de mortalidad a seis meses.**  
**Análisis multivariante**

<i>VARIABLE</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC al 95%</i>	
			<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>
Glucemia > 160mg/dl	0,067	0,507	0,245	1,048

La curva ROC del modelo se presenta en la Figura 53.



El área bajo la curva fue el 0,83 con un intervalo de confianza al 95% de 0,775-0,885,  $p < 0,001$ . Es decir, el valor predictivo del modelo era apropiado.

#### 5.4.2. EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS

Se realizaba una regresión logística, por el método Introdurcir, para determinar las variables que influyen en la presencia de eventos. El resultado general del modelo fue  $R^2 = 0,527$ , es decir, las variables

introducidas en el modelo explican en un 52,7% la variable resultado. Se especifica en cada caso la categoría de referencia para cada una de las variables. El contraste de Hosmer-Lemeshow presentaba un valor  $p = 0,504$ , por lo que el ajuste se dio por bueno.

Las variables explicativas del modelo fueron: frecuencia cardíaca, recuento de leucocitos  $< 10.000 \text{ cell/mm}^3$ . Estaban relacionadas con el riesgo de eventos cardíacos.

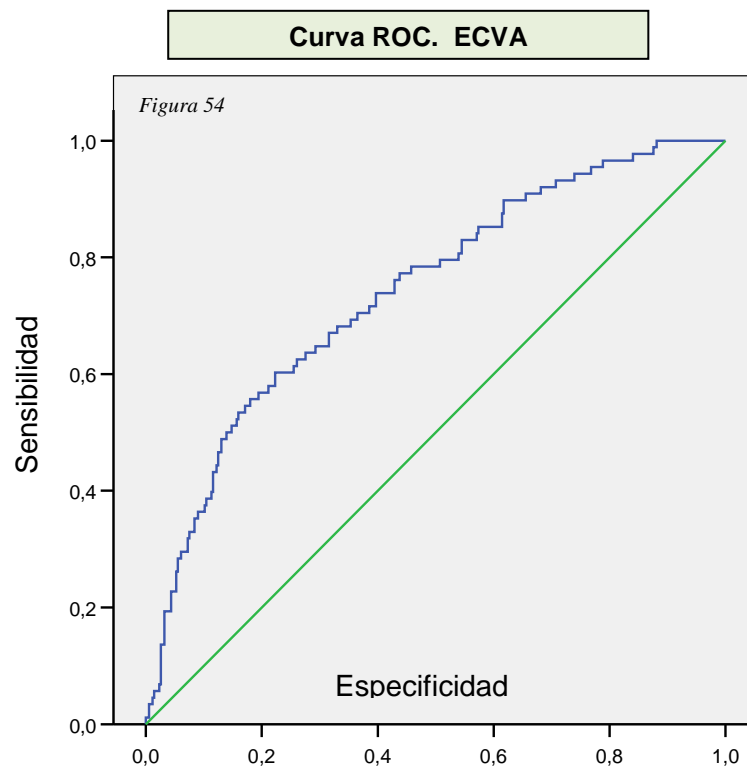
Los pacientes con aumento de frecuencia cardíaca presentaron más eventos. El incremento es casi lineal ( $OR = 1,015$ ) por cada 10 unidades de FC se incrementa la probabilidad de evento en un 10,15%. Parece que presentaban menor probabilidad de fallecimiento los pacientes con recuento de leucocitos  $<10.000 \text{ cell/mm}^3$ .

Los pacientes con recuento leucocitario  $<10.000 \text{ cell/mm}^3$  presentan una probabilidad de eventos que es un 45% inferior al de pacientes con un recuento  $>15.000 \text{ cell/mm}^3$  (Tabla 29).

**Tabla 29.**  
**Predictores independientes de eventos cardiovasculares adversos a seis meses.**  
**Análisis multivariante**

<i>VARIABLE</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC al 95%</i>	
			<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>
<i>Frecuencia cardíaca</i>	<i>0,015</i>	<i>1,015</i>	<i>1,003</i>	<i>1,027</i>
<i>Recuento leucocitario &lt; 10.000 cell/mm<sup>3</sup></i>	<i>0,042</i>	<i>0,456</i>	<i>0,214</i>	<i>0,974</i>

La curva ROC del modelo se presenta en la Figura 54.



El área bajo la curva fue el 0,74 con un intervalo de confianza del 95% de 0,683-0,799,  $p < 0,001$ . Es decir, el valor predictivo del modelo era apropiado.

## **6. DISCUSIÓN**





La primera estimación de riesgo de un paciente con SCA es fundamental de cara a la intervención diagnóstica y terapéutica inicial. Debemos obtener la máxima información de los datos disponibles en ese momento, tanto de la anamnesis y exploración como de las pruebas rutinarias básicas. Muchas veces subestimadas a la espera de determinaciones específicas que se demoran, de procedimientos invasivos agresivos o sofisticadas pruebas diagnósticas, caras y con frecuencia no disponibles en todos los centros.

En la medida que seamos capaces de recoger e interpretar la información pronóstica en las primeras horas tras el comienzo de los síntomas, sabremos el riesgo del paciente, podremos elegir el tratamiento más adecuado y ofrecerle el máximo beneficio de los avances terapéuticos (148).

Saber contextualizar correctamente las determinaciones analíticas rutinarias como la hemoglobina, recuento leucocitario, glucemia, función renal, iones o niveles de fibrinógeno, supone obtener información muy valiosa sobre el estado inflamatorio relacionado íntimamente con la génesis de la aterosclerosis, episodios agudos y pronóstico de la enfermedad cardiovascular. Podremos prevenir la aparición de arritmias malignas que ensombrecen el pronóstico, disminuir la iatrogenia mediante el ajuste de dosis e intervalo de fármacos o tomaremos medidas preventivas en los estudios que requieran el uso de contrastes iodados.

Vamos a ir viendo la importancia de la información recogida en la anamnesis en cuanto a las características epidemiológicas del paciente, factores de riesgo, episodios previos de enfermedad cardiovascular o la aproximación al estado hemodinámico que nos puede dar la toma de constantes iniciales.

Posteriormente, como objetivo principal del estudio, analizaremos algunos de los parámetros que aparecen en la hoja analítica básica de todo paciente y cómo a través de ellos nos podemos hacer una idea inicial aproximada del pronóstico del episodio coronario.

### 6.1. APROXIMACIÓN GENERAL

La edad, el sexo masculino, la presencia de factores de riesgo y manifestaciones previas de la enfermedad coronaria son variables asociadas a una mayor gravedad de la cardiopatía isquémica y por tanto incrementan la probabilidad de una evolución desfavorable (33) (149).

El 85 % de los pacientes ingresados con SCA tenían más de 50 años y el 52,7% eran mayores de 65.

Con la edad se producen cambios estructurales y funcionales en el sistema cardiovascular, aumenta la comorbilidad y los efectos tóxicos de la polifarmacia. Con el envejecimiento mueren miocitos y los restantes se hipertrofian, se produce una calcificación del sistema de conducción y del aparato valvular, aumenta la fibrosis y

disminuye la distensibilidad arterial favoreciendo la hipertensión arterial sistólica. Disminuye el cronotropismo, inotropismo y lusitropismo. El incremento de la rigidez arterial, la disfunción endotelial y el acúmulo de depósitos cálcicos y lipídicos favorece la aterosclerosis y la enfermedad coronaria.

La tasa de mortalidad y complicaciones tras un SCA también se incrementa de manera brusca al aumentar la edad. El 87,5% de la mortalidad y el 67,5% de los eventos cardiovasculares adversos (angor post-infarto, re-infarto o insuficiencia cardíaca) ocurrían en mayores de 65 años.

La población de los países industrializados está envejeciendo de manera progresiva. Esta tendencia es particularmente acusada en España, donde se calcula que la pirámide poblacional se habrá invertido en los próximos 50 años y las personas de más de 65 años representarán el grupo mayoritario. En el año 2050 España será el país europeo con más pacientes ancianos. Los mayores de 65 años constituyen el porcentaje más importante de pacientes que sufren un SCA. El análisis de los pacientes hospitalizados en los E.E.U.U. con cualquier enfermedad cardiovascular demuestra que aproximadamente el 80% de los enfermos con insuficiencia cardíaca y el 60% de aquellos con IAM son mayores de 65 años (150).

Aunque la cardiopatía isquémica es, de forma global, más frecuente en el varón, nos encontramos con diferentes proporciones de ambos sexos conforme varía el rango de edad, de manera que

las mujeres son el grupo mayoritario en los intervalos de edad superiores.

Según el Instituto de Salud Carlos III, la incidencia estimada de IAM durante el año 2002 por encima de 65 años fue del 62,21% en las mujeres y del 43,12% en los varones.

En la muestra observamos que a pesar de que el 78,2% de todos los pacientes eran varones, el 78,7% de las mujeres superaban los 65 años frente al 45,5% de los varones. La mortalidad (53,1%) era proporcionalmente mayor en mujeres que en varones (38,7%) mayores de 65 años y la presencia de eventos cardiovasculares adversos también fue mayor en mujeres (75,2%) que en varones (51,8%) por encima de esta edad.

El riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular es menor en la población femenina que en la masculina. La enfermedad cardiovascular es poco frecuente en mujeres premenopáusicas, incluso si asocian otros factores de riesgo. Sin embargo, en la postmenopausia, y a medida que se incrementa la edad, esta ventaja se pierde gradualmente y la incidencia de la patología cardiovascular tiende a igualarse a la de varones del mismo rango de edad. Los factores de riesgo (hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, obesidad, dislipemia) se presentan tanto en mujeres como en varones. Esto lleva a pensar que al ser las concentraciones estrogénicas mayores en mujeres, serían justamente las hormonas sexuales el factor protector de la mujer premenopáusica (151). En general, las mujeres tienen su primer episodio cardiovascular como

media 10 años más tarde que los varones (152).

La función endotelial y reactividad vascular se encuentra claramente influenciada por el sexo. En mujeres, la función endotelial es marcadamente superior a la de los hombres, disminuyendo después de la menopausia. Esta ventaja, está vinculada en parte a la protección hormonal estrogénica y en parte al menor tamaño de sus vasos. Los estrógenos tienen efecto beneficioso sobre la función endotelial por mecanismos receptor dependiente e independiente. Numerosas evidencias han constatado concretamente el efecto del estradiol en la inhibición de la aterosclerosis y el control del funcionamiento de la pared vascular.

Los factores de riesgo clásicos están relacionados con la mayoría de los episodios agudos de la enfermedad cardiovascular. Su equivalencia con el riesgo la podemos calcular con la tabla de riesgo SCORE. Saber si un paciente que sufre un SCA tiene factores de riesgo cardiovasculares o ha sufrido algún episodio previo aporta información útil en el diagnóstico, estratificación y pronóstico. El 90% de nuestros pacientes presentaban alguno de los siguientes factores de riesgo vascular: hipertensión (55,5%), dislipemia (48,5%), tabaquismo (43,5%) o diabetes (21,8%); y más de la mitad (54,7%) tenían dos o más de ellos.

Haber presentado algún episodio cardiovascular previo aumenta notoriamente el riesgo global de volver a sufrir eventos, de

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

hecho, estos paciente son clasificados de entrada como muy alto riesgo en las últimas Guías Europeas de Hipertensión de 2007 (153).

De nuestros pacientes, el 29,2% habían sufrido un episodio de angor previamente, el 15% un infarto y el 4,3% insuficiencia cardíaca. En los pacientes que habían presentado alguno de éstos, se objetivaron más eventos cardiovasculares y muertes, en el seguimiento de seis meses, que los que no sufrieron episodios previos.

La primera aproximación al estado hemodinámico del paciente a la cabecera de la cama, a parte de la exploración física, es la toma de constantes. Los pacientes que sufrían más eventos cardiovasculares posteriores y mayor mortalidad mostraron, en el momento del ingreso, frecuencia cardíaca más alta, menor tensión arterial sistólica y diastólica y menor presión de pulso.

El incremento de la frecuencia cardíaca es un factor de mal pronóstico en el SCA ya que aumenta la demanda miocárdica de oxígeno y favorece la isquemia. Una vez estabilizado el paciente, el objetivo ha de ser mantener la frecuencia entre 50 y 60 latidos por minuto (154).

La hipotensión tanto sistólica como diastólica es un factor de mal pronóstico en pacientes ingresados con SCA y supone mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y muerte (155) (156). Sobre unas coronarias dañadas con escasa

reserva y cuyo flujo depende de la diástole, un descenso de presión a este nivel disminuye aún más la perfusión y favorece los fenómenos isquémicos.

La presión del pulso (PP) se define como la diferencia entre la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD), se expresa en mmHg y se considera un indicador de la distensibilidad arterial.

En el sujeto de edad avanzada se produce una creciente rigidez de las grandes arterias con sustitución de la elastina por colágeno y calcio, originando hipertrofia y fibrosis de la capa muscular.

El estudio Framingham ya nos mostraba que la PP aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 60 años y de forma paralela al incremento de la PAS. Aunque en la actualidad no es posible definir la PP normal, diferentes estudios poblacionales han puesto de manifiesto que una PP superior a 65 mmHg se asocia a una mayor morbimortalidad cardiovascular, constituyendo un marcador independiente de riesgo. Blacher et al (157) corroboran que la PP es el principal predictor para la aparición de enfermedad cardiovascular en el seguimiento a medio-largo plazo.

Sin embargo, el valor pronóstico de la PP en un evento coronario agudo está menos establecido. Incluso se ha comprobado que un descenso de ésta por debajo de valores normales se asocia a una mayor mortalidad en pacientes que han sufrido un evento coronario con disfunción del ventrículo izquierdo (158). La relación

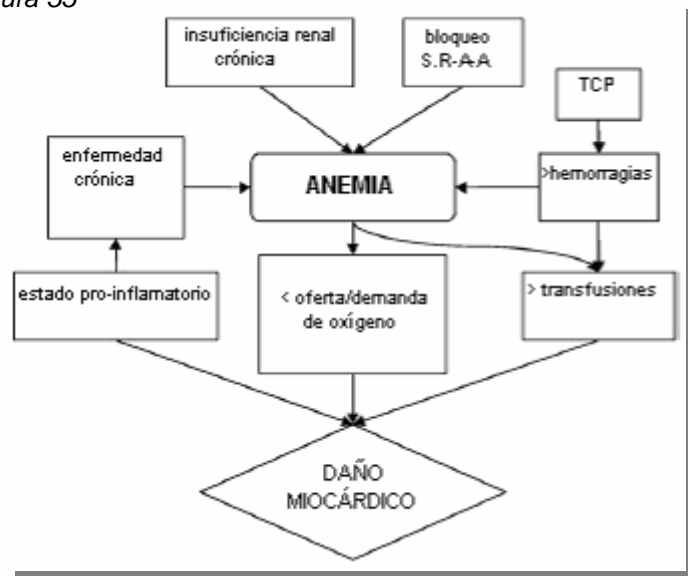
entre el descenso de la PP y una mayor mortalidad se ha comprobado no sólo en pacientes con insuficiencia cardíaca importante post-IAM, sino también con grados más leves e incluso en pacientes asintomáticos (159). La PP se considera mejor predictor de eventos cardiovasculares adversos que la medición de la presión arterial media.

## 6.2. APROXIMACIÓN ESPECÍFICA. VALORES ANALÍTICOS

### 6.2.1. HEMOGLOBINA

Las causas más frecuentes de anemia son la ferropenia y las enfermedades crónicas. La enfermedad coronaria y la disfunción ventricular aumentan el riesgo de presentar anemia (160). Y a su vez la anemia incrementa el riesgo de nuevos eventos cardíacos (161), Figura 55 (125).

Figura 55



TCP: trombocitopenia.

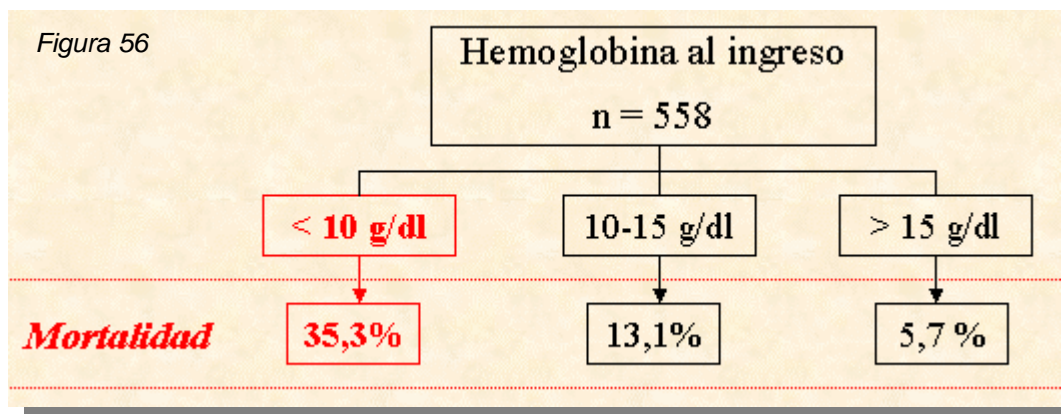


La anemia definida por la OMS como cifras de hemoglobina por debajo de 12 g/dl para las mujeres no gestantes y 13 g/dl para los hombres (162), empeora el pronóstico de los pacientes que sufren un SCA disminuyendo la oferta de oxígeno al miocardio en riesgo y al resto de los órganos a través de la circulación sistémica.

Aunque el corazón humano en reposo puede soportar cifras de hemoglobina de 5 g/dl, las enfermedades cardiovasculares disminuyen la capacidad de tolerar anemias importantes.

La anemia induce hipoxia y vasodilatación e incrementa la actividad simpática y la frecuencia cardíaca. Disminuyen la reserva coronaria ya limitada previamente, de tal forma que la isquemia miocárdica puede aparecer con anemias moderadas. Estas alteraciones producen, a largo plazo, cambios en el remodelado e hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo aumentando el consumo de oxígeno y disminuyendo todavía más la perfusión coronaria (10). Por tanto los pacientes con enfermedad coronaria toleran peor la anemia (163).

En la muestra observamos que los pacientes que sufren un SCA y presentan en las primeras horas niveles de hemoglobina por debajo de 10 g/dl tienen más probabilidades de morir y de sufrir eventos cardiovasculares adversos en los próximos seis meses que los que tienen cifras entre 10 y 15 g/dl o aquellos mayores de 15 g/dl al ingreso. (Figura 56).



Aunque hay pocos estudios al respecto, la anemia predispone a nuevos eventos cardiovasculares y aumenta la mortalidad tras un SCA.

Lipsic et al (136) publicaron en 2005 un trabajo incluyendo a 1.841 pacientes con diagnóstico de IAM categorizados en dos grupos en función de las cifras de hemoglobina al ingreso. Menor o igual a 10g/dl o mayores de 10 g/dl. Realizó un seguimiento de 30 días contando como end-point principal la mortalidad. Tras un análisis multivariable observó que en el grupo con valores inferiores a 10 g/dl morían más de forma significativa.

También se han estudiado pacientes con SCASEST (83) y para períodos de seguimiento más amplios, como el trabajo de Cavusoglu et al durante dos años (85), con similares resultados. En 2005 Vaglio et al (137) realizaron un trabajo incluyendo a 1.038 pacientes que habían sufrido SCA. Los clasifica en tres grupos según cifras de hematocrito en el momento del alta y hace un seguimiento de dos años. Los pacientes dentro del grupo de anemia moderada-severa (hematocrito menor o igual al 33%) experimentaban un aumento significativo de la mortalidad ( $p < 0.001$ ).

Por tanto, los valores bajos de hemoglobina al ingreso empeoran el pronóstico aumentando la mortalidad y los eventos cardiovasculares adversos como el fallo cardíaco (86) en pacientes que sufren SCA. De una u otra forma hemos de enmendar sus niveles para mejorar el pronóstico.

Algunos trabajos apoyan la transfusión de concentrados de hematíes (164), sin embargo, otros se inclinan por el empleo de eritropoyetina recombinante humana para evitar la posible sobrecarga de volumen que precipite el fallo cardíaco (165). Recientemente se han relacionado las transfusiones con mayor frecuencia de reinfartos y mortalidad (166) destacando el posible papel cardioprotector directo de la eritropoyetina independiente de su acción hematopoyética (167).

De igual manera, la anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca, de origen isquémico o no, se asocia claramente con una evolución desfavorable. La etiología de la anemia en estos casos suele ser multifactorial, se suma el propio proceso inflamatorio de la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca, o el fallo renal asociado (síndrome cardiorrenal). Existe una mala utilización de los depósitos de hierro, una producción deficiente de eritropoyetina o una mayor resistencia a ésta. Algunos trabajos han sugerido la utilización de hierro intravenoso, eritropoyetina o darbopoetina alfa para mejorar la clínica y el pronóstico, sin embargo, su aplicación exenta de efectos secundarios no despreciables aún no está claro.

Se espera que algunos trabajos de mortalidad y morbilidad, actualmente en desarrollo, TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular

Events with Aranesp Therapy) y RED-HF (Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure), aporten más información a este respecto (168).

Los resultados de nuestro trabajo van en esta línea, y comprobamos que los pacientes que sufren un evento coronario agudo y tienen en el momento del ingreso cifras de hemoglobina por debajo de 10 gr/dl sufren, a lo largo del período de seguimiento de seis meses, más eventos cardiovasculares adversos del tipo de angina post-infarto, reinfarto o insuficiencia cardíaca y una mayor mortalidad que los pacientes con cifras más altas.

Por lo tanto, mejorar o corregir la anemia durante el ingreso, sobre todo cuando es severa, mejora el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con SCA.

### 6.2.2. RECUENTO LEUCOCITARIO

La trombosis y la inflamación forman parte de las cinco causas que pueden desestabilizar, según Braunwald la placa de ateroma y precipitar un evento coronario agudo (15) (Figura 57).

La leucocitosis en el SCA es un marcador que refleja el estado inflamatorio y de hipercoagulabilidad acompañante del proceso aterogénico. Lo hace desde su génesis, precipita los eventos agudos desfavorables mediante la oclusión de los vasos más comprometidos (efecto hemorreológico sobre la viscosidad sanguínea) y también directamente a nivel celular (125) (Figura 58).

Todo ello influye de forma adversa en el pronóstico, incluso se ha relacionado con la gravedad de las lesiones angiográficas (83).

Figura 57

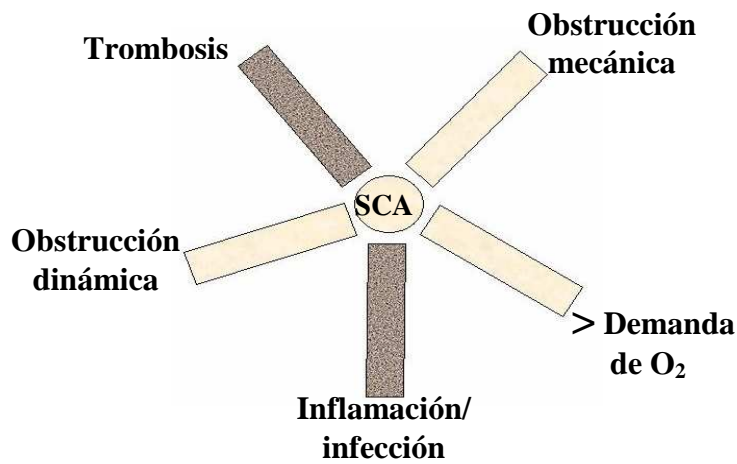
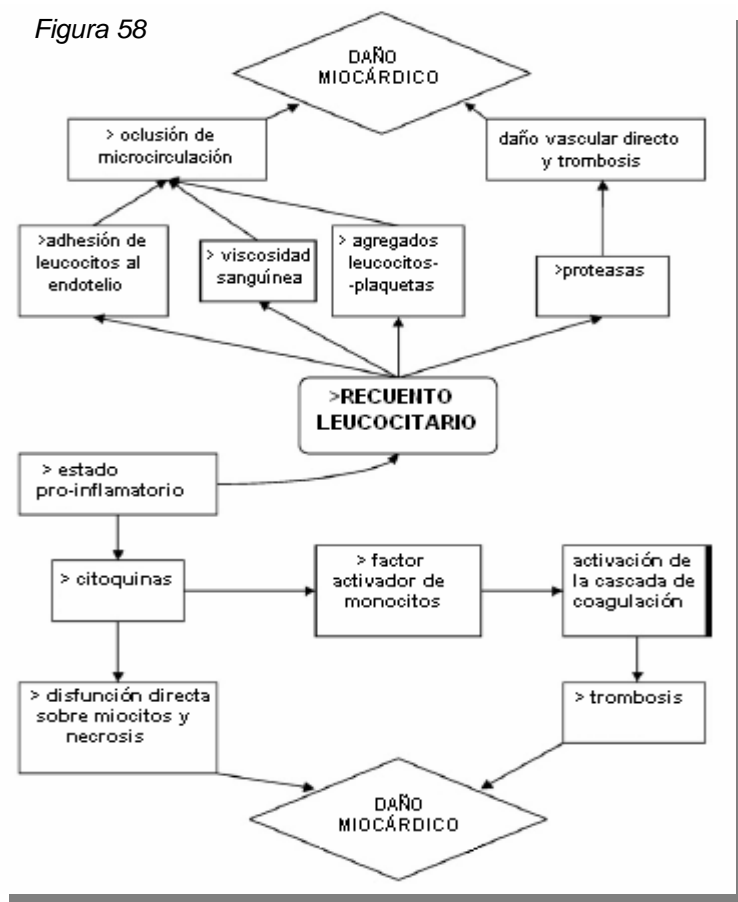


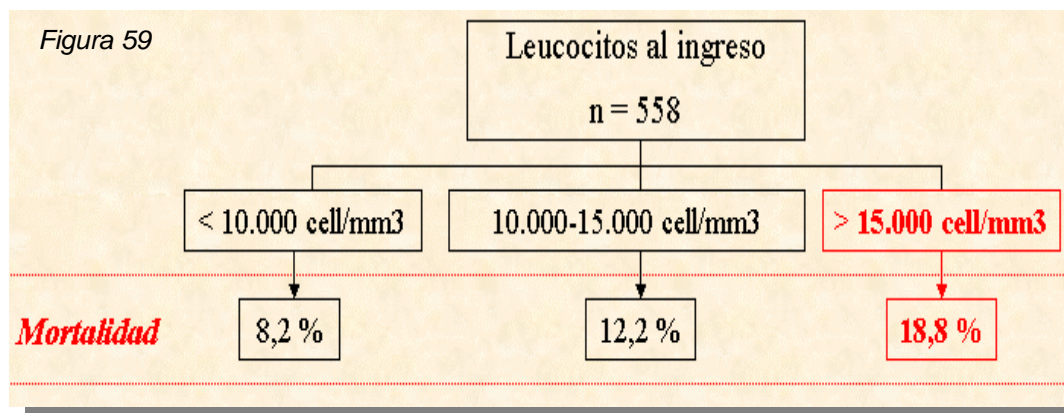
Figura 58



Son numerosos los estudios que relacionan la leucocitosis en el momento de sufrir un evento coronario con un pronóstico desfavorable. Tanto para los SCA con o sin elevación del segmento ST como para periodos cortos o largos de seguimiento. Entre los más extensos caben destacar los trabajos publicados por Barron et al (138) y por Grzybowski et al (139). El primero con 153.213 pacientes mayores de 65 años que sufren un IAM con un período de seguimiento de 30 días, y el segundo con 115.273 infartos de miocardio y atendiendo a la mortalidad intrahospitalaria. Con periodos de seguimiento superiores a 6 meses, y en pacientes con IAM no Q o angina inestable, también se ha visto relación entre el recuento leucocitario elevado y el incremento de la mortalidad (83).

Estos datos coinciden con nuestros resultados y resaltan el papel de la inflamación a través del recuento leucocitario y otras moléculas inflamatorias como el fibrinógeno en la evolución de la enfermedad coronaria y concretamente en su desestabilización (169), empobreciendo la perfusión miocárdica y epicárdica, lo que conduce a un peor pronóstico.

Del total de la muestra, se obtuvo el recuento leucocitario al ingreso en 558 pacientes. Los que presentaron un recuento mayor de  $15.000 \text{ cell/mm}^3$  en las primeras horas, habiendo excluido otras causas de leucocitosis, morían más y presentaban más eventos cardiovasculares adversos en los siguientes seis meses que los que tenían un recuento entre  $10.000$  y  $14.900 \text{ cell/mm}^3$  o aquellos menor de  $10.000 \text{ cell/mm}^3$  (Figura 59).



La molécula que hasta el momento más se ha relacionado con la inflamación y pronóstico de los pacientes que sufren un SCA es la proteína C reactiva (PCR). Sin embargo, los últimos estudios publicados resaltan la fuerte e independiente relación del recuento leucocitario con la evolución en estos pacientes e incluso aportan información adicional a la PCR en la asociación inflamación-SCA-pronóstico (170).

La utilidad de estos datos se relaciona con la posibilidad de establecer una mejor estratificación de riesgo en los pacientes con SCA y un recuento leucocitario elevado tanto a corto (171) como a largo plazo (172). No sólo respecto a mortalidad sino también a fallo cardíaco (173), shock cardiogénico durante el ingreso (174), tamaño del infarto, fracción de eyección al alta (175) e incluso prevalencia de enfermedad multivaso (83). Además de su demostrada utilidad a este nivel, también se debe tener en cuenta que es una determinación barata, fiable, fácil de interpretar y presente en toda determinación analítica.

Tanto nuestros resultados como múltiples trabajos previos, resaltan la relación entre mayor número de células blancas por  $\text{mm}^3$  y peor pronóstico de la enfermedad coronaria, aunque ha habido un escaso desarrollo de estrategias de intervención a este respecto (176). Sería interesante investigar si drogas con efecto antiinflamatorio que actuaran sobre los leucocitos pero sin acción sobre las plaquetas o los lípidos podrían mejorar su pronóstico (177).

Estamos en la era del intervencionismo coronario y hemos de saber que el incremento de leucocitos supone una peor revascularización coronaria y ésta a su vez puede disminuir el recuento leucocitario y parece que es capaz de ejercer por sí misma un cierto efecto antiinflamatorio mejorando el pronóstico (178).

De cara a la práctica diaria hemos de ver en los pacientes con un SCA y recuento leucocitario mayor de  $15.000 \text{ cell/mm}^3$  un factor de riesgo añadido a otros como enfermedades cardiovasculares previas, enzimas cardíacas elevadas o fracción de eyección reducida, en el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos e incremento de mortalidad.

### 6.2.3. GLUCOSA

La hiperglucemia mantenida en el tiempo, y más aún en rango diabético, contribuye a la aparición y complicación de la enfermedad cardiovascular.



Se calcula que en 2025 existirán en el mundo 300 millones de diabéticos, de los que el 90% tendrá diabetes mellitus tipo 2 (179).

Dentro de la enfermedad arterial coronaria y refiriéndonos a la población Europea, son más frecuentes las alteraciones en la regulación de la glucemia que los pacientes que siguen un buen control. El 31% de estos pacientes son diabéticos. Del grupo con SCA sin diabetes previamente diagnosticada, el 22% cumplen criterios de diabetes y el 36% presenta alteraciones en su regulación (180).

En la diabetes mellitus tipo 2, el estado de hiperglucemia crónica y la resistencia insulínica favorecen la aterosclerosis y la trombosis coronaria (181). En el paciente diabético se produce un trastorno del sistema de la coagulación con aumento del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y del fibrinógeno, alteraciones de la función plaquetaria, disfunción endotelial, inflamación crónica, albuminuria y trastorno de la reactividad vascular mediada por el óxido nítrico.

Los diabéticos tipo 2 tienen de 2 a 3 veces más riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares que los no diabéticos y el 70% fallecen como consecuencia de complicaciones macrovasculares, sobre todo cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular (112).

Más allá de estos factores, en los últimos años, se ha destacado en el papel pronóstico de la hiperglucemia en el SCA independientemente del antecedente de diabetes.

El incremento de la glucosa durante un evento coronario se denomina hiperglucemia de estrés y es consecuencia del aumento de la actividad hormonal (182). La mejora del pronóstico de los pacientes que mantienen buenos niveles con respecto a los que no, hace pensar que la hiperglucemia no es sólo un epifenómeno de la respuesta al estrés. Parece que el nexo de unión entre hiperglucemia y mal pronóstico es, cómo no, la respuesta inflamatoria que a través de la activación plaquetaria o la disfunción endotelial favorece la trombosis (140). De tal modo que la hiperglucemia amplifica el sustrato inflamatorio incrementando el daño miocárdio (183) y ensombreciendo el pronóstico (184).

La hiperglucemia se ha relacionado con un incremento de arritmias fatales, con la extensión de la lesión, la disfunción ventricular y el fenómeno de “no reflow” (185).

Macín et al (44) estudiaron una muestra de 565 pacientes con SCA (con y sin elevación del segmento ST) y encontraron relación independiente entre niveles mayor o igual a 126 mg/dl y peor evolución en un período de seguimiento de 42 meses.

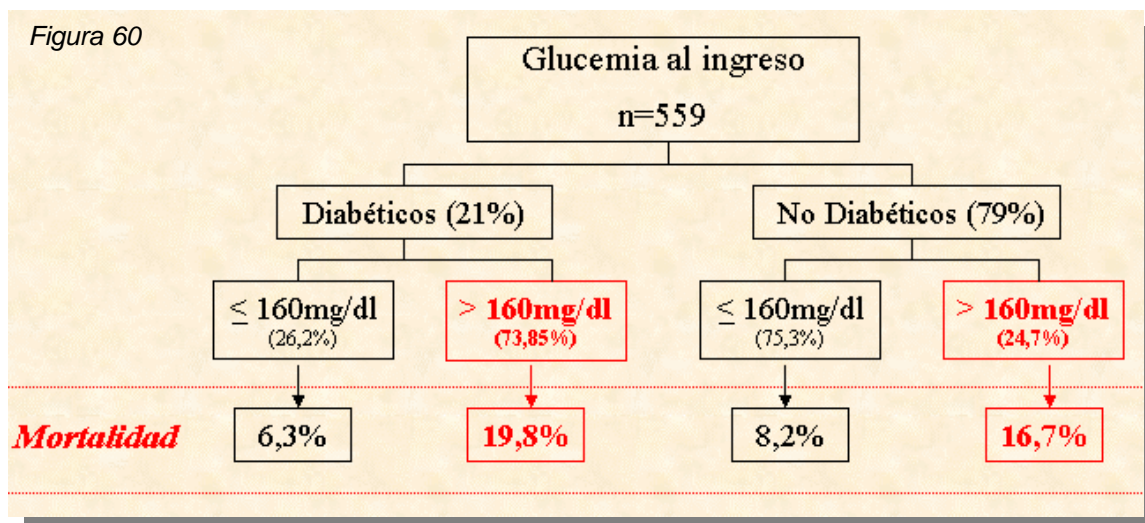
Petursson et al (186) recopilaron 1957 casos con diagnóstico de SCA (con o sin elevación del segmento ST) de los que 22% tenían historia de diabetes. Registraron la glucemia al ingreso, definiendo hiperglucemia con valores superiores a 170 mg/dl y midieron la mortalidad a corto (menor o igual a 30 días) y largo plazo (de 30 días hasta 45 meses) con las siguientes conclusiones: a) La hiperglucemia al ingreso era un fuerte predictor de mortalidad tras un SCA. b) La hiperglucemia en diabéticos no conocidos implicaba una mayor mortalidad a corto plazo que en diabéticos.

Hemos analizado esta posible relación en la muestra de 559 pacientes. El 21% eran diabéticos conocidos. Tomando como punto de corte 160 mgr/dl al ingreso, dividimos la muestra en dos grupos y observamos que: con glucemias mayores de 160 mgr/dl había un mayor porcentaje de fallecidos y eventos cardiovasculares adversos superior al grupo con cifras menor o igual a 160 mgr/dl. Esta relación se mantenía para la mortalidad tras ajustar con el resto de variables como presencia o no de diabetes previa. Por lo tanto, la hiperglucemia al ingreso mayor de 160 mg/dl era un predictor de ECVA y mortalidad independientemente del antecedente de diabetes.

Stranders et al (142) incluyen en su estudio 846 pacientes con IAM, diabéticos o no, con un seguimiento prolongado (50 meses de media), concluyendo que la hiperglucemia mayor o igual 200 mg/dl al ingreso se relaciona con un índice más alto de mortalidad con independencia del antecedente de diabetes.

En nuestra muestra, no había diferencias significativas entre la mortalidad en pacientes diabéticos (15,6%) y los que no habían sido diagnosticados como tal en el momento del ingreso (10,3%). Tampoco en la presencia de ECVA en uno y otro grupo, 23,8% y 21,5% respectivamente. Al dividir la muestra en pacientes diabéticos o no, en ambos grupos morían más cuando tenían glucemias superiores a 160 mg/dl al ingreso, más incluso en no diabéticos que en diabéticos de forma significativa (Figura 60).

Figura 60



Por lo tanto, es más el riesgo que conlleva presentar hiperglucemia aguda de estrés en el SCA independientemente del antecedente de diabetes que el ser diabético en sí mismo, tanto a corto como a largo plazo. Norhammar et al (141) incluyeron en su cohorte pacientes tras un IAM sin diagnóstico previo de diabetes y obtuvieron conclusiones similares.

Existe cierta controversia sobre el punto de corte a partir del cual comienza a haber un incremento de eventos cardiovasculares y muerte. El margen de los trabajos revisados oscila entre 104,4 mg/dl de Foo et al (117) hasta 200 mgr/dl de Stranders et al (142).

Nosotros hemos fijado el punto de corte en un lugar intermedio, 160 mg/dl, confirmando la misma hipótesis sobre el peor pronóstico de la hiperglucemia mayor de 160 mg/dl al ingreso en cuanto a mortalidad se refiere para un período de seguimiento de 6 meses.

Es importante considerar que, a través de este método sencillo y disponible en cualquier centro, es posible identificar a los individuos en riesgo en el momento del ingreso.

De estos hallazgos se deriva la necesidad del control metabólico tratando de normalizar las cifras de glucemia durante el ingreso. Según el estudio DIGAMI 2 (187) el control glucémico debe realizarse mediante la administración de insulina en pacientes diabéticos, aunque la hiperglucemia inicial en los no diabéticos implica incluso peor pronóstico. Trabajos recientes apoyan el tratamiento con insulina también en pacientes no diabéticos con un SCA para reducir la mortalidad en los siguientes 30 días al evento (188).

#### 6.2.4. FUNCIÓN RENAL

La presencia de fallo renal es un importante factor pronóstico en los pacientes con cardiopatía e implica peor evolución en el SCA.

Un tercio de los que ingresan por esta causa tienen insuficiencia renal (143) y el 7% la desarrollarán durante el ingreso (144).

Sólo la estratificación derivada del estudio GRACE (37) incluye las cifras de creatinina para estimar el riesgo en el SCA con o sin elevación del segmento ST en el momento del ingreso y a los seis meses. Otras estratificaciones clásicas, como el conocido TIMI Risk Score para la angina inestable y el IAM sin onda Q (37) no incluyen ningún dato sobre la función renal.

Las definiciones de insuficiencia renal aguda son muy numerosas y no hay consenso universal. Es razonable describirla como el incremento de 0,5 mg/dl cuando sus valores son menores de 2,5 mg/dl o el aumento del 20% en caso de cifras mayores de 2,5 mg/dl (189). En caso de la insuficiencia renal crónica la National Kidney Foundation (NKF)-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) la definió como la presencia de un filtrado glomerular inferior a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> durante un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses o la presencia de lesión renal con o sin descenso del FG durante un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses (190).

En pacientes con SCA la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda (IRA) es la mala perfusión renal por fallo de bomba, y la diabetes mellitus de insuficiencia renal crónica (IRC).

Al margen de la diabetes como causa de insuficiencia renal los pacientes que sufren esta alteración durante un SCA tienen peor pronóstico. Según Anavekar et al (191), la disfunción renal durante un IAM es un predictor de mortalidad independientemente de la diabetes mellitus. Nosotros tampoco detectamos diferencias significativas de mortalidad en los dos grupos.

Los mecanismos por los que la disfunción renal incrementa el riesgo cardiovascular están en investigación. Parte lo explican los asociados a la insuficiencia renal como la anemia, inflamación,

mecanismos pro-coagulantes, estrés oxidativo o alteraciones en el metabolismo fosfocálcico. Aceleran la aterosclerosis y la disfunción endotelial (192). Se incrementa la albuminuria, proteinuria, homocisteinemia y ácido úrico, marcadores de futuros eventos cardiovasculares adversos y mortalidad (193) (194).

Los estadios precoces de la insuficiencia renal se asocian a un aumento en la amplitud del pulso y valores altos de renina, lo pudiendo favorecer a hipertrofia ventricular izquierda. Además, se han observado descensos de la hemoglobina incluso con insuficiencia renal leve (195).

La concentración sérica de creatinina es la medida habitualmente utilizada para evaluar la función renal, sin embargo, está afectada por distintas fuentes de variabilidad biológica, múltiples interferencias analíticas e importantes problemas de estandarización (196). El FG es el mejor índice para evaluar la función renal (197).

El aclaramiento de creatinina, calculado a partir de la concentración sérica de creatinina y de su excreción en orina de 24 horas, es el método mayoritariamente empleado como medida de FG. Sin embargo, presenta una serie de limitaciones importantes (198): sobreestimación en individuos con función renal normal, inconvenientes para el paciente, errores de recogida de orina durante 24 horas e incremento de carga laboral. Las ecuaciones que estiman el FG son más precisas que la creatinina sérica aislada, la incluyen en su fórmula junto con variables antropométricas y demográficas y, en general, son la forma recomendada de estimar el FG en pacientes hospitalizados.

Existen numerosas fórmulas para estimar el FG, entre las más conocidas y utilizadas se encuentran la ecuación de Cockcroft-Gault (diseñada para valorar el aclaramiento de creatinina) y la fórmula MDRD (“Modification of Diet in Renal Disease”).

La fórmula de Cockcroft-Gault (199) se desarrolló a partir de 236 individuos comprendidos entre 18 y 92 años, mayoritariamente de sexo masculino y con un valor medio de aclaramiento de creatinina de 72,7 mL/min. La ecuación MDRD (200), a partir de una población de 1070 individuos de ambos sexos, afectados de insuficiencia renal crónica y con un aclaramiento medio de 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

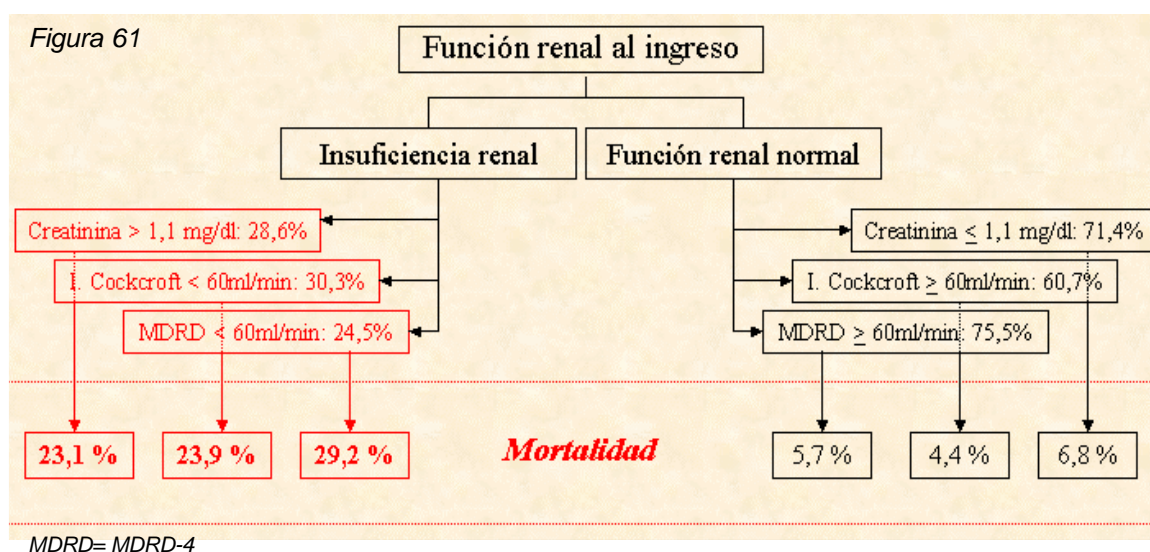
Dumaine et al (143) realizaron un estudio multicéntrico con pacientes ingresados con diagnóstico de IAM e insuficiencia renal con aclaramiento al ingreso menor de 60 mL/min (Cockcroft-Gault). Observaron que la disfunción renal era un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria.

Hay trabajos que resaltan la importancia pronóstica de la función renal no sólo en SCACEST sino también en SCASEST y a largo plazo. Fácila et al (201) tras seguimiento durante un año de 1029 pacientes con SCASEST pudieron comprobar que a partir de 1,2 mg/dl de creatinina y por debajo de 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> de FG (MDRD) (200) había un incremento lineal de mortalidad.



Si definimos insuficiencia renal como cifras de creatinina superiores a 1,1mg/dl e índice de Cockcroft y MDRD-4 (su versión abreviada) menores a 60 mL/min, en nuestra casuística, estaba presente en el 30,3% aplicando el índice de Cockcroft, en el 28,6% según el nivel creatinina, y en el 24,5% con la fórmula MDRD-4.

Al relacionar las medias con la mortalidad y ECVA, los fallecidos y los que presentaban eventos tenía valores mayores de creatinina y menores del índice de Cockcroft y de la ecuación MDRD-4. La insuficiencia renal al ingreso medida por cualquiera de los tres se asociaba de manera significativa con un incremento de mortalidad y eventos cardiovasculares adversos en los siguientes seis meses. Al ajustar la función renal al ingreso, medida por el índice de Cockcroft mediante análisis multivariable, con el resto de variables, seguía existiendo esta relación significativa con el incremento de mortalidad (Figura 61).



El incremento de riesgo de los pacientes con disfunción renal probablemente sea debido a un mayor número de comorbilidades asociadas como la diabetes, hipertensión arterial, dislipemia o aterosclerosis generalizada (202). También sufrirán con mayor frecuencia el efecto tóxico de algunos tratamientos (IECAs, ARA-II, digoxina, contrastes iodados, antagonistas de los receptores IIb/IIIa) y más complicaciones hemorrágicas (203).

La relación entre disfunción renal y peor pronóstico en el IAM se observa ya cuando ésta es leve, por debajo de 81 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (MDRD). Cada 10 unidades de reducción del filtrado se incrementa un 10% el riesgo relativo de muerte o evento cardiovascular (204).

Un aspecto importante a tener en cuenta es que los valores de creatinina no se elevan por encima del rango normal hasta que no se ha producido un deterioro importante del FG. Además, con la edad y en mujeres hay menor masa muscular, y esto impide un ascenso de creatinina a pesar de la disminución del FG (205) (206).

La relación entre la concentración de creatinina sérica y el FG no es lineal sino hiperbólica y se precisan descensos de al menos 50% del filtrado para que la creatinina se eleve por encima del intervalo de referencia (203).

El reciente estudio multicéntrico EROCAP estima que la prevalencia de pacientes que presentan un FG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (mediante MDRD) y creatinina plasmática normal es del 37,3% (207). Es la denominada enfermedad renal oculta.

En nuestro trabajo, con las características descritas en la muestra, el 14,3% de los pacientes tenían enfermedad renal oculta según el índice de Cockcroft y 4,5% según MDRD-4, es decir creatinina normal y filtrado < 60 mL/min por un método u otro.

Se ha observado que valores de creatinina normales tras haber sufrido un SCA y un FG levemente alterado también empeoran el pronóstico. Carda et al (46) incluyeron en su estudio a 583 pacientes ingresados con SCA (con y sin elevación del segmento ST) y creatinina basal menor de 1,3 mg/dl. La mortalidad intrahospitalaria en relación con el FG (Cockcroft-Gault), agrupando los pacientes en tres categorías fue: menor de 60 mL/min: 6.1%, 60-80 mL/min: 3.2% y mayor de 80 mL/min: 0,8% ( $p = 0,008$ ). Concluyen que el FG estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault es un método más preciso y exacto que la creatinina basal para estimar la función renal y probablemente deba sustituir a ésta en la estratificación pronóstica a corto plazo del SCA, o al menos ser calculado y tenido en cuenta en pacientes con creatinina basal normal.

Hay trabajos (204) (200) que utilizan para el cálculo del FG la fórmula MDRD en vez de Cockcroft-Gault por el gran inconveniente que conlleva saber el peso de los pacientes, muchas veces en estado crítico, por lo complicado de la determinación en algunas ocasiones o por no estar registrado en el análisis retrospectivo de bases de datos.

En los últimos años, sobre todo a raíz de la divulgación de las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), se han publicado numerosos estudios que tratan de valorar el comportamiento de ambas ecuaciones en grupos de población distintos de los utilizados para la obtención de las mismas. Los resultados finales de los diferentes estudios varían en función de las características de la población incluida, del “gold standard” utilizado para valorar el FG y sobre todo del método de determinación de creatinina, dificultando todo ello la comparación de los resultados obtenidos (208).

Según las características de nuestra muestra, pacientes no seleccionados, sin insuficiencia renal o con ella excluyendo el estadio 5 de la clasificación K/DOQI de enfermedad renal crónica, los valores medios de creatinina fueron de 1 mg/dl, aclaramiento de 81,5 mL/min según índice de Cockcroft y 76,6 mL/min/1,73m<sup>2</sup> según MDRD-4. Dado que el 78,2% fueron varones, consideramos que la mejor fórmula para calcular el aclaramiento tanto en el análisis univariable como multivariable de mortalidad y eventos cardíacos es el índice de Cockcroft. Más aún, cuando los 1070 individuos a partir de los que se desarrolló la ecuación de MDRD estaban afectados de enfermedad renal crónica y tenían un FG medio de 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (209).

Entre las limitaciones de nuestro análisis figuran la consideración de insuficiencia renal con una única determinación y las propias de las ecuaciones empleadas para el cálculo de la función renal.

Existe una estrecha relación entre insuficiencia renal y enfermedad coronaria. La insuficiencia renal, incluso con deterioro poco importante, se asocia con mayor morbimortalidad en pacientes que sufren un SCA. Además, la insuficiencia renal parece tener por sí misma un papel en el desarrollo de la cardiopatía isquémica. La función renal no debe ser determinada únicamente con la creatinina sérica ya que con valores normales puede existir daño renal. Se habrá de estimar el aclaramiento de creatinina, de forma general, a partir de las ecuaciones como el índice de Cockcroft o MDRD, y en circunstancias concretas con la orina de 24 horas. Así tendremos una idea más aproximada de la función renal, haremos una mejor estratificación pronóstica, disminuirémos la iatrogenia mediante el ajuste de dosis e intervalo de fármacos, evitaremos asociaciones peligrosas, disminuirémos en la medida de lo posible aquellos nefrotóxicos o tomaremos medidas preventivas en los estudios con contrastes iodados.

#### 6.2.5. SODIO

La hiponatremia al ingreso en pacientes que han sufrido un SCA empeora el pronóstico con respecto a los que mantienen niveles en rango normal. Bajo esta hipótesis hemos analizado los niveles de sodio dentro de las primeras horas del ingreso.

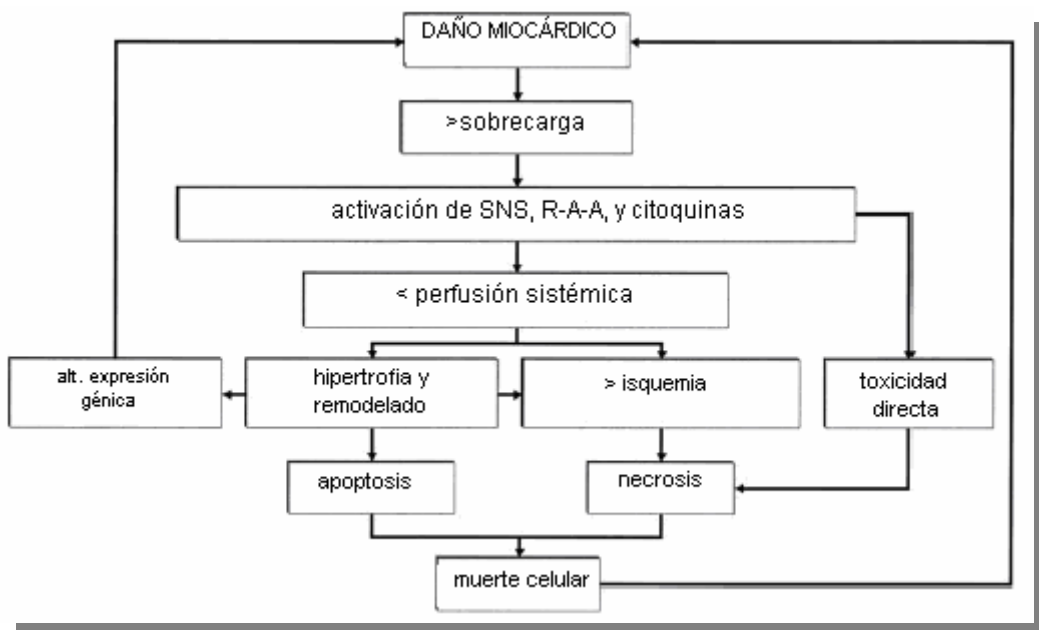
La hiponatremia, definida como  $< 136$  mEq/L, es uno de los trastornos electrolíticos comúnmente encontrado en la práctica clínica. Hasta el 42.6% de los pacientes hospitalizados presentan hiponatremia por cualquier causa (210).

En algunas circunstancias, como en el SCA y en las enfermedades neurológicas, la hiponatremia se ha considerado indicador de mal pronóstico (211).

La prevalencia de hiponatremia en el SCACEST es del 11% (212) y del 23% (92) en el SCASEST; siendo la forma dilucional, por una retención excesiva de agua a nivel renal más común.

Tras un SCA la hiponatremia refleja una serie de acontecimientos secundarios al daño miocárdico que van a estar implicados en una evolución más desfavorable: la activación neurohormonal (Figura 62) (213), la disfunción ventricular y las alteraciones hemodinámicas.

Figura 62



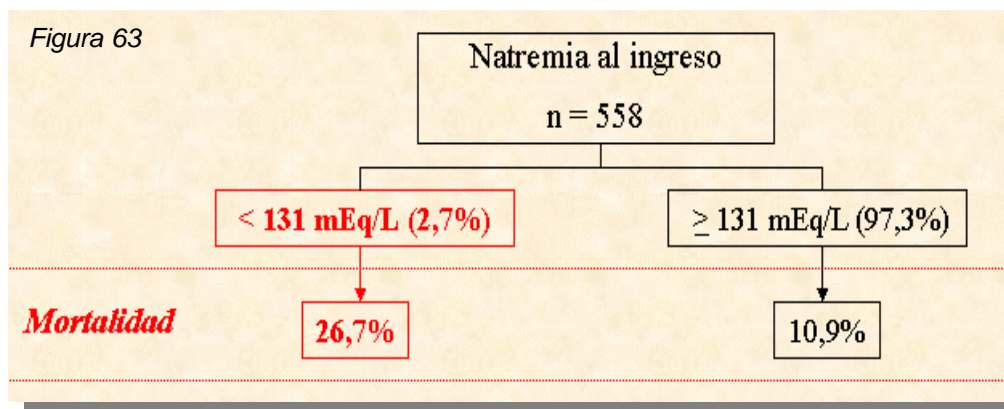
SNS: Sistema nervioso simpático, R-A-A: renina-angitensina-aldosterona.

La activación neurohormonal tras un SCA es similar a la producida en el fallo cardíaco y activa fundamentalmente dos sistemas. El sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (S.R-A-A). El aumento del inotropismo, cronotropismo, dromotropismo y tono vasomotor por efecto de las catecolaminas produce un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno que incrementa el daño en unas coronarias ya lesionadas, favorecen la hipertrofia, alteraciones en el remodelado y aparición de arritmias.

La angiotensina II ejerce unos efectos similares además de incrementar la actividad inflamatoria a través de macrófagos, moléculas de adhesión y citoquinas que inducen apoptosis. Y tiene un efecto pro-aterosclerótico estimulando la actividad oxidasa del NADH/NAD (214).

La aldosterona contribuye, entre otras acciones, a promover la fibrosis miocárdica y la disfunción endotelial. Catecolaminas, angiotensina II y aldosterona actuarán a nivel renal para producir la hiponatremia dilucional.

En nuestro análisis, tomando como punto de corte 131 mEq/L, hemos observado una clara tendencia al incremento de mortalidad para valores inferiores a 131 mEq/L. Estos resultados eran muy similares tomando como punto de corte 135 mEq/L (Figura 63)



Goldberg et al (212) estudiaron una cohorte de 978 pacientes sin historia de fallo cardíaco que habían sufrido un SCACEST. Midieron la hiponatremia al ingreso e hicieron un seguimiento de 31 meses. Concluyeron que la hiponatremia en las primeras fases del SCACEST era un fuerte predictor de mortalidad y reingresos por insuficiencia cardíaca independientemente de otros factores de mal pronóstico como la fracción de eyección. El mismo autor realizó un trabajo similar con una cohorte mayor, 1047 pacientes, de características similares pero para mortalidad a corto plazo, observando de la misma manera una relación estadísticamente significativa entre mayor mortalidad en los siguientes 30 días y severidad de la hiponatremia (215).

La hiponatremia al ingreso y el pronóstico en pacientes con SCASEST ha sido menos estudiada.

Recientemente Singla et al (92) han publicado un trabajo con 1.478 pacientes ingresados por SCASEST con las siguientes conclusiones: la hiponatremia al ingreso por debajo de 135 mEq/L mantenía una relación significativa e independiente con una mayor



recurrencia de eventos coronarios o muerte en los 30 días siguientes.

La hiponatremia en el momento del ingreso de los pacientes que sufren un SCA refleja una activación neurohormonal subyacente que potencia la actividad inflamatoria, produce cambios deletéreos a nivel vascular, en el remodelado cardíaco y en la expresión de genes. Todo ello agrava la situación de un miocárdico isquémico, empeora el pronóstico y aumenta la mortalidad en los siguientes seis meses de seguimiento.

#### 6.2.6. POTASIO

Las arritmias se presentan hasta en el 90% de los casos durante la fase aguda del infarto de miocardio y están asociadas con mayor mortalidad intrahospitalaria (145). Son consecuencia de alteraciones como isquemia persistente, hipoxia, trastornos del automatismo, cambios iónicos o trastornos del equilibrio ácido-base. En algunos casos como la taquicardia ventricular, la fibrilación ventricular y el bloqueo completo pueden ser fatales y precisan de tratamiento inmediato.

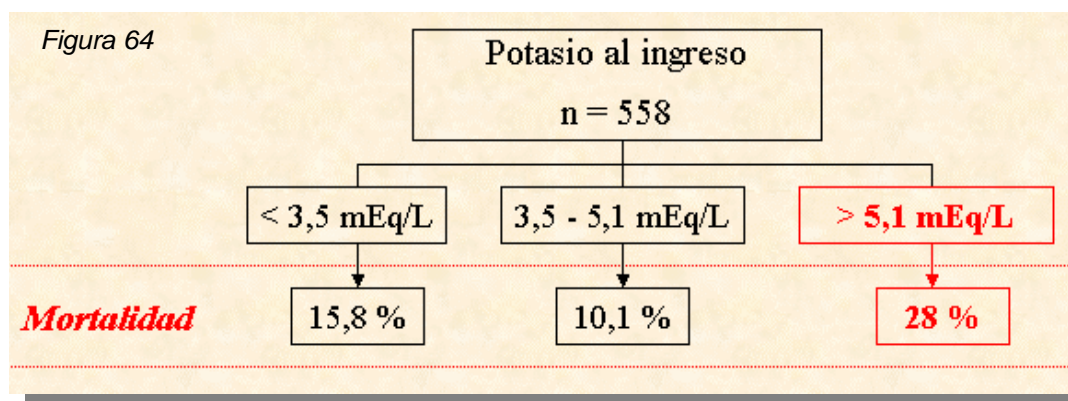
La taquicardia ventricular aparece en el 67% de los casos y el flutter auricular es la arritmia menos frecuente asociada al IAM, generalmente transitoria y se debe a la hiperestimulación simpática (216).

De las alteraciones iónicas, las del potasio son las que más se relacionan con los trastornos del ritmo.

El potasio es el catión más abundante del organismo y sólo el 2% es extracelular. Su concentración oscila entre 3,5 y 5 mEq/L. Desempeña un papel fundamental en la actividad eléctrica del corazón. El 90% se excreta vía renal.

La hipopotasemia es el trastorno electrolítico más frecuente pero la hiperpotasemia produce más paros cardíacos y arritmias potencialmente mortales (217) como taquicardia y fibrilación ventricular (218). Hasta el 10% de los pacientes hospitalizados presentan hiperpotasemia (94).

La media de los valores de potasio de los 558 pacientes de nuestra muestra fue de 4,2 mEq/L y el 4,5% tenía hiperpotasemia en el momento del ingreso. Al categorizar la muestra en tres grupos según sus valores a la admisión en hipopotasemia (menor de 3,5 mEq/L), normopotasemia (3,5-5,1 mEq/L) e hiperpotasemia (mayor 5,1 mEq/L), y comprobar si había alguna relación con la mortalidad, observamos un incremento significativo de ésta en el grupo con hiperpotasemia (Figura 64).



Por otro lado, observamos que los que sufrían arritmias durante el ingreso presentaron un mayor índice de mortalidad de forma significativa y una tendencia a sufrir mayor número de eventos cardiovasculares adversos. Los tres tipos más frecuentes fueron: fibrilación auricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. Y las más estrechamente relacionadas con la mortalidad, fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta y fibrilación ventricular.

La relación entre hiperpotasemia y arritmias fatales es bien conocida. Observamos que aquellos con niveles de potasio tanto por debajo como por encima de los valores de referencia, sufrían mayor incidencia de arritmias de forma significativa. Por lo tanto, la relación entre hiperpotasemia y mortalidad es muy probable que esté mediada por el incremento de arritmias.

Así, los pacientes que el momento del ingreso y tras un SCA presenten cifras de potasio  $> 5,1$  mEq/L tienen mayor incidencia de arritmias y peor pronóstico.

La causa más frecuente de hiperpotasemia es la insuficiencia renal cuya incidencia está aumentando, pero hay otras que pueden precipitarla como diversos fármacos (bloqueadores del sistema R-A-A, B-bloqueantes, AINES), alteraciones endocrinas, hematológicas o a través de la dieta. Identificar estos pacientes como de alto riesgo y prevenir o tratar de forma precoz la aparición de hiperpotasemia mejorará su pronóstico y evitará la aparición o descompensación de comorbilidades ya existentes.

### 6.2.7. FIBRINÓGENO

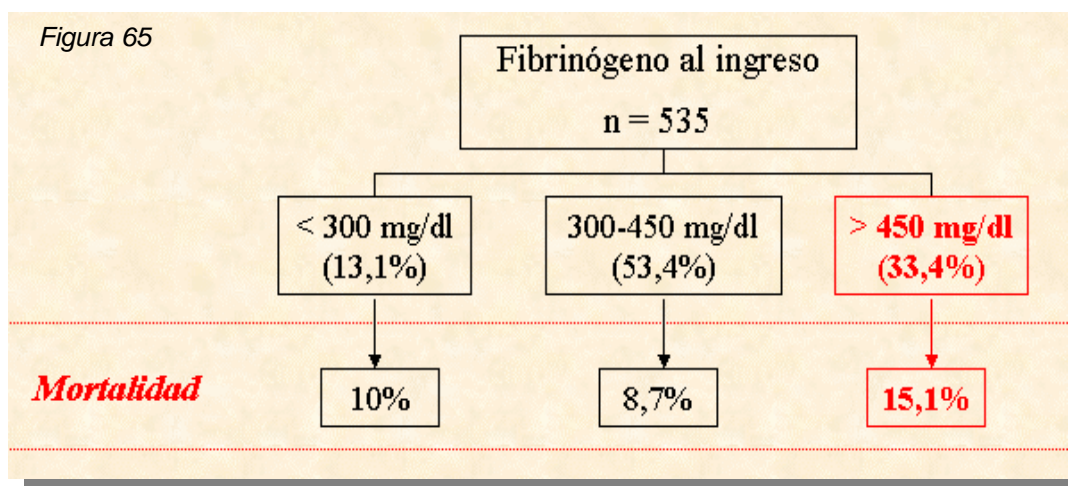
Además de los acontecimientos locales existen una serie de factores sistémicos que desencadenan, agravan y/o mantienen la trombosis coronaria. Estos son las anomalías en el flujo sanguíneo, activación plaquetaria, déficit en el sistema fibrinolítico e incremento de factores hemostáticos como el fibrinógeno y el factor VII. También intervienen numerosos mediadores inflamatorios como la PCR, fibrinógeno, TNF-alfa, IL-6, moléculas de adhesión (219) y algunos recientemente estudiados como la neopterinina (220) o PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein-A) (221).

El fibrinógeno influye directamente en la viscosidad plasmática y por tanto en el flujo sanguíneo. Contribuye a la formación, crecimiento de la placa aterosclerótica, actúa en la fase de ruptura favoreciendo la agregación plaquetaria y se eleva como reactante de fase aguda en los eventos coronarios agudos con presencia de necrosis tisular.

Si somos capaces de detectar un estado trombogénico midiendo con test de laboratorio parámetros como el fibrinógeno o combinando varios, seremos capaces de identificar a los pacientes en riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular como eventos coronarios e incluso infartos cerebrales (160).

En 535 pacientes de nuestra muestra se obtuvo el fibrinógeno al ingreso, y tras terminar el período de seguimiento de seis meses pudimos observar que aquellos que presentaban niveles de mayores de 450 mg/dl fallecían más y tenían más episodios de

angina, infarto o insuficiencia cardíaca después de haber sufrido el evento coronario (Figura 65).



Gil et al (222) recogen en su estudio siguientes comentarios: los valores del fibrinógeno están más elevados en pacientes con cardiopatía isquémica inestable; valores más elevados en los episodios agudos se correlacionan con niveles mayores de troponina I, por lo tanto coherentes con el daño miocárdico; y a su vez con una peor evolución. Por lo tanto, se relacionan con los diferentes estadios de la enfermedad coronaria (125), el daño miocárdico y el pronóstico.

Los trabajos a este respecto relacionan los niveles de fibrinógeno en sangre de los pacientes que sufren un SCA con un peor pronóstico a corto y largo plazo (146). Arnau et al (125) analizaron el fibrinógeno al ingreso en 325 pacientes con diagnóstico de SCASEST encontrando relación entre niveles más elevados y peor pronóstico. Ketch et al (147) estudiaron su valor pronóstico respecto a eventos adversos en pacientes con

SCACEST comparándolo con el BNP (brain natriuretic peptide) y la PCR comprobando que eran equivalentes y más económico.

Nuestros resultados van en esta dirección. Detectamos un incremento en la mortalidad a seis meses en los pacientes que habiendo sufrido un SCA, presentaban valores de fibrinógeno mayor de 450 mg/dl en las primeras horas del ingreso.

Parece bien establecido el papel de la inflamación y el SCA. Con efecto antiinflamatorio se emplean las estatinas que además de descender los lípidos, mejoran la función endotelial y normalizan el sistema coagulación-fibrinólisis (223) más allá de su acción hipolipemiante.

Hasta ahora se ha empleado el bloqueo del S.R-A-A con fines antihipertensivos, para reducir el remodelado, la disfunción ventricular o tratar el fallo cardíaco. Sin embargo, se ha comprobado que el empleo de IECAs y antagonistas de los receptores de angiotensina I tienen un efecto antiinflamatorio disminuyendo la producción de citoquinas e interrumpiendo la expresión de éstas, de moléculas de adhesión y quemoquinas (224). La eplerenona también ha demostrado un efecto antiaterosclerótico beneficioso en SCA y fallo cardíaco.

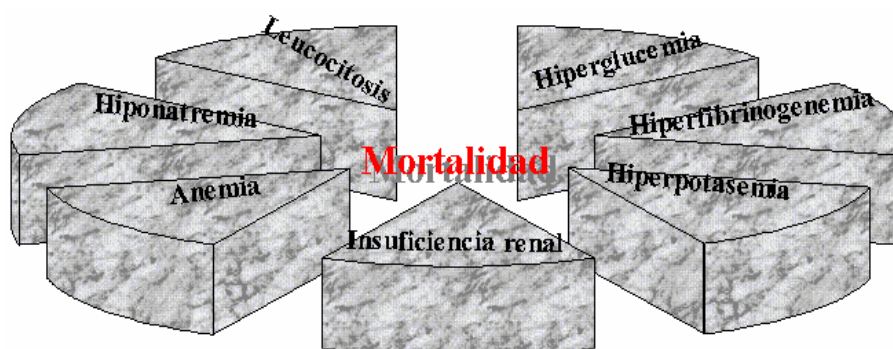
Algunos autores postulan que deberíamos monitorizar la “intensidad inflamatoria” de la enfermedad cardiovascular mediante diferentes biomarcadores y así ajustar mejor la terapéutica antiinflamatoria de la que disponemos (225). No obstante, aunque no hay datos coste-efectividad al respecto, algunos parámetros

como el fibrinógeno, el recuento leucocitario o la PCR van en esta dirección.

El modelo predictivo de riesgo más reconocido y utilizado actualmente es el GRACE Risk Score, clasifica a los pacientes en bajo, medio o alto riesgo y evalúa la probabilidad de muerte a 6 meses para todo tipo de SCA. Empleando esta escala en la muestra de 550 pacientes que contaban con las variables necesarias, observamos una relación directa entre mayor riesgo y mortalidad. En el grupo de alto riesgo fallecía el 38,9%, en el de medio el 9% y en el de bajo el 1,9%. De igual modo comprobamos esta relación con la presencia de eventos cardiovasculares.

Los autores ya anuncian que entre los objetivos del GRACE está explorar en qué medida puede mejorarse el modelo añadiendo nuevos marcadores biológicos (132). Las variables que hemos ido analizando, hemoglobina, recuento leucocitario, glucemia, función renal, sodio, potasio y fibrinógeno guardan una relación con el pronóstico y son útiles como predictores de mortalidad en el seguimiento de pacientes que ingresan con un SCA (Figura 66).

Figura 66



Su fácil accesibilidad y sencilla obtención en la mayoría de los pacientes y situaciones, no deben restarles importancia sino, muy al contrario, debe utilizarse su valor potencial para aproximarnos al pronóstico sobre el riesgo inicial, dirigir correctamente el tratamiento y no menos importante, evitar yatrogenia de medidas innecesarias.

En ocasiones, estas variables son el único dato objetivo del que disponemos para iniciar el protocolo diagnóstico-terapéutico a la espera de pruebas complementarias más específicas. De cualquier manera, dada la información que nos aportan, debemos tenerlas presentes en todo paciente que sufre un evento coronario agudo.



### 6.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

-Siendo este estudio observacional no podemos establecer una aleatorización estratificada, sin embargo, los resultados obtenidos se aproximan a la realidad de la práctica habitual en nuestro medio sin selección previa de los casos.

-A pesar de un tamaño muestral correcto, los datos son de un sólo centro y de éstos se perdieron algunos casos. Esto puede afectar a la validez externa.

-Los pacientes definidos como insuficientes renales al ingreso pueden haberse visto influidos por las condiciones hemodinámicas iniciales y debieran haber sido confirmados a los tres meses.

-Algunos de los trabajos con los que hemos comparado nuestros resultados habían utilizado diferentes puntos de corte para la estratificación de las variables dificultado las comparaciones. No obstante, todos apuntan en la misma dirección.

-Hemos asumido que los tratamientos empleados eran los recomendados por las guías de práctica clínica. Variaciones en pacientes similares han podido modificar su pronóstico.

-Algunas variables, siendo buenas predictoras de mortalidad y eventos cardiovasculares adversos en el análisis bivariante, perdían peso en el multivariante, probablemente influenciadas por el tamaño muestral.

-El seguimiento se realizó durante 6 meses, periodo limitado que de haber sido superior aportaría más información a largo plazo.



## **7. CONCLUSIONES**



1. La escala de riesgo GRACE es un buen predictor de mortalidad en los siguientes seis meses tras un SCA en una cohorte de población en condiciones de práctica clínica que puede diferir de otras poblaciones más seleccionadas.
2. El angor postinfarto es el evento cardiovascular más veces registrado tras el SCA. La causa más frecuente de muerte es el shock cardiogénico.
3. Los pacientes con peor pronóstico son los más añosos, los que presentan al ingreso menor tensión arterial sistólica y diastólica, menor presión de pulso y mayor frecuencia cardíaca.
4. Los valores de hemoglobina al ingreso menores de 10 g/dl se relacionan con una mayor mortalidad en los siguientes seis meses a un SCA.
5. La leucocitosis mayor de 15.000 cell/mm<sup>3</sup> al ingreso se asocian con mayor mortalidad e incidencia de eventos cardiovasculares adversos (angor post-infarto, re-infarto e insuficiencia cardíaca) tras seis meses de seguimiento.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

6. La hiperglucemia mayor de 160 mg/dl al ingreso de un SCA es un buen predictor de mortalidad y eventos cardiovasculares adversos en los siguientes seis meses independientemente del antecedente de diabetes.
7. El índice de Cockcroft es la mejor forma de valorar la insuficiencia renal oculta o no de población no seleccionada en el momento del ingreso tras un SCA. Y está relacionado estrechamente con el pronóstico en cuanto a mortalidad en seis meses.
8. Las alteraciones iónicas como la hiponatremia menor de 131 mEq/L, la hiperpotasemia mayor a 5,1 mEq/L o niveles de fibrinógeno mayores a 450 mg/dl, al ingreso, se asocian con un incremento de la mortalidad tras un SCA.
9. Los valores al ingreso de hemoglobina, leucocitos, glucemia, función renal, sodio, potasio y fibrinógeno nos ayudan a estratificar el riesgo, predecir el pronóstico y evitar complicaciones. La intervención terapéutica precoz y directa sobre estos parámetros mejoraría el pronóstico.

## **8. BIBILIOGRAFÍA**





1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 1999. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2002.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
3. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:337-346.
4. López-Bescós L, Cosín J, Elosua R, et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:1045-1056.
5. Shaper A, Pocock S, Pjilips A, Walker M. Identifying men at high risk of heart attacks: strategy four use in general practice. *Br Med J* 1986;293:474-9.
6. Chang M, Hahn RA, Teutsch SM, Hutwagner LC. Multiple risk factors and population attributable risk for ischemic heart disease mortality in the United States, 1971-1992. *J Clin Epidemiol* 2001;54:638-44.
7. Sans S, et al. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(5):476-485.
8. Buitrago F, Cañón-Barroso L, Díaz-Herrera N, et al. Comparación de las tablas REGICOR y SCORE para la clasificación del riesgo cardiovascular y la identificación de pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiente o antihipertensivo. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(2):139-147.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

9. American Heart Association 2002. Heart and stroke statistical update. Dallas: American Heart Association, 2001. Disponible en: Publications and Resources. Statistics.
10. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 3):14- 8.
11. Arós F. El manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Aceptar la diversidad puede ser importante. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 235 -237.
12. Anderson JL, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2008 Mar 4;117(9):e180.
13. Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502-13.
14. 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.
15. Braunwald E. Unstable angina: An etiologic approach to management. *Circulation*. 1998;98:2219-22.

16. Thygesen K, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007 Nov 27;116(22):2634-53.
17. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. *JAMA*. 1986;255:2774-9.
18. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37: 1571-80.
19. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable Angina Pectoris. *N Engl J Med* 2000;342:101-14.
20. García-Castrillo L. Epidemiología del síndrome coronario agudo en los servicios de urgencias. *Emergencias* 2002;14:S69-S74.
21. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999;281: 707-13.
22. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart*. 1998;80:40-4.

23. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche L, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. 2005;26:18-26.
24. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J*. 2002;143:205-16.
25. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation*. 2001;103:3062-8.
26. Sanz G. Estratificación del riesgo en los síndromes coronarios agudos: un problema no resuelto. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(Supl 3):23-30.
27. Blanco P. Utilidad de los scores de riesgo en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. *Rev CONAREC* 2006;87(22):216-223.
28. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, McCabe CH, Theroux P, Braunwald E. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002;23:223-229.
29. Schnur S. Mortality rates in acute myocardial infarction. II. A proposed method for measuring quantitatively severity of illness on admission to the hospital. *Ann Intern Med*. 1953;39:1018-25.

30. Norris RM, Brandt PW, Caughey DE, Lee AJ, Scott PJ. A new coronary prognostic index. *Lancet*. 1969;1:274-8.
31. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20:457-64.
32. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. For the GUSTO-IIa Investigators. Cardiac Troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med*. 1996;335:1333-41.
33. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1406-32.
34. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable Angina: Diagnosis and Management. *AHCP Clinical Practice Guidelines No. 10*, May 1994 (124).
35. 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;284:835-842.
36. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW. 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 Jun 6;101(22):2557-67.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

37. 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;291:2727-2733.
38. Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessary better. *Eur Heart J.* 2007;28:1072-8.
39. Bardají A, Barrabás JA, Sanchos J, Sánchez PL. Actualización en cardiopatía isquémica 2007. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:37-47.
40. Bueno H, Bardají A, García-Moll X, Alonso J. Actualización en cardiopatía isquémica 2004. *Rev Esp Cardiol* 2005;5:3-12.
41. De Araujo P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Am J Cardiol* 2006;97:334-9.
42. Jaffery Z, Hudson MP, Jacobsen G, Nowak R, McCord J. Modified thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk score to risk stratify patients in the emergency department with possible acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24(2):137-44.
43. García-Moll X. Marcadores de inflamación y de antiinflamación en el síndrome coronario agudo: ¿listos para usarlos en la práctica clínica?. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:615-617.

44. Macín SM, Perna ER, Coronel ML, Kriskovich JO, Bayol PA, Franciosi VA, et al. Influencia de la concentración de glucemia en el momento del ingreso en la evolución a largo plazo de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1268-75.
45. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Betomeu-González V, Consuegra L, Bosch MJ, et al. Prognostic usefulness of white blood cell count on admission and one-year outcome in patients with non-ST segment elevation acute chest pain. *Am J Cardiol*. 2006;98:885-8.
46. Carda-Barrio R, De Agustín JA, Manzano MC, García-Rubira JC, Fernández-Ortiz A, et al. Valor pronóstico intrahospitalario del filtrado glomerular en pacientes con síndrome coronario agudo y creatinina normal. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:714-9.
47. 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.
48. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002;106:24-30.
49. Ray KK, Morrow DA, Sabatine MS, Shui A, Fifi N, Cannon Ch P, et al. Long-term prognostic value of neopterin. A novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;115:3071-8.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

50. Kaski JC, Cruz-Fernández JM, Fernández-Bergés D et al. Marcadores de inflamación y estratificación de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo: diseño del estudio SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndromes). *Rev Esp Cardiol* 2003;53:389-395.
51. Somer T, et al. Disorders of blood viscosity. *Ann Med*. 1993 Feb;25(1):31-9.
52. Foresto P, D'arrigo M, Filippini, F, et al. Evolución de las alteraciones hemorreológicas en pacientes hipertensos. *Medicina (B Aires)*. 2005; 65(2):121-125.
53. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Oct;29(5):435-50.
54. Stoltz JF, Donner M: Hemorheology: Importance of erythrocyte aggregation. *Clin Hemorheol* 1987;7:15.
55. Pfafferott C, et al. Involvement of erythrocyte aggregation and erythrocyte resistance to flow in acute coronary syndromes. *Clin Hemorheol Microcirc*. 1999;21(1):35-43.
56. Demiroglu H. The Importance of Erythrocyte Aggregation in Blood Rheology: Considerations on the Pathophysiology of Thrombotic Disorders. *Blood*, 1997;89 No. 11 (June 1):4236-4236.



57. Sposito AC. The pre-existence of an acute coronary event predicts differences in biological parameters and clinical evolution among patients with longstanding stable angina. *International Journal of Cardiology* 2003;91(3):193-200.
58. Fuchs J, et al. Plasma viscosity in ischemic heart disease. *Am Heart J.* 1984 Sep;108(3 Pt 1):435-9.
59. Assayag EB, Bornstein N, Shapira I, et al. Inflammation-sensitive proteins and erythrocyte aggregation in atherothrombosis. *International Journal of Cardiology* 2005;98(2):271-276.
60. Schechner V, Shapira I, Berliner S. Significant dominance of fibrinogen over immunoglobulins, C-reactive protein, cholesterol and triglycerides in maintaining increased red blood cell adhesiveness/aggregation in the peripheral venous blood: a model in hypercholesterolaemic patients. *European Journal of Clinical Investigation* 2003;33(11):955-961.
61. Chierchia S. Editorial: Inflamación y síndrome coronario agudo. *Rev. Esp. Cardiol.* 2001;54:1135-1140.
62. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999 May 20;340(20):1555-1564.
63. Angiolillo DJ, Biasucci LM, Iluso G y Crea F. La inflamación en los síndromes coronarios agudos: mecanismos e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:433-446.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

64. Paoletti R, Gotto AM, Hajjar DP. Inflammation in Atherosclerosis and Implications for Therapy. *Circulation* 2004;109:III-20-III-26.
65. Haidaris PJ, Francis CW, Sporn LA, et al. Megakaryocyte and hepatocyte origins of human fibrinogen biosynthesis exhibit hepatocyte-specific expression of gamma chain-variant polypeptides. *Blood* 1989; 74(2): 743-750.
66. Toros Xavier H, Castellanos R, Fernandez-Britto JE. Fibrinógeno y riesgo trombótico cardiovascular: algunas reflexiones. *Rev Cubana Invest Bioméd* [online]. 2005;24(3).
67. Otto C, et al. Contribution of fibrinogen and lipoproteins to plasma viscosity in hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: evaluation by selective depletion of lowdensity lipoproteins or fibrinogen. *Metabolism* 2000; 49(6): 810-813.
68. Tataru MC, et al. Plasma fibrinogen in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 157-165.
69. Cavusoglu Y, Gorenek B, Alpsoy S. Evaluation of C-reactive protein, fibrinogen and antithrombin-III as risk factors for coronary artery disease. *IMAJ* 2001;3:13-16.
70. Increased plasma levels of fibrinogen in acute and chronic ischemic coronary syndromes. *Cardiología* 1999 Dec;44(12):1047-1052.

71. Acevedo M, Foody JM, Pearce GL, et al. Fibrinogen: associations with cardiovascular events in an outpatient clinic. *Am Heart Journal* 2002;143(2):277-282.
72. Espinosa, RA. El Fibrinógeno: Factor de Riesgo Cardiovascular. *Invest. Clín*, dic. 2002, vol.43(4):291-301.
73. Retterstol L, Kierulf P, Pedersen JC. Plasma fibrinogen level and long-term prognosis in Norwegian middle-aged patients with previous myocardial infarction. A 10 year follow-up study. *Journal Int Med* 2001;249(6):511-518.
74. Yarnell JW, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation*. 1991;83:836-844.
75. Danesh J, Collins R, Appleby P. Association of Fibrinogen, C-reactive Protein, Albumin, or Leukocyte Count With Coronary Heart Disease. *JAMA*. 1998;279:1477-1482.
76. Núñez J, Fácila L, Llácer A, et al. Valor pronóstico del recuento leucocitario en el infarto agudo de miocardio: mortalidad a largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:631-9.
77. Turner SJ, Ketch TR, Gandhi SK, Sane DC. Routine hematologic clinical tests as prognostic markers in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart Journal* 2008;155(5):806-816.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

78. Coller BS. Leukocytosis and Ischemic Vascular Disease Morbidity and Mortality: Is It Time to Intervene?. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25:658-670.
79. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
80. Bindra K, Berry C, Rogers J, et al. Abnormal haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *QJM* 2006;99(12):851-862.
81. Most AS, Ruocco NA Jr, Gewirtz H. Effect of a reduction in blood viscosity on maximal myocardial oxygen delivery distal to a moderate coronary stenosis. *Circulation* 1986;74:1085-1092.
82. Levy PS, Quigley RL, Gould SA. Acute dilutional anemia and critical left anterior descending coronary artery stenosis impairs end organ oxygen delivery. *J Trauma* 1996;41:416-423.
83. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of Hemoglobin Levels With Clinical Outcomes in Acute Coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042-2049
84. Goncalves AG, Ferreira J, Aguiar C, Trabulo M, Silva JA, Seabra-Gomes R. Prognostic value of baseline hemoglobin in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106(suppl II):II-402.

85. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Usefulness of anemia in men as an independent predictor of two-year cardiovascular outcome in patients presenting with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2006;98(5):580-584.
86. Archbold R, Balami D, Al-Hajiri A, et al. Hemoglobin concentration is an independent determinant of heart failure in acute coronary syndromes: cohort analysis of 2310 patients. *Am Heart J* 2006;152(6):1091-1095.
87. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodelling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-582.
88. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007;28(8):920-1.
89. Klein L, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation* 2005;111:2454-2460.
90. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S. Prognostic importance of hyponatremia in acute ST-elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2004;117(4):242-248.
91. Wang LF, et al. The prognostic value of hyponatremia in patients with acute myocardial infarction. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2006 Mar;34(3):243-6.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS DEL SCA

---

92. Singla I, Zahid M, Good CB, Macicoce A, Sonel AF. Effect of hyponatremia (<135 mEq/L) on outcome in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;100(3):406-8.
93. Acker CG, Johnson JP, Pavelsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med*. 1998;158(8):917-924.
94. Rastegar A, Soleimani M. Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgrad Med J*. 2001;77(914):759-764.
95. Sood MM, Sood AR and Richardson R. Emergency Management and Commonly Encountered Outpatient Scenarios in Patients With Hyperkalemia. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(12):1553-1561.
96. Alfonzo A, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders: Clinical spectrum and emergency management. *Resuscitation* 2006;70(1):10-25.
97. Madias JE, Bimal S, Chintalapally G, et al. Admission Serum Potassium in Patients With Acute Myocardial Infarction: Its Correlates and Value as a Determinant of In-Hospital Outcome. *Chest* 2000;118:904-913.
98. Maciejewski P, Bednarz B, Chamiec T, et al. Acute coronary syndrome: potassium, magnesium and cardiac arrhythmia. *Kardiol Pol*. 2003 Nov;59(11):402-7.

- 99.Kafka H, et al. Serum magnesium and potassium in acute myocardial infarction. Influence on ventricular arrhythmias. Arch Intern Med. 1987;147(3):465-9.
- 100.Hulting J, et al. In-hospital ventricular fibrillation and its relation to serum potassium. Acta Med Scand Suppl. 1981;647:109-16.
- 101.Nordrehaug JE and Von der Lippe G. Hypokalaemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. Br Heart J. 1983 December; 50(6): 525–529.
- 102.American Diabetes Association: report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2001;24:S5-S20.
- 103.Ascaso JF, Aguillo E, Araujo D, Becerra A, Calvo FL, Carmena R y Grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones 2006 Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Av. Diabetologia 2006; 22(2): 11-6.
- 104.Ford ES. Risks for All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Diabetes Associated With the Metabolic Syndrome Diabetes Care. 2005; 28(7): 1769-1778.
- 105.Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. JAMA 2007;298:765-775.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

- 106.Malmberg K, Norhammar A, Wedel J and Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626-2632.
- 107.Capes S, Hunt D, Malmberg K, Gerstein H. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: A systematic overview. *Lancet* 2000;355(9206):773-778.
- 108.Carlson LA, Wahlberg F. Serum lipids, intravenous glucose tolerance and their interrelation studied in ischaemic cardiovascular disease. *Acta Med Scand* 1966;180(3):307-15.
- 109.Oswald GA, Smith CC, Betteridge DJ, and Yudkin JS. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 293(6552): 917-922.
- 110.Oswald GA, Smith CC, Delamothe AP, Betteridge DJ, and Yudkin JS. Raised concentrations of glucose and adrenaline and increased in vivo platelet activation after myocardial infarction.*Br Heart J* 1998;59(6):663-671.
- 111.Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, et al. Fasting glucosa is an important independent risk factor for 30- day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005; 111:754-60.
- 112.Curós A, Serra J. Relevancia de la hiperglucemia en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 447 – 450.



113. Gokhroo R et al, Electrocardiographic correlates of hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 1989 Feb;22(2):267-9.
114. Marfella R, Nappo F, De Angelis L et al. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetología* 2000;43(5):571-5.
115. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, et al. Impact of acute hyperglycemia on left ventricular function after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am Heart Journal* 2003;146(4):674-678.
116. Sala J, Masiá R, González de Molina FJ et al. Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health.* 2002;56:707-12.
117. Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadavalan K, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart.* 2003;89:512-6.
118. Svonitto S, Granger CB, Ardissino D et al. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39:22-29.
119. Ishihara M, Kagawa E, Inoue I, et al. Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short-and long-term mortality after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am J Cardiol.* 2007;99(12):1674-9.
120. Bertomeu V, Sanchís J, Boda V, et al. Niveles de glucemia en pacientes no diabéticos: ¿Es un factor pronóstico en el síndrome coronario agudo?. *Rev Clín Esp* 2006;206(6):271-275.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

121. Farías EF, Cialzeta J, Fontana M, et al. Características clínicas y evolución a largo plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca como complicación del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(7):789-796.
122. Simoons ML. Cardiovascular disease in Europe: challenges for the medical profession. Opening address of the 2002 Congress European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:8-12.
123. Cabadés A. El registro REGICOR y la epidemiología del infarto de miocardio en España: se hace camino al andar. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 342 -345.
124. Bragulat E, López B, et al. Performance Assessment of an Emergency Department Chest Pain Unit. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 276 – 284.
125. Arnau MA, Rueda J, et al. Valor pronóstico del fibrinógeno en pacientes ingresados con sospecha de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(6):622-30.
126. Hellermann JP, Reeder GS, Jacobsen SJ, et al. Longitudinal trends in the severity of acute myocardial infarction: a population study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Epidemiol* 2002;156:246–53.
127. McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar E, et al. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation* 2001;104:19-24.
128. Heras M, Marrugat J. Reduction in Acute Myocardial Infarction Mortality Over a Five-Year Period. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(3):200-8.

129. Bueno H, Bardají A, et al. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol) Rev Esp Cardiol. 2005;58(3):244-52.
130. Jokhadar M, et al. Sudden death and recurrent ischemic events after myocardial infarction in the community. Am J Epidemiol. 2004 Jun 1;159(11):1040-6.
131. Marrón R, Palazón P, et al. Guías clínicas para el manejo de la angina inestable e infarto sin elevación del ST. Estratificación del riesgo. emergencias 2001;13:207-214.
132. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ. 2006;333:1091-4.
133. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. J Am Coll Cardiol 2006;48:1-11.
134. Albalá N, Ancillo P. El síndrome coronario agudo en su clasificación actual. med intensiva. 2006;30(2):74-6.
135. Wang TJ, Mort EA, Nordberg P, et al. A utilization management intervention to reduce unnecessary testing in the coronary care unit. Arch Intern Med 2002;162:1885-90.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

- 136.Lipsic E, et al. Hemoglobin levels and 30-day mortality in patients after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005 Apr 20;100(2):289-92.
- 137.Vaglio J, et al. Relation of anemia at discharge to survival after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005 Aug 15;96(4):496-9.
- 138.Barron HV, Harr SD, Radford MJ, et al. 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.
- 139.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.
- 140.Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H, et al. Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycemia. Detection by a novel laserlight scattering method. *Thromb Haemost* 2000;83:475-479.
- 141.Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:2140-2144.
- 142.Stranders I, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004 May 10;164(9):982-8.

143. Dumaine R, Collet JP, Tanguy ML, Mansencal N, Dubois-Rande JL, Henry P, et al. Prognostic significance of renal insufficiency in patients presenting with acute coronary syndrome (the Prospective Multicenter SYCOMORE study). *Am J Cardiol.* 2004;94: 1543-7.
144. Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 39: 930–936, 2002.
145. Ngarmukos T, et al. Cardiac arrhythmias in Thai Acute Coronary Syndrome Registry. *J Med Assoc Thai.* 2007 Oct;90 Suppl 1:58-64.
146. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:37S–42S.
147. Ketch TR, et al. Derived fibrinogen compared with C-reactive protein and brain natriuretic peptide for predicting events after myocardial infarction and coronary stenting. *Am Heart J.* 2008 Aug;156(2):234-40.
148. Pollack CV, Gibler WB. Advances create opportunities: implementing the major tenets of the new unstable angina guidelines in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2001;38:241-8.
149. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-STsegment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970-1062.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

- 150.Krumholz HM. Ischemic heart disease in the elderly. Special Conference of the 36th National Congress of the Spanish Society of Cardiology. Rev Esp Cardiol. 2001 Jul;54(7):819-26.
- 151.Cabero A. Tratamiento hormonal sustitutivo en la prevención de la cardiopatía isquémica en la mujer. Argumentos a favor. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 491-498.
- 152.Bassand JP, Hamm C, Ardissino D et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2007;60(10):1070.e1-e80.
- 153.Mancia G, 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 Sep;25(9):1751-62.
- 154.Rapezzi C, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2008 Jan;29(2):277-8.
- 155.Kaplan RC, et al. Predictors of subsequent coronary events, stroke, and death among survivors of first hospitalized myocardial infarction. J Clin Epidemiol. 2002 Jul;55(7):654-64.
- 156.De Luca G, et al. Cardiogenic shock developing in the coronary care unit in patients with ST-elevation myocardial infarction. J Cardiovasc 2008. Oct;9(10):1023-1029.

157. Blacher J, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Inter Med.* 2000 Apr 24;160(8):1085-9.
158. Domanski MJ, et al. Determinants and Prognostic Information Provided by Pulse Pressure in Patients With Coronary Artery Disease Undergoing Revascularization (The Balloon Angioplasty Revascularization Investigation [BARI]). *Am J Cardiol.* 2001 Mar 15;87(6):675-9.
159. Voors AA, et al. Low pulse pressure is independently related to elevated natriuretic peptides and increased mortality in advanced chronic heart failure. *Eur Hearth J.* 2005 Sep;26(17):1759-64.
160. Frudenberger RS, et al. Is there an optimal hemoglobin value in the cardiac intensive care unit? *Curr Opin Crit Care.* 2003 Oct;9(5):356-61.
161. Welsh P, et al. Associations of proinflammatory cytokines with the risk of recurrent stroke. *Stroke.* 2008 Aug;39(8):2226-30.
162. World Health Organization. Nutritional anaemias. Report of Scientific Group. Technical Report Series No. 405. Geneva: WHO; 1968.
163. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, Genth-Zotz S, Sharma R, Ponikowski PP, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol* 2003;91:888-91.
164. Wu WC, Rathore SS, Radford M J, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 2001;345:1230-6.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

165. Corwin HL, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Dec 11;288(22):2827-35.
166. Singla I, Zahid M, Good CB, et al. Impact of blood transfusions in patients presenting with anemia and suspected acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:1119-21.
167. Van der Meer P, et al. Erythropoietin in cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2004 Feb;25(4):285-91.
168. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 12;52(7):501-11.
169. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
170. Zairis MN, et al. The impact of hs C-reactive protein and other inflammatory biomarkers on long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndromes. *Atherosclerosis*, 2007 Oct;194(2):397-402. Epub 2006 Sep 8.
171. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, et al. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. *Am J Cardiol* 2001;87:636-9.
172. Yen MH, Bhatt DL, Chew DP, et al. Association between admission white blood cell count and one-year mortality in patients with acute coronary syndromes. *Am J Med* 2003;115:318-21.



173. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, et al. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2004;147:42-8.
174. Menon V, Lessard D, Yarzebski J, et al. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:368-72.
175. 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.
176. Baran KW, Nguyen M, McKendall GR, et al. Double-blind, randomised trial of an anti-CD18 antibody in conjunction with recombinant tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction: limitation of myocardial infarction following thrombolysis in acute myocardial infarction (LIMIT AMI) study. *Circulation* 2001;104:2778-83.
177. Madjid M, et al. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 16;44(10):1945-56.
178. Smit JJJ, Ottervanger JP, Slingerland RJ, Suryapranata H, Hoorntje JCA, Dambrink JHE, et al, on behalf of the On-TIME study group. Successful reperfusion for acute ST elevation myocardial infarction is associated with a decrease in WBC count. *J Lab Clin Med* 2006;147:321-6.
179. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657-70.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

180. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J.* 2004 Nov;25(21):1880-90.
181. Palma JL. La diabetes mellitus entendida como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007;7:H12-9.
182. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 32 (2003) 385-410.
183. Monteiro P, Goncalves L, Providencia LA. Diabetes and cardiovascular disease: the road to cardioprotection. *Heart.* 2005;91:1621-5.
184. Marfella R, Siniscalchi M, et al. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care.* 2003 Nov;26(11):3129-35.
185. Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005 Feb;26(4):328-31.
186. Petursson P, et al. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2007 Apr 4;116(3):315-20.
187. Malmberg K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005 Apr;26(7):650-61.

188. Weston C, et al. Early impact of insulin treatment on mortality for hyperglycaemic patients without known diabetes who present with an acute coronary syndrom. *Herth*. 2007 Dec;93(12):1542-6.
189. Lameire N, van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005;365:417-30.
190. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.
191. Anavekar NS, Solomón SD. Comparison of renal function and cardiovascular risk following acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2008 Apr 1;101(7):925-9.
192. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9: Suppl:S16-S23.
193. Luft FC. Renal disease as a risk factor for cardiovascular disease. *Basic Res Cardiol* 2000;95:Suppl 1:I72-I76.
194. Lazzeri C, Valente C, et al. Uric acid in the acute phase of ST elevation myocardial infarction submitted to primary PCI: Its prognostic role and relation with inflammatory markers A single center experience. *Int J Cardiol*. 2008 Aug 4.
195. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:504-10.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

196. Lawson N, Lang T, Broughton A, Prinsloo P, Turner C, Marenah C: Creatinine assays: time for action? *Ann Clin Biochem* 39: 599-602, 2002.
197. Smilde TDJ, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation*. 2006;114:1572-80.
198. Payne RB: Creatinine clearance and glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem* 37: 98-9, 2000.
199. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
200. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130: 461-70, 1999.
201. Fácila L, Núñez J. Valor pronóstico de la creatinina sérica en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(3):209-16.
202. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108:2154-69.

- 203.Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, Pinero G, Avezum A, et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*. 2003;89: 1003-8.
- 204.Anavekar NS, McMurray JJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1285-95.
- 205.Lamb EJ, O'Riordan SE, Delaney MP: Kidney function in older people: pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta* 334: 25-40, 2003.
- 206.Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A: Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 163: 356-60, 2003.
- 207.de Francisco AL. Prevalence of kidney insufficiency in primary care population in Spain: EROCAP study. *Nefrología*. 2007;27(3):300-12.
- 208.Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, De Francisco ALM, et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. Documento de consenso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología molecular (SEQC) y la Sociedad Española de Nefrología (SEN) *Nefrología*. 2006;26:658-65.
- 209.Lamb EJ, Tomson CRV, Roderick PJ: Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 42: 321-45, 2005.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

210. Upadhyay A, et al. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006 Jul;119(7 Suppl 1):S30-5. Review.
211. Lee CT, et al. Hyponatremia in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2000 May;18(3):264-8.
212. Golberg A, Hammerman H, et al. Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2006 Apr 10;166(7):781-6.
213. Oren RM, et al. Hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2005 May 2;95(9A):2B-7B. Review.
214. López-Sendón J, Swedberg K, et al. Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(12):1213-32.
215. Goldberg A, et al. Prognostic importance of hyponatremia in acute ST-elevation myocardial infarction. *Am J Med.* 2004 Aug 15;117(4):242-8.
216. Islas DA, Carrillo JE, et al. Relación entre el BNP y las arritmias en pacientes con síndrome coronario agudo. *Med Int Mex* 2007;23(6):486-92.
217. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: International Consensus on Science. Part 8: Advanced Challenges in resuscitation: Section 1: Life-threatening electrolyte abnormalities. *Circulation* 2000;102:217—22.

- 218.Cooper WD, et al. Cardiac arrhythmias following acute myocardial infarction: associations with the serum potassium level and prior diuretic therapy. *Eur Heart J*.1984 Jun;5(6):464-9.
- 219.Bermudez EA, Rifai N, Buring J, et al. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1668–73.
- 220.Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Quiles J, Roy D, Kaski JC. Elevated serum neopterin predicts future adverse events in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2005;26:457–63.
- 221.Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004;109:1724-8.
- 222.Gil M, et al. Plasma fibrinogen and troponin I in acute coronary syndrome and stable angina. *Int J Cardiol*. 2002 Apr;83(1):43-6.
- 223.Nissen SE. High-dose statins in acute coronary syndromes. Not just lipid levels. *JAMA* 2004;292:1365-7.
- 224.Graninger M, Reiter R, Drucker C, et al. Angiotensin receptor blockade decreases markers of vascular inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:335-9.

## BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EL SCA

---

225. Athyros VG, et al. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? *Atherosclerosis*. 2008 Sep;200(1):1-12.